

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

Адрес для корреспонденции: 127051, Москва, ул. Трубная, д. 25, корп. 1, эт. 7

тел. +7 499 686 02 37

E-mail: journal@russco.org
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

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



ISSN 2224-5057 (Print)
ISSN 2587-6813 (Online)

Злокачественные опухоли

Том 9 №3s1 • 2019

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., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Н.В. Жуков, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Москва, Россия

Е.Н. Имянитов, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия

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

В.М. Моисеенко, д.м.н., проф., ГБУЗ «СПб КНПЦСВМП (о)», Санкт-Петербург, Россия

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

Р.В. Орлова, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО СПГУ, Санкт-Петербург, Россия

И.В. Поддубная, д.м.н., проф., ФГБОУ ДПО «РМАНПО», Москва, Россия

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

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

Д.Д. Сакаева, д.м.н., проф., ГБУЗ «РКОД 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, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

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

ВЕДУЩИЕ РАЗДЕЛОВ

Поддерживающая терапия в онкологии

А.В. Снеговой, д.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

О.О. Мануйлова, к.м.н.

Как написать научную статью

Н.В. Жуков, д.м.н.

А.А. Хисамов

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

В.В. Бредер, д.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., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

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

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

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

Р.Е. Израилов, д.м.н., проф., ГБУЗ МКНЦ, Москва, Россия

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

И.В. Колядина, д.м.н., проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО 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 университет «Реавиз», Самара, Россия

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

Т.В. Митин, д-р, Орегонский университет здоровья и науки, Портленд, Орегон, США

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

А.Э. Протасова, проф., ФГБОУ ВО СПГУ, Санкт-Петербург, Россия

Г.А. Раскин, д.м.н., ФГБУ «РНЦХТ им. акад. А.М. Гранова», Санкт-Петербург, Россия

Д.Л. Ротин, д.м.н., ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», Москва, Россия

И.В. Рыков, к.м.н., ФГБУЗ «СПб больница РАН», Санкт-Петербург, Россия

А.В. Снеговой, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

А.С. Тюляндина, д.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., проф., ГБУЗ МКНЦ, Москва, Россия

СОДЕРЖАНИЕ

Собственные исследования

- 3 ОПТИМИЗАЦИЯ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЭКСТРАНДАЛЬНОЙ ДИФFUЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ЖЕЛУДКА
Ю.Н. Виноградова, А.И. Чумаченко, В.В. Рябчикова, Е.В. Карягина, Н.В. Медведева, М.М. Ходжибекова, Р.В. Орлова, Н.В. Ильин,

Обзоры и аналитика

- 9 ИСТОЧНИКИ ПРОИСХОЖДЕНИЯ СЕРОЗНЫХ КАРЦИНОМ ЯИЧНИКА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ
А.В. Асатурова
- 15 АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ II СТАДИИ — ТРУДНОЕ РЕШЕНИЕ ДЛЯ ХИМИОТЕРАПЕВТА
М.Ю. Федянин
- 23 СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ФОКУСЕ СИСТЕМНЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ
И.А. Балдуева, А.Ю. Зозуля, С.Н. Новиков
- 26 ИНФЕКЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С ОБРАЗОВАНИЕМ БИОПЛЕНОК
И.Н. Петухова, Н.В. Дмитриева, З.В. Григорьевская, Н.С. Багирова, И.В. Терещенко
- 32 ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА В КЛИНИКЕ
Н.С. Багирова, И.Н. Петухова, З.В. Григорьевская, И.В. Терещенко, Н.В. Дмитриева

Тезисы постерных докладов и принятые к публикации

- 44 Меланома и опухоли кожи
- 49 Рак молочной железы
- 63 Рак легкого
- 66 Опухоли желудочно-кишечного тракта
- 81 Онкогинекология
- 93 Онкоурология
- 104 Онкохирургия
- 109 Нейроонкология
- 111 Опухоли головы и шеи
- 123 Онкогематология
- 124 Онкогенетика
- 130 Сопроводительная терапия
- 131 Экспериментальная онкология
- 139 Морфология опухолей
- 144 Детская онкология
- 147 Лучевая терапия
- 151 Эпидемиология
- 159 Другое

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s1-3-8

Цитирование: Виноградова Ю.Н., Чумаченко А.И., Рябчикова В.В., Карягина Е.В., Медведева Н.В. Оптимизация органосохраняющего лечения больных экстрагандалной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой желудка. Злокачественные опухоли 2019; 3s1:3-8

ОПТИМИЗАЦИЯ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЭКСТРАНДАЛЬНОЙ ДИФфуЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ЖЕЛУДКА

Ю.Н. Виноградова¹, А.И. Чумаченко¹, В.В. Рябчикова², Е.В. Карягина³, Н.В. Медведева², М.М. Ходжибекова¹, Р.В. Орлова⁴, Н.В. Ильин¹

1. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;
2. Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург, Россия;
3. Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 15», Санкт-Петербург, Россия;
4. Санкт-Петербургский городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия

Резюме.

Введение. Экстрандалная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) желудка является редкой патологией, при которой не определены стандарты терапии. Хирургическое лечение не считается оптимальным с точки зрения принципов органосохраняющей терапии; кроме того, лимфомы высокочувствительны к химиолучевому лечению.

Материал и методы. Изучены непосредственные и отдаленные результаты 60 первичных больных экстрагандалной ДВКЛ желудка, получавших иммунополихимиотерапию и лучевую терапию (26 пациентов) или только иммунополихимиотерапию (34 больных), закончивших лечение и вошедших в ремиссию и стабилизацию. У ряда больных проведено ПЭТ/КТ-исследование с ¹⁸F-ФДГ до лечения, после иммунополихимиотерапии и лучевого лечения.

Результаты. Установлена более высокая эффективность комбинированного органосохраняющего лечения по критериям частоты рецидивов и безрецидивной выживаемости. После химиолучевого лечения все больные находятся в клинко-метаболической ремиссии. Рецидивы возникли у 4 (11,8%) больных только в группе лекарственного лечения. 5-летняя безрецидивная выживаемость группы комбинированного лечения составила 100%, только лекарственной терапии — 83,7% (p<0,05); общая 5-летняя выживаемость 91,5% и 88,8% соответственно. При исходном ПЭТ/КТ-исследовании у 3 из 20 больных, не смотря на явные клинко-эндоскопические признаки ДВКЛ желудка, ПЭТ-исследование было отрицательным. У 18 из 25 обследованных пациентов (72,0%) после этапа иммунополихимиотерапии получены ПЭТ/КТ-негативные показатели, что соответствовало клинческим и эндоскопическим данным в пользу полной ремиссии.

Заключение. Химиолучевое лечение больных экстрагандалной ДВКЛ желудка более эффективно в сравнении с результатами группы пациентов с только иммунополихимиотерапией. ПЭТ/КТ-исследование может быть полезным на всех этапах клинческого течения заболевания.

Ключевые слова: лимфомы желудка, химиолучевое лечение, ПЭТ/КТ-исследование

ВВЕДЕНИЕ

Желудочно-кишечный тракт — наиболее частая экстрагандалная локализация, занимающая 30–40% всех экстрагандалных лимфом и от 4 до 20% всех неходжкинских лимфом [1, 2]; при этом поражение желудка наблюдается в 50–60% [3]. Среди иммуноморфологических

вариантов экстрагандалных лимфом желудка лидируют MALT- и диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ); значительно реже наблюдается лимфома из клеток мантии, фолликулярная лимфома и периферическая Т-клеточная лимфома. Кроме общепринятых при лимфомах диагностических стадирующих процедур, у больных лимфомами желудка основным методом диагностики является

Собственные исследования

эндоскопическая биопсия новообразования с последующим иммуногистохимическим исследованием биоптата, что позволяет детально охарактеризовать тип опухоли, установить вариант лимфомы, что важно для выработки лечебной тактики. Хирургическое вмешательство, как лечебный компонент, в настоящее время — в эру органосохраняющего лечения — считается нецелесообразным и применяется только в случаях глубокой опухолевой инфильтрации с риском кровотечения и (или) перфорации [4, 5]. Остальные пациенты (а их большинство) могут получать органосохраняющее лечение [6].

Сведения о роли ПЭТ-исследования с ^{18}F -ФДГ у данной категории больных немногочисленны и противоречивы. Известно, что в физиологических условиях ^{18}F -ФДГ накапливается в значительных количествах в головном мозге, миокарде, кишечнике, мышцах, а также в желудке, что затрудняет ПЭТ-диагностику при лимфомах желудка и рядом лежащих опухолевых очагов. В последние годы особые надежды возлагаются на использование совместного ПЭТ/КТ-исследования, являющегося одновременно функциональным и структурным методом диагностики [7], но сведения о ПЭТ/КТ при ДВКЛ желудка до и после лечения отсутствуют.

Если лучевая терапия в лечении MALT-лимфом желудка давно и успешно используется [8, 9], то у больных ДВКЛ желудка сведения об этом единичны. Общепринятым считается использование иммунополихимиотерапии (ИПХТ), как это принято при нодальных лимфомах (3–6 циклов R-CHOP-21 при локальных стадиях), необходимость последующего применения лучевой терапии неясна [10, 11, 12]. Больные III–IV стадии получают только 6–8 циклов R-CHOP; вопрос о необходимости лучевой терапии остается открытым [13].

Японские исследователи [14] проводили лечение 75 больным ДВКЛ желудка (35 — I–II стадии, 40 — III–IV стадии). Больные с распространенной опухолью получали только 6–8 циклов R-CHOP; с локальной — 10 пациентов подверглись гастрэктомии из-за риска кровотечения и прободения, 25 больных получили 3 цикла R-CHOP и лучевую терапию в объеме облучения пораженных регионов. При медиане наблюдения 32 мес. в целом по группе полная ремиссия достигнута у 83%; 5-летняя общая выживаемость — 72%. Указывают, что I стадия может быть пропущена при ПЭТ-исследовании (у 5 больных I стадии с гистологически доказанной ДВКЛ желудка исходно ПЭТ-сканы были отрицательными). Данных о роли лучевой терапии нет.

По данным Mehmood [15] из 125 больных ДВКЛ желудка у 79% была I–II стадии, у 21% — III–IV стадии; 83% пациентов находились в группе низкого или низкого промежуточного риска прогрессирования по критериям международного прогностического индекса. 39% больных получали только ИПХТ; 23% — оперативное лечение + ИПХТ; 38% — ИПХТ + лучевую терапию. Общая 5-летняя выживаемость была одинаковой (73–79%) в группах комбинированного лечения и значительно превышала таковую группы только

ИПХТ (55%). В целом общая 5-летняя выживаемость 125 больных составила 68%, беспрогрессивная — только 57%, что указывает на недостаточный локальный контроль. Кроме того, отдаленные результаты были значительно лучше у пациентов с низким риском (79%), чем таковые с низким промежуточным (61%), высоким промежуточным (42%) и высоким риском прогрессирования (29%), что свидетельствует о важной прогностической роли индекса у больных ДВКЛ желудка.

Греческие авторы [16] представили результаты терапии 165 больных ДВКЛ желудка, леченных в 1980–2014 гг., 85% пациентов были в I–II стадии, 15% — III–IV стадии. Только ПХТ CHOP получили 84, ИПХТ R-CHOP — 55; 26 больных подверглись гастрэктомии с или без лучевой терапии. При медиане общей выживаемости всей группы 16,5 лет этот показатель у пациентов с хирургическим лечением без ПХТ составил всего 21 мес. Вопрос о роли лучевого лечения не изучали.

На большой группе 303 больных ДВКЛ желудка (1994–2015 гг.) исследователи из Китая [17] показали, что при медиане наблюдения 42 мес. в условиях различных методов терапии (только ПХТ — 192; оперативное лечение + лучевая терапия — 21; ПХТ+ оперативное лечение + лучевая терапия — 78; тактика «наблюдай и жди» — 12 пациентов), общая 3-летняя выживаемость всей группы составила 75%, беспрогрессивная — 80%. В группе химиохирургического лечения по сравнению с только ПХТ общая выживаемость была одинаковой (87% и 78%, $p > 0,1$), но беспрогрессивная выше при сочетании трех методов терапии (84% и 72%, $p = 0,01$). Включение лучевой терапии не влияло на общую, но увеличивало беспрогрессивную выживаемость на 20%. Кроме того, показано, что нет различий в отдаленных результатах терапии ДВКЛ желудка различных молекулярных подтипов — GCB или ABC (non-GCB).

Таким образом, анализ немногочисленных данных по диагностике и лечению ДВКЛ желудка показывает отсутствие общепринятых стандартов, неопределенность роли лучевой терапии, значения исходного ПЭТ-исследования и его данных на различных этапах заболевания.

Цель исследования — повышение эффективности лечения больных экстранодальной ДВКЛ желудка путем использования консолидирующей лучевой терапии.

В задачи исследования входило:

1. Оценить непосредственные результаты группы больных, получавших ИПХТ или ИПХТ с лучевой терапией.
2. Оценить отдаленные результаты группы больных, получавших ИПХТ или ИПХТ с лучевой терапией
3. Определить значение исходного и последующих ПЭТ-исследований с ^{18}F -ФДГ на разных этапах терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 60 первичных больных экстранодальной ДВКЛ желудка в возрасте 25–87 лет (средний — 62,8 лет), получавших и закончивших лече-

Таблица 1. Клиническая классификация лимфом желудочно-кишечного тракта

Стадии	Степень поражения
I	Опухоль в пределах желудочно-кишечного тракта (без пенетрации серозной оболочки) или одиночный первичный очаг, или множественные очаги в пределах одного органа
II	
II1	Опухоль, выходящая за пределы желудочно-кишечного тракта, с вовлечением лимфатических узлов; Локальные лимфатические узлы: парагастральные в случае поражения желудка или мезентеральные для лимфом любого отдела кишечника;
II2	Отдаленные лимфатические узлы: парааортальные и паракаваальные тазовые;
II E	Пенетрация серозного покрова в сочетании или без прорастания прилежащих органов: поджелудочная железа, ободочная кишка, печень; перфорация с перитонитом
IV	Поражение желудочно-кишечного тракта с вовлечением супрадиафрагмальных лимфатических узлов или диссеминированные экстранодальные очаги с любым объемом поражения лимфатического аппарата

ние в период январь 2006 — июнь 2018 гг. в двух группах: ИПХТ + лучевая терапия (26 больных, РНЦРХТ) или только ИПХТ (34 пациента, СПб ГОД, больница № 15, больница № 31, Санкт-Петербург); из них мужчин — 28, женщин — 32. Согласно специальной стадирующей классификации лимфом желудка I стадия была у 20 больных, II стадия у 18 пациентов, IV стадия у 22 пациентов (табл. 1) [18].

Признаки специфической интоксикации наблюдали у 17 пациентов. Больные, получавшие хирургическое лечение, а также с резистентностью и с первичным прогрессированием на фоне 1 линии ИПХТ, в исследование не включались; группа состояла из больных, достигших в результате первой линии ИПХТ полной, частичной ремиссии или стабилизации заболевания. Критериями исключения были также ВИЧ-инфекция и синхронные первично множественные опухоли. Кроме поражения желудка у всех больных, при II или IV стадии в опухолевый процесс вовлекались различные регионы (табл. 2).

Группы комбинированного лечения и только ИПХТ были сопоставимы по критериям риска прогрессирования (табл. 3), стадиям заболевания (табл. 4) и уровням риска согласно международному прогностическому индексу (табл. 5).

Средний период наблюдения группы в целом составил $44,0 \pm 2,1$ мес. (8–120 мес.); групп комбинированного лечения и только ИПХТ — $46,5 \pm 2,9$ мес. и $42,1 \pm 3,0$ мес. соответственно ($p > 0,1$); более 5 лет наблюдали 14 из 26 (53,9%) больных группы ИПХТ + лучевая терапия и 15 из 34 (44,1%) пациентов группы ИПХТ ($p > 0,1$). 55 больных в первой линии терапии получали ИПХТ по схеме R-СНОР; 5 пациентов (2 — в группе комбинированного лечения, 3 — в группе ИПХТ) — DA-ЕРОСН-R. Лучевую терапию осуществляли на линейных ускорителях электронов с граничной энергией 6 МэВ до суммарных очаговых доз 30–36 Гр обычным (23 больных) или мультифракционированием (3 пациента) в условиях 2D- (16 больных) или 3D-планирования (10 пациентов) на

Таблица 2. Регионы поражения у больных экстранодальной ДВКЛ желудка

Участок поражения	n
Селезенка	10
Парагастральные лимфатические узлы	8
Парааортальные лимфатические узлы	8
Поджелудочная железа	7
Подвздошные и паховые лимфатические узлы	6
Печень	4
Лимфатические узлы средостения	3
Кости	3
Плевра	2
12-перстная кишка	2
Толстая кишка	2
Костный мозг	1
Легкие	1
Нижняя полая вена	1
Пищевод	1
Купол диафрагмы	1
Яичник	1

Таблица 3. Критерии риска прогрессирования двух групп больных

Критерии	ИПХТ+ лучевая терапия (n=26)	ИПХТ (n=34)
Возраст > 60 лет	20 (76,9%)	24 (70,5%)
Повышенный уровень ЛДГ	18 (69,2%)	25 (73,5%)
IV стадия	10 (38,5%)	12 (35,3%)
Вовлечение > 1 экстранодального очага	11 (42,3%)	13 (38,2%)
ECOG ≥ 2	1 (3,9%)	1 (2,9%)

Таблица 4. Стадирование экстранодальной ДВКЛ желудка двух групп больных

Распространенность опухоли	ИПХТ + лучевая терапия (n=26)	ИПХТ (n=34)
I стадия (n=20)	9 (34,6%)	11 (32,4%)
II стадия (n=18)	7 (26,9%)	11 (32,4%)
IV стадия (n=22)	10 (38,5%)	12 (35,3%)

Таблица 5. Международный прогностический индекс двух групп больных

Уровень риска	ИПХТ + лучевая терапия (n=26)	ИПХТ (n=34)
Низкий (0-1)	4 (15,4%)	5 (14,7%)
Низкий промежуточный (2)	14 (53,9%)	20 (58,9%)
Высокий промежуточный (3)	5 (19,2%)	5 (14,7%)
Высокий (4-5)	3 (11,5%)	4 (11,8%)

В табл. 3, 4, 5 различия между признаками групп статистически недостоверны ($p > 0,1$).

Собственные исследования

весь объем желудка и парагастральные лимфатические узлы у всех получавших облучение пациентов и дополнительно, при клинической необходимости, облучали оставшиеся после ИПХТ очаги у пациентов с распространенным опухолевым процессом (селезенка, кости, парааортальные лимфатические узлы). Поражение желудка наблюдали во всех отделах в различных формах: экзофитная (одиночный или множественные очаги), инфильтративная, инфильтративно-язвенная, смешанная. Ремиссия, как правило, подтверждалась иммуноморфологическим исследованием биоптатов, полученных при биопсии различных отделов желудка через 2–3 мес. после окончания лечения. В группе ИПХТ при недостаточной эффективности первой линии (стабилизация заболевания, частичная ремиссия) осуществляли вторую (GDP, ICE, R-DHAP, R-CHOEP; 8 пациентов) и третью линию (PPES, RB; 2 больных). ПЭТ/КТ-исследование с ^{18}F -ФДГ проводили у 20 больных до лечения, у 25 пациентов через 3 недели после ИПХТ, и у 15 больных спустя 4 недели после курса лучевой терапии. Результаты ПЭТ/КТ оценивали визуально и с применением количественной методики-определения показателя стандартизованного уровня захвата (SUVmax). До лечения, после ИПХТ и лучевой терапии проводили фиброгастроскопическое исследование. Лучевые реакции, непосредственные и отдаленные результаты оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ [19], критериями Cheson [20, 21, 22], классификацией RTOG/EORTC и шкалой CTC-NCIC [23]. Сравнение различий показателей проводили с применением критериев Фишера и Стьюдента, оценивали общую и безрецидивную выживаемость.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Программа лечения была полностью выполнена у всех 60 больных. После первой линии ИПХТ в целом по группе полный ответ установлен у 46 (76,7%) больных, частичный — у 11 (18,3%), стабилизация заболевания (отсутствие выраженной динамики опухоли) — у 3 (5,0%) пациентов. После первой линии ИПХТ по двум изучаемым группам (ИПХТ + лучевая терапия и ИПХТ) не было различий в частоте различных непосредственных результатов: полной ремиссии — 20 больных (76,9%) и 26 пациентов (76,5%); частичной — 5 больных (19,2%) и 6 пациентов (17,7%); стабилизации — 1 больной (3,9%) и 2 пациента (5,9%) соответственно ($p > 0,1$). В группе комбинированного лечения, как уже указывалось, независимо от эффекта первой линии ИПХТ всем 26 пациентам проведена лучевая терапия, в результате которой у всех (100%) больных получена полная ремиссия. В группе только лекарственного лечения после проведения первой линии в случае получения полной ремиссии терапию далее не проводили; при частичной ремиссии или стабилизации у 8 больных осуществляли последующие линии химиотерапии. Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток не проводилась.

В группе комбинированного лечения 24 из 26 (92,3%) больных находятся в полной ремиссии после лучевой терапии; 2 пациента 57 и 68 лет умерли в ремиссии по основному заболеванию через 11 мес. и 43 мес. наблюдения от осложнений ранее длительно существующей сердечно-сосудистой патологии (инфаркт, острая сердечно-сосудистая недостаточность). Рецидивов в этой группе не было. В группе только лекарственного лечения после окончания программы терапии в полной ремиссии находятся 30 из 34 (11,8%) пациентов; умерло 3 больных (8,8%) от рецидивов заболевания через 8, 17 и 44 мес. наблюдения; еще 1 рецидив возник у одного больного через 46 мес., в том числе в желудке, верифицирован и излечен с помощью второй линии ПХТ. Рецидивы возникали после ИПХТ R-CHOP. Таким образом, в группе ИПХТ было 4 рецидива (11,8%), что достоверно больше ($p < 0,01$) по сравнению с группой комбинированного лечения, где их не было. Вторые опухоли диагностировали в целом по всей группе 60 больных у 3 пациентов (5,0%): в группе комбинированного лечения у 1 больной (3,9%); аденокарцинома желудка через 20 мес. наблюдения и в группе только ИПХТ — 2 пациента (5,9%); папиллярный рак щитовидной железы через 47 мес. и аденокарцинома желудка через 20 мес. наблюдения). Общая 5-летняя выживаемость группы комбинированного лечения и только ИПХТ составили 91,5% и 88,8% соответственно ($p > 0,1$), 5-летняя безрецидивная — 100% и 83,7% ($p < 0,05$). Общие лучевые реакции легкой степени отмечали у всех больных, получавших лучевую терапию, в виде утомляемости, снижения аппетита, сонливости. 18 пациентов предъявляли жалобы на тошноту, у 4 больных была однократная рвота, купированная применением антиэметических препаратов. Данные лучевые реакции, а также стабильные гематологические показатели не требовали перерыва в лучевой терапии. Клинического значения различных способов планирования лучевой терапии не отмечено. При анализе данных ПЭТ средний SUVmax в желудке составлял $13,8 \pm 1,1$ (2,0–33,1), у одного и того же больного в различных отделах SUVmax может отличаться. Например, у пациента В. в теле желудка — 18,8; в антральном отделе — 5,7; а в парагастральных лимфатических узлах — 2,7; что свидетельствует о различной агрессивности опухоли. Динамика SUVmax после лечения в различных регионах может быть разной. Так, у больного Д. после ИПХТ метаболическая активность в желудке сохранялась, а в регионарных лимфатических узлах становилась нормальной, метаболическая активность после ИПХТ становилась нормальной, но спленомегалия сохранялась.

При исходном ПЭТ/КТ исследовании у 3 из 20 обследованных больных (15,0%), несмотря на явные клинические и морфологические признаки опухолевого поражения, очагов патологического накопления ^{18}F -ФДГ в желудке выявлено не было. После этапа ИПХТ у 18 из 25 обследованных пациентов (72,0%) получены ПЭТ-негативные показатели, что соответствовало клиническим и эндоскопическим данным, свидетельствующим в пользу полной ремиссии. У 7 (28,0%) больных после ИПХТ оставалась метаболическая

активность в проекции желудка, которая сочеталась с отсутствием эндоскопических данных в пользу остаточного очага (у 4 пациентов) и с наличием их (у 3 больных). После лучевой терапии у всех 20 обследованных больных были ПЭТ-отрицательные результаты, сопровождавшиеся полной ремиссией по эндоскопическим данным. У 2 пациентов с возникшими в дальнейшем рецидивами, ПЭТ-исследование после первой линии ИПХТ было отрицательным, что дало возможность подтвердить клинко-метаболическую ремиссию в тот период, но не было прогностически значимым.

ОБСУЖДЕНИЕ

Актуальность нашего исследования связана с отсутствием данных о роли лучевой терапии и ПЭТ/КТ-исследования у больных экстранодальной ДВКЛ желудка в динамике терапии и необходимостью повышения эффективности органосохраняющего лечения. Критерии включения больных (отсутствие хирургического лечения, наличие ответа на 1 линию терапии или стабилизации, полное завершение программы терапии) позволили исключить пациентов с первичным прогрессированием и оперативным лечебным вмешательством. 43 из 60 больных имели низкий или низкий промежуточный риск прогрессирования; группы комбинированного лечения и только ИПХТ были сопоставимы по основным прогностическим факторам и сроке наблюдения, который в целом по группе составил 44 мес. После первой линии терапии (в основном, R-СНОР) только у 76,7% пациентов получен полный ответ, что свидетельствует о недостаточной эффективности первой линии, тогда как присоединение лучевой терапии дает 100% полный ответ ($p < 0,01$) и безрецидивную выживаемость 100%. В группе контроля (только ИПХТ) возникли 4 рецидива, причем 2 из них ранних, 1 — в том числе в желудке, что свидетельствует о недостаточном локальном противоопухолевом контроле, который связан с обязательным применением лучевой терапии не только на весь желудок и парагастральные лимфатические узлы, но и на оставшиеся очаги в других регионах с неполным регрессом после ИПХТ.

ПЭТ/КТ-исследование имеет важное значение на всех этапах клинического течения заболевания, но наиболее значимым, на наш взгляд, оно является после ИПХТ и лучевого лечения для оценки эффективности терапии. Исходное ПЭТ/КТ-исследование, как и в динамике применительно к желудку при наличии обязательного его эндоскопического исследования на всех этапах терапии имеют дополнительное значение и эти данные должны быть оценены в сочетании с данными эндоскопии. ПЭТ-негативные результаты исследования имеют высокое прогностическое значение, особенно после лучевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами впервые получены данные о роли консолидирующей лучевой терапии и ПЭТ/КТ-исследования в динамике клинического течения заболевания у больных экстранодальной ДВКЛ желудка. Показано значение повышения локального контроля при использовании лучевой терапии по критериям частоты рецидивов и безрецидивной выживаемости, а также неоднозначной роли ПЭТ/КТ-исследования на всех этапах клинического течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. D'Amore F., Brincker M., Gronbaek K. et al. *Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: a population-based analysis of incidence, geographic distribution, clinicopathologic presentation features, and prognosis*. *J. Clin. Oncol.*, 1994. — Vol. 12. — P. 1673–1684.
2. Hermann R., Panahom A. M., Barcos M. P. et al. *Gastrointestinal involvement in non-Hodgkin's lymphoma*. *Cancer*, 1980. — Vol. 46. — P. 215–222.
3. Hoskey M. S., Powell J., Croker J. et al. *primary gastric lymphoma*. *Br. J. Surg.*, 1987. — Vol. 74. — P. 483–487.
4. Yoon S. S., Coit D. G., Portlock C. S., Karpeh M. S. *The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma*. *Ann. Surg.*, 2004. — Vol. 240 (1). — P. 28–37.
5. Coiffer B. and Salles G. *does surgery belong to medical history for gastric lymphomas?* *Ann. Oncol.*, 1997. — Vol. 8. — P. 419–421.
6. Cortelazzo S., Rossi A., Roggero F. et al. *stage-modified international prognostic index effectively predicts clinical outcome of localized primary gastric diffuse large B-cell lymphoma*. *International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG)*. *Ann. Oncol.*, 1999. — Vol. 10. — P. 1433–1440.
7. Ходжибекова М.М. *Значение совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в диагностике и мониторинге лечения больных лимфомами*. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук 14.01.13. СПб, 2018. — 50 с.
8. Yahalom J. *Principles, indications, and techniques of radiation therapy of lymphoma*. *The Lymphomas (Second Edition)* / Ed. G. Canellos, T. A. Lister, B. Young, 2006. — P. 203–224.
9. Крицкая А.В., Виноградова Ю.Н., Ходжибекова М.М. и др. *Лучевое лечение в комбинированной терапии неходжкинских лимфом желудка*. *Клиническая онкогематология*, 2012. — Т. 5, № 3. — С. 214–217.
10. Ferreri A. J., Cordio S., Ponzoni M. et al. *Non-surgical treatment with primary chemotherapy, with or without radiation therapy, of stage I–II high-grade gastric lymphoma* / A. J. Ferreri et al. // *Leuk Lymphoma*. — 1999. — 33. — P. 531–541.
11. Raderer M., Valencak J., Osterreicher C. et al. *Chemotherapy for the treatment of patients with primary high grade gastric B-cell lymphoma of modified Ann Arbor Stages IE and IIE*. *Cancer*, 2000. — Vol. 88. — P. 1979–1985.

Собственные исследования

12. Raderer M., Chott A., Drach J. et al. Chemotherapy for management of localized high-grade gastric B-cell lymphoma: how much is necessary? *Ann. Oncol.*, 2002. — Vol. 13. — P. 1094–1098.
13. Neubauer A. and Zucca E. Gastrointestinal tract lymphomas, 2008. — P. 233–243.
14. Chihara D., Oki Y., Ine Sh. Et al. gastric Diffuse Large D-Cell lymphoma: analyses of Prognostic factors and Value of pretreatment FDG-PET Scan. 51st ASH Annual Meeting and Exposition, 2009. — (abst. 3703).
15. Mehmood T. Outcome of primary diffuse large B-cell lymphoma of the stomach — A single institute experience. «14-ICML» International Conference on Malignant Lymphoma. — Lugano, Switzerland. — June 14–17, 2017. — Vol. 35 (Suppl. 2) — p. 377 (abst. 425).
16. Hatjiharissi E., Diamantidis M.D., Papadopoulou A. et al. long-term follow-up of patients with non-Hodgkin primary diffuse large B-cell lymphoma of the stomach: better outcome after immunochemotherapy. «14-ICML-abstract» International Conference on Malignant Lymphoma. — Lugano, Switzerland. — June 14–17, 2017. — Vol. 35 (Suppl. 2) — p. 377 (abst. 426).
17. Song Y., Cen X., Yang H. Treatment strategies and prognostic factors of primary gastric diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study of 303 cases from china lymphoma patient registry. «14-ICML-abstract» International Conference on Malignant Lymphoma. — Lugano, Switzerland. — June 14–17, 2017. — Vol. 35 (Suppl. 2) — p. 378 (abst. 427).
18. Rohatiner A.A. report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann. Oncol.*, 1994. — Vol. 5. — P. 397–400.
19. World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. // Geneva, 1979.
20. Cheson B. D. et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J. Clin. Oncol.*, 1999. — Vol. 17, № 4. — P. 1244–1253.
21. Cheson B. D. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2007. — Vol. 25. — P. 579–586.
22. Cheson B. D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J. Clin. Oncol.*, 2014. — Vol. 32, № 24. — P. 3059–3068.
23. Cox J., Stetz J., Pajak T. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1995. — Vol. 31. — P. 1341–1346.

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s1-9-14

Цитирование: Асатурова А.В. Источники происхождения серозных карцином яичника высокой степени злокачественности. Злокачественные опухоли 2019; 3s1: 9-14

ИСТОЧНИКИ ПРОИСХОЖДЕНИЯ СЕРОЗНЫХ КАРЦИНОМ ЯИЧНИКА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

А.В. Асатурова

ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова Минздрава России», Москва, Россия
Для корреспонденции: a.asaturova@gmail.com

Резюме: Карциномы яичников — одно из ведущих заболеваний среди причин смертности женщин по всему миру. Ранняя диагностика данных опухолей затруднена в первую очередь из-за неопределенности в отношении источника их возникновения. В настоящее время двумя основными конкурирующими теориями происхождения серозных карцином яичника высокой степени злокачественности являются теории, рассматривающие в качестве источника развития этих опухолей поверхностный эпителий яичника и эпителий маточной трубы. В данной статье приведены доказательства обоснованности обеих теорий. Приводится обоснование выделения переходных зон между фимбриальным отделом маточной трубы, мезотелием брюшины и поверхностным эпителием яичника в качестве альтернативного источника происхождения серозных карцином яичника высокой степени злокачественности. Теория переходных зон, имеющих общее эмбриональное развитие, может стать объединяющей, нивелирующей недостатки каждой из ныне существующих.

Ключевые слова: серозная карцинома яичника, маточная труба, поверхностный эпителий яичника, переходная зона

Карциномы яичников — это одно из ведущих заболеваний среди причин смертности женщин по всему миру. В 70–80% случаев карциномы яичников имеют серозный фенотип, преобладают среди серозных карцином опухоли высокой степени злокачественности, которые преимущественно диагностируются на III–IV стадиях. Ранняя диагностика данных опухолей затруднена в первую очередь из-за неопределенности в отношении источника их возникновения. В настоящее время двумя основными конкурирующими теориями происхождения серозных карцином яичника высокой степени злокачественности (СКЯВСЗ) считаются теории, рассматривающие в качестве источника развития этих опухолей поверхностный эпителий яичника (ПЭЯ) и эпителий маточной трубы. Каждая из этих теорий имеет свои преимущества и недостатки. Появились работы, в основе которых лежит предложение объединить их, выделяя в качестве источника происхождения СКЯВСЗ так называемые переходные зоны в области маточной трубы, яичника и мезотелия брюшины, где происходит «стык» разных типов эпителия — ПЭЯ, эндосальпинкса и мезотелия. Данная статья посвящена обзору сильных и слабых сторон каждой из названных теорий.

ТЕОРИЯ ПРОИСХОЖДЕНИЯ СЕРОЗНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКА ИЗ ЭПИТЕЛИЯ МАТОЧНОЙ ТРУБЫ

Теория происхождения серозных опухолей яичника из эпителия маточной трубы существует не так давно, но уже накоплен большой объем информации, касающейся различных аспектов развития опухоли из эндосальпинкса. Впервые эпителий фимбриального отдела маточной трубы был рассмотрен в качестве источника развития СКЯВСЗ [Piek et al. [29], описавшими у женщин, предрасположенных к раку яичников, предшественник данных опухолей — серозную трубную интраэпителиальную карциному (СТИК) в сочетании с инвазивной серозной карциномой маточной трубы, имеющей значительное сходство с СКЯВСЗ. При этом изменения яичников у этих женщин обнаружены не были. Кроме того, патологические изменения у них выявлены в основном в фимбриальном конце маточной трубы и крайне редко обнаруживались в других ее отделах, что позднее подтвердили и другие авторы [10, 26, 45]. Дополнительные исследования, проведенные с использованием протокола тотального исследования маточной трубы, а также изучение молекулярно-генетических особенностей СТИК и сопутствующих СКЯВСЗ позволили получить результаты, в настоящее время лежащие в основе доказательств теории «трубного» происхождения серозных карцином яичника: 1. До настоящего времени не выявлены такие ранние предшественники серозных карцином в яичнике и (или) брюшине, которые можно было бы рассматривать в качестве однозначных источников

Обзоры и аналитика

развития данного вида опухоли [21]; 2. Обнаружение СТИК (в том числе с признаками мутации в гене TP53) при отсутствии карциномы яичника с генетической предрасположенностью к карциноме яичника или без нее [6, 7, 22]; 3. При профилактической сальпингоовариоэктомии СТИК выявляется чаще, чем неопастические изменения в яичнике у женщин с генетической предрасположенностью к карциноме яичников (BRCA1/2 мутациями) [11, 26, 31]; 4. СТИК возникает как поражение, сопутствующее практически исключительно только серозным карциномам яичника и не встречается в сочетаемости с другими гистотипами карцином яичника [32, 33]; 5. Фимбриальный отдел маточной трубы, находящийся в непосредственной близости к поверхности яичника/брюшине, является наиболее частым местом локализации СТИК [26, 40]. Отмечается наиболее частое сочетание СТИК с серозными карциномами яичника (до 70%), перитонеальными карциномами (до 50%), карциномами маточных труб [8, 16, 32, 33]; 6. Обнаруживается высокая встречаемость идентичных мутаций гена TP53 в СТИК и областях эпителия маточной трубы выраженной экспрессией p53 (p53-signature) и ткани сопутствующих серозных перитонеальных карцином и СКЯВСЗ [8, 16, 19]; 7. Выявляется анеусомия по множеству хромосом в изолированном атипическом/диспластическом эпителии СТИК [36]. Обнаруживаются значительные различия в длине теломер между СТИК и сопутствующей серозной СКЯВСЗ (если бы СТИК являлись метастазами НСЗ яичника/брюшины, то эпителий в данной зоне имел бы такую же длину теломер) [20]; 8. Профайлинг генов в карциномах маточной трубы и яичника идентичен [43]; 9. Профайлинг генов серозной карциномы яичника более близок к профайлингу, характерному для неизмененного эпителия маточной трубы, нежели для неизмененного ПЭЯ [25]. Опираясь на данные факты, сторонники теории происхождения серозных карцином яичника из эпителия фимбриального отдела маточных труб разработали схему патогенеза серозных карцином яичника и пограничных опухолей. В качестве последовательных этапов развития СКЯВСЗ было предложено рассматривать формирование разрастания секреторных клеток (РСК, англ. SCOUT), p53 — signature, серозного трубного интраэпителиального поражения и СТИК.

ТЕОРИЯ ПРОИСХОЖДЕНИЯ СКЯВСЗ ИЗ ПОВЕРХНОСТНОГО ЭПИТЕЛИЯ ЯИЧНИКА

Данная теория предполагает, что клетки ПЭЯ в результате репарации дефекта после овуляции или инвагинации в корковый слой яичника формируют инклюзионные кисты, эпителий которых под действием стромальных факторов может подвергаться неопластической трансформации. В качестве доказательства данной теории приводятся следующие доводы:

1. Эмбриологический аспект

Известно, что эмбриональным источником маточных труб является Мюллеров проток, в то время как ПЭЯ представляет собой модифицированный мезотелий. При этом обычно не уделяется достаточного внимания тому факту, что Мюллеров проток также имеет мезотелиальное происхождение, поскольку происходит из того же плюрипотентного эмбрионального целомического эпителия, который, в конечном счете, дифференцируется в перитонеальную выстилку различных полостей [1]. На ранних этапах развития Мюллеров проток формируется как инвагинация или складки целомического эпителия, покрывающего мезонефрос, который прилежит к развивающемуся яичнику (рис. 1) [18, 34].

Кроме того, стоит отметить, что и ПЭЯ, и Мюллеров проток не только имеют общих предшественников — области, в которых располагаются их эмбриональные зачатки, лежат очень близко друг к другу. Этот факт позволяет предположить, что они изначально принадлежат к одной плюрипотентной целомической области и обладают схожим потенциалом к развитию по разным путям дифференцировки [1, 2, 37]. Столь близкие взаимоотношения в процессе эмбрионального развития между ПЭЯ и фимбриальным эпителием маточной трубы могут объяснить, почему метаплазия и неоплазия ПЭЯ ведут к формированию именно Мюллерова фенотипа клеток, а не какого-либо другого.

2. Возможность метаплазии ПЭЯ

Известно, что для способности к метаплазии клетки эпителиального слоя должны сохранять свойства стволовости, в том числе плюрипотентность. Существуют доказательства сохранения ПЭЯ таких свойств, включая экспрессию таких важных маркеров стволовости как Oxt4 и NANOG [5, 13, 14, 42]. Также известно, что ПЭЯ способен структурно и функционально перестраиваться в клетки с фибробластоподобным фенотипом под воздействием

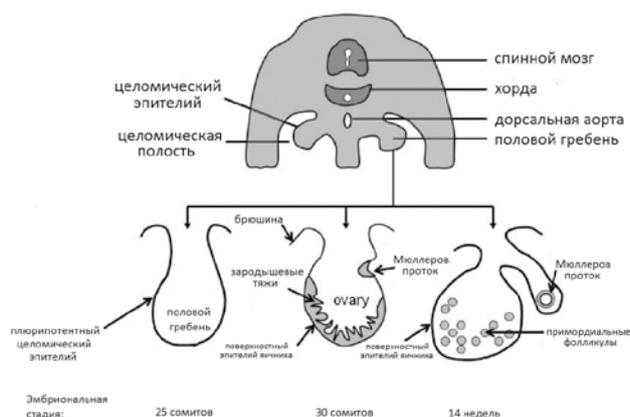


Рисунок 1. Этапы эмбрионального развития яичника и Мюллерова протока.

изменения микроокружения и факторов роста [1, 35]. Кроме того, потенциальная возможность ПЭЯ подвергаться метоплазии была продемонстрирована при наблюдении трансформации плоского эпителия в цилиндрический, сопровождающейся изменением не только морфологии эпителия [27], но и его функции, что подтверждалось появлением экспрессии таких трубных маркеров как E-cadherin, Epcam, специфичного для маточной трубы гликопротеина OVGP1 в цилиндрических клетках в пределах одной инклюзионной кисты [3]. Также при изучении инклюзионных кист в яичниках с сопутствующей серозной неоплазией в выстилающем эпителии была выявлена экспрессия PAX2 и PAX8, причем не только в клетках с трубным фенотипом, но и в плоских клетках, а клетки, негативные в отношении данных маркеров, соседствовали с PAX2- и PAX8-позитивными клетками, что свидетельствует в пользу возможной метоплазии ПЭЯ [28]. Данные наблюдения ставят под сомнение тот факт, что наличие инклюзионных кист с трубным фенотипом связано со сращиванием трубного эпителия с поверхности маточной трубы, его имплантацией и погружением в корковый слой яичника [2]. Исследователи не всегда принимают во внимание тот факт, что ПЭЯ теряет свои мезенхимальные характеристики при инвагинации ПЭЯ в корковый слой и формировании инклюзионных кист. Следует учитывать, что клетки ПЭЯ, попадая в другое (стромальное) микроокружение, подвергаются значительным изменениям, которые потенцируются различными стромальными биологически активными веществами. Считают, что они способны модифицировать клеточную дифференцировку и принимать участие в неопластической трансформации. Другим источником таких БАВ (помимо стромы яичника) может служить секрет, содержащийся в самих инклюзионных кистах. Известно, что ПЭЯ в норме синтезирует множество БАВ, включая цитокины (IL-1, IL-6, M-, G- и GM-CSF), факторы роста (TGFbeta, TNFalpha) и гормоны (ингибин) [1]. Эти агенты диссемируются в брюшной полости в норме, если экскретируются ПЭЯ с поверхности яичника, но внутри инклюзионных кист они могут достигать высоких концентраций, в значительной степени потенцирующих их эффект.

3. Наличие предшественников серозных карцином в яичнике

Обычно сторонники «трубной» теории игнорируют исследования, подтверждающие наличие предшественников серозных карцином в яичнике [44], однако опубликовано немало работ, подтверждающих, что они все-таки существуют, в том числе у женщин — носительниц BRCA1 мутаций. Изменения эпителия с мезотелиальным фенотипом, выстилающего инклюзионные кисты, рассматриваемые в качестве ранних предшественников карцином, были впервые описаны R. Scully [39]. В. Pothuri et al. [30] выявили диспластические изменения эпителия, а также опухолевые клетки карциномы на начальных стадиях, прилежащие

к нормальному ПЭЯ, выстилающему инклюзионные кисты. Данные о пренеопластической трансформации ПЭЯ были получены и на молекулярном уровне. Так, в морфологически измененном и прилежащем к нему нормальному ПЭЯ были выявлены изменения сигнального пути PI3K/Akt, утрата базальной мембраны и супрессора опухолевого роста Dab2, гиперэкспрессия COX-2 и т.д. [17]. Также, что особенно важно, в нормальном ПЭЯ и в ПЭЯ, прилежащем к диспластически измененным участкам и карциномам, выявлено изменение экспрессии p53 с сопутствующими мутациями в гене TP53 или без них [30]. Такие участки ПЭЯ можно рассматривать в качестве аналога p53-signature, которые считаются предшественниками серозных карцином в маточной трубе [23]. Возможно, одним из главных аргументов против ПЭЯ, как источника СКЯВСЗ, является тот факт, что признаки неопластического процесса на ранних стадиях обнаруживаются в яичнике довольно редко, несмотря на то, что СКЯВСЗ — это одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей яичника. В связи с этим противники данной теории полагают, что если СКЯВСЗ, происходящие из ПЭЯ, и существуют, то доля их ничтожна мала. Обычно исследователи, придерживающиеся такой точки зрения, склонны полагать, что столь незначительно число выявляемых в яичнике СКЯВСЗ на ранних этапах можно объяснить тем, что их источник находится в маточной трубе и прямым предшественником СКЯВСЗ является СТИК [24]. В то же время немаловажным фактором можно считать то, что при одновременном обнаружении СКЯВСЗ в яичнике и СТИК в маточной трубе опухоль в яичнике достигает значительных размеров и распространяется на прилежащие ткани, при этом величина поражения в маточной трубе весьма мала. Сторонники «трубной» теории объясняют это тем, что клетки из области СТИК обладают медленным неинвазивным ростом, пока располагаются в маточной трубе, и приобретают агрессивные свойства, попадая в микроокружение яичниковой стромы, вероятно в результате различных БАВ, точное действие которых пока не до конца изучено [38]. Если предположить, что предшественник СКЯВСЗ все-таки локализуется в инклюзионных кистах, высланных мезотелием, клетки эпителиальной выстилки в таком случае начинают подвергаться воздействию названных выше БАВ очень быстро и, таким образом, период существования самых ранних предшественников СКЯВСЗ очень мал, в отличие от СТИК, которые могут долгое время существовать в маточной трубе без существенной прогрессии. Следовательно, верифицировать ранние этапы ВСЗ в яичнике гораздо сложнее.

4. Неопластическая трансформация ПЭЯ (экспериментальные данные)

Ряд экспериментальных моделей позволил продемонстрировать, что ПЭЯ способен выступать источником СКЯВСЗ. В тех исследованиях, где в качестве биологических моделей использовали грызунов, опухоли развивались

Обзоры и аналитика

как из клеток ПЭЯ [9, 12, 13], так и из клеток маточных труб [41]. СКЯВСЗ также были получены на клеточных культурах человеческого ПЭЯ [45] и в культурах эпителия трубного типа [15].

Таким образом, можно сделать заключение, что СКЯВСЗ могут развиваться и из трубного эпителия, и из ПЭЯ. Однако все ли клетки данных типов эпителия способны давать начало развитию опухоли? Очевидно, что нет. В последние годы были проведены работы, свидетельствующие о том, что существуют определенные локусы, клетки которых имеют большой потенциал для неопластической трансформации. Полагают, что данные локусы локализируются в переходных зонах между яичником, маточной трубой и брюшиной, где «стыкуются» два типа эпителия. Известно, что похожие зоны в области перехода пищевода в желудок и влагалищной части шейки матки в эндоцервикс являются местом наиболее частой локализации злокачественного процесса. Таким образом, трубно-перитонеальные, трубно-яичниковые и яичниково-перитонеальные переходные зоны в настоящее время являются объектом пристального внимания.

Наиболее важным аспектом в изучении данных зон можно считать эмбриональный аспект. Известно, что ПЭЯ, эпителий маточной трубы и мезотелий брюшины происходят из эмбрионального целомического эпителия, так называемого эмбрионального мезотелия, который является дериватом мезодермы и выстилает примитивную перитонеальную и тазовую полости, еще до развития яичников и полового гребня (рис. 1).

Изначально целомический эпителий имеет высокую степень плюрипотентности и обладает способностью дифференцироваться в разные ткани и органы. В процессе созревания большая часть плюрипотентного целомического эпителия разделяется на эмбриональные поля, которые вначале перекрывают друг друга, а потом становятся все более и более узкоспециализированными. В то время как ПЭЯ сохраняет определенную плюрипотентность, другие

части целомического эпителия становятся монопотентными, способными дифференцироваться только по одному пути, среди которых мезотелий различных участков перитонеальной полости, ПЭЯ, Мюллеров проток и его дериваты, мезонефрос и клетки фолликулов яичника (рис. 2А). Важно отметить, что Мюллеров проток формируется из инвагинаций целомического эпителия на участках, где он прилегает к будущему ПЭЯ. Таким образом, предшественники ПЭЯ и Мюллерова протока изначально представляют собой части общего мультипотентного эмбрионального поля. Однако в то время как дериваты Мюллерова протока становятся четко детерминированными (эпителий маточной трубы, эндоцервикс, эндоцервикс), ПЭЯ остается в более примитивном, полипотентном состоянии. Данную гипотезу об общности эмбрионального поля для ПЭЯ и фимбриального отдела маточной трубы подтверждают результаты, полученные при исследовании экспрессии маркеров дифференцировки в данных областях [2]. Также было показано, что клетки с прогениторными/стволовыми свойствами в значительной степени преобладают в фимбриальном отделе маточной трубы и в ПЭЯ, локализация которого близка к переходным зонам [4]. В других исследованиях продемонстрировано, что СТИК в большинстве случаев локализируются в непосредственной близости от трубно-перитонеальной переходной зоны (рис. 2Б) [40].

Еще одна работа посвящена изучению стволовых клеток в области переходной яичниково-перитонеальной зоны (в области ворот яичника) [13]. Авторы исследования выявили, что клетки ПЭЯ в данной области экспрессируют такие маркеры стволовости как ALDH1, LGR5, LEF1, CD133 и СК6В, а также демонстрируют повышение неопластического потенциала после инактивации опухолесупрессорных генов Trp53 и Rb1, которые играют наиболее важную роль в патогенезе СКЯВСЗ. Таким образом, А. Fleskin-Nikitin et al. полагают, что предрасположенность клеток в переходной зоне к неопластической трансформации может быть связана с наличием ниши стволовых клеток в данной области.

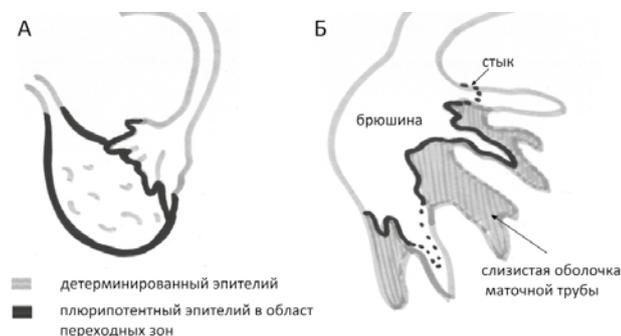


Рисунок 2. Схематическое изображение этапов эмбрионального развития яичника и Мюллерова протока.

А — взаимосвязь между клетками мезотелия брюшины, лежащей за пределами яичника, поверхностным эпителием яичника и эпителием маточной трубы, имеющими общее эмбриональное происхождение, Б — «стык» мезотелия брюшины, покрывающей маточную трубу, и эпителия фимбриального отдела

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные аргументы, свидетельствующие в пользу происхождения серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности из поверхностного эпителия яичника и из эпителия фимбриального отдела маточной трубы, позволяют рассматривать каждый из этих эпителиев в качестве источников данного типа карцином яичника. Объединить эти теории могла бы теория переходных зон, в соответствии с которой источник серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности лежит в области «стыка» двух типов эпителия между мезотелием брюшины, яичником и маточной трубой. Таким образом, клетки, дающими начало развитию опухоли, могут быть как клетки поверхностного эпителия яичника, так и клетки трубного эпителия, но они обязательно должны локализоваться в переходной зоне, которая имеет общее для данных

типов эпителия эмбриональное развитие и остается менее дифференцированной, чем эпителии остальных участков яичника и маточной трубы. Так, наличие общего эмбрионального предшественника для поверхностного эпителия яичника вблизи прилегания фимбрий и фимбриального отдела маточной трубы объясняет развитие идентичных серозных карцином яичника высокой степени злокачественности из клеток поверхностного эпителия яичника и эпителия маточной трубы в эксперименте, несмотря на их разный фенотип и принадлежность к разным органам. Также, данная теория объясняет невозможность развития серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности из мезотелия брюшины, так как, в отличие от фимбриального эпителия маточной трубы и поверхностного эпителия яичника в области переходных зон, мезотелий имеет терминальную дифференцировку. Кроме того, не смотря на более высокое содержание секреторных клеток в ампуле маточной трубы по сравнению с фимбриальным отделом, именно в последнем чаще развиваются СТИК, поскольку он менее дифференцирован и содержит большее количество клеток с признаками стволовости. Следовательно, дальнейшее изучение молекулярно-генетических особенностей переходных зон в области маточной трубы, яичника и прилежащей брюшины может внести вклад в разработку систем ранней диагностики СКЯВСЗ и таргетной терапии данных опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Auersperg N., Wong A.S., Choi K.C., Kang S.K., Leung P.C. Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology // *Endocr. Rev.* 2001;22:255–88.
2. Auersperg N. Ovarian surface epithelium as a source of ovarian cancers: Unwarranted speculation or evidence-based hypothesis? // *Gynecol Oncol.* 2013; 130 (1):246–51.
3. Auersperg N. The origin of ovarian cancers — hypotheses and controversies // *FrontBiosci (Schol Ed).* 2013;5:709–19.
4. Auersperg N. The stem-cell profile of ovarian surface epithelium is reproduced in the oviductal fimbriae, with increased stem-cell marker density in distal parts of the fimbriae // *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2013;32 (5):444.
5. Bowen N.J., Walker L.D., Matyunina L.V., Logani S., Totten K.A., Benigno B.B. et al. Geneexpression profiling supports the hypothesis that human ovarian surface epithelia are multipotent and capable of serving as ovarian cancer initiating cells // *BMC Med Genomics.* 2009;29 (2):71.
6. Callahan M.J., Crum C.P., Medeiros F., Kindelberger D.W., Elvin J.A., Garber J.E. et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction // *J. Clin. Oncol.* 2007;1 (25):3985–90.
7. Carcangiu M.L., Peissel B., Pasini B., Spatti G., Radice P., Manoukian S. Incidental carcinomas in prophylactic specimens in BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation carriers, with emphasis on fallopian tube lesions: report of 6 cases and review of the literature // *Am. J. Surg. Pathol.* 2006;30 (10):1222–30.
8. Carlson J.W., Miron A., Jarboe E.A., Parast M.M., Hirsch M.S., Lee Y. et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention // *J. Clin. Oncol.* 2008, 26:4160–5.
9. Connolly D.C., Bao R., Nikitin A.Y., Stephens K.C., Poole T.W., Hua X. et al. Female mice chimeric for expression of the simian virus 40TAg under control of the MISIR promoter develop epithelial ovarian cancer // *Cancer Res.* 2003;15: 1389–97.
10. Crum C.P., Drapkin R., Kindelberger D., Medeiros F., Miron A., Lee Y. Lessons from BRCA: The Tubal Fimbria Emerges as an Origin for Pelvic Serous Cancer // *Clin. Med. Res.* 2007;5 (1):35–44.
11. Finch A., Shaw P., Rosen B., Murphy J., Narod S.A., Colgan T.J. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers // *Gynecol. Oncol.* 2006;100:58–64.
12. Flesken-Nikitin A., Choi K.C., Eng J.P., Shmidt E.N., Nikitin A.Y. Induction of carcinogenesis by concurrent inactivation of p53 and Rb1 in the mouse ovarian surface epithelium // *Cancer Res.* 2003;63:3459–63.
13. Flesken-Nikitin A., Hwang C.I., Cheng C.Y., Michurina T.V., Enikolopov G., Nikitin A.Y. Ovarian surface epithelium at the junction area contains a cancer-prone stemcell niche // *Nature* 2013;495:241–5.
14. Gamwell L.F., Collins O., Vanderhyden B.C. The mouse ovarian surface epithelium contains a population of LY6A (SCA-1) expressing progenitor cells that are regulated by ovulation-associated factors // *Biol. Reprod.* 2012;4 (87):80.
15. Jazaeri A.A., Bryant J. L., Park H., Li H., Dahiya N., Stoler M.H. et al. Molecular Requirements for Transformation of Fallopian Tube Epithelial Cells into Serous Carcinoma // *Neoplasia.* 2011;13 (10):899–911.
16. Kindelberger D.W., Lee Y., Miron A., Hirsch M.S., Feltmate C., Medeiros F. et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship // *Am. J. Surg. Pathol.* 2007;31:161–9.
17. King S.M., Quartuccio S.M., Vanderhyden B.C., Burdette J.E. Early transformative changes in normal ovarian surface epithelium induced by oxidative stress require Akt upregulation, DNA damage and epithelial—stromal interaction // *Carcinogenesis.* 2013;34 (5):1125–33.
18. Kobayashi A., Shawlot W., Kania A., Behringer R.R. Requirement of Lim1 for female reproductive tract development // *Development* 2004;131:539–49.
19. Kuhn E., Kurman R.J., Vang R., Sehdev A.S., Han G., Soslow R. et al. Tp53 mutations in serous tubal intraepithelial carcinoma and concurrent pelvic high-grade serous carcinoma — evidence supporting the clonal relationship of the two lesions // *J. Pathol.* 2012;226 (3):421–6.
20. Kuhn E., Meeker A., Wang T.L., Sehdev A.S., Kurman R.J., Shih I. Shortened telomeres in serous tubal intraepithelial carcinoma: an early event in ovarian high-grade serous carcinogenesis // *J Pathol.* 2012;226 (3):421–6.

Обзоры и аналитика

21. Kurman R.J., Shih Ie-M. Molecular Pathogenesis and Extraovarian Origin of Epithelial Ovarian Cancer. *Shifting the Paradigm // Hum. Pathol.* 2011;42 (7):918–31.
22. Lamb J.D., Garcia R.L., Goff B.A., Paley P.J., Swisher E.M. Predictors of occult neoplasia in women undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006;194 (6):1702–9.
23. Lee Y., Miron A., Drapkin R., Nucci M.R., Medeiros F., Saleemuddin A. et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube // *J Pathol.* 2007;211:26–35.
24. Li J., Fadare O., Xiang L., Kong B., Zheng W. Ovarian serous carcinoma: recent concepts on its origin and carcinogenesis // *J. Hematol. Oncol.* 2012;9:5–8.
25. Marquez R.T., Baggerly K.A., Patterson A.P. Liu J., Broaddus R., Frumovitz M. et al. Patterns of gene expression in different histotypes of epithelial ovarian cancer correlate with those in normal fallopian tube, endometrium, and colon // *Clin. Cancer Res.* 2005;11 (17):6116–26.
26. Medeiros F., Muto M.G., Lee Y., Elvin J.A., Callahan M.J., Feltmate C. et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome // *Am. J. Surg. Pathol.* 2006;30:230–6.
27. Okamura H., Katabuchi H. Detailed morphology of human ovarian surface epithelium focusing on its metaplastic and neoplastic capability // *Ital. J. Anat. Embryol.* 2001;106 (Suppl. 2):263–76.
28. Ozcan A., Truong L.D. PAX2 and PAX8 expression in the ovarian surface epithelium and inclusion cysts // *Am. J. Surg. Pathol.* 2012;36 (7):1100–10102.
29. Piek J.M. van Diest P.J., Zweemer R.P., Jansen J.W., Poort-Keesom R.J., Menko F.H. et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer // *J. Pathol.* 2001;195 (4): 451–6.
30. Pothuri B., Leitao M.M., Levine D.A., Viale A., Olshen A.B., Arroyo C. et al. Genetic analysis of the early natural history of epithelial ovarian carcinoma // *PLoS One* 2010;5 (4):e10358.
31. Powell C.B., Kenley E., Chen L.M., Crawford B., McLennan J., Zaloudek C. et al.: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy // *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (1):127–32.
32. Przybycin C.G., Kurman R.J., Ronnett B.M., Shih I., Vang R. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? // *Am. J. Surg. Pathol.* 2010;34 (10):1407–16.
33. Roh M.H., Kindelberger D., Crum C.P. Serous tubal intraepithelial carcinoma and the dominant ovarian mass: clues to serous tumor origin? // *Am. J. Surg. Pathol.* 2009;33 (3):376–83.
34. Sajjad Y. Development of the genital ducts and external genitalia in the early human embryo // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2010;36 (5):929–37.
35. Salamanca C.M., Maines-Bandiera S.L., Leung P.C., Auersperg N. Effects of epidermal growth factor/hydrocortisone on the growth and differentiation of human ovarian surface epithelium // *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2004;11 (4):241–51.
36. Salvador S., Rempel A., Soslow R.A., Gilks B., Huntsman D., Miller D. Chromosomal instability in fallopian tube precursor lesions of serous carcinoma and frequent monoclonality of synchronous ovarian and fallopian tube mucosal serous carcinoma // *Gynecol. Oncol.* 2008;110 (3) 6:408–417.
37. Sarraj M.A., Drummond A.E. Mammalian foetal ovarian development: consequences for health and disease // *Reproduction.* 2012;143 (2):151–63.
38. Schauer I.G., Sood A.K., Mok S., Liu J. Cancer-associated fibroblasts and their putative role in potentiating the initiation and development of epithelial ovarian cancer // *Neoplasia* 2011;13 (5):393–405.
39. Scully R.E. Pathology of ovarian cancer precursors // *J. Cell Biochem. Suppl.* 1995;23:208–18.
40. Seidman J.D. Serous tubal intraepithelial carcinoma localizes to the tubal-peritoneal junction: a pivotal clue to the site of origin of extrauterine high-grade serous carcinoma (ovarian cancer) // *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2015;34 (2):112–20.
41. Sherman-Baust C.A., Kuhn E., Valle B.L., Shih Ie.M., Kurman R.J. et al. A genetically engineered ovarian cancer mouse model based on fallopian tube transformation mimics human high-grade serous carcinoma development // *J. Pathol.* 2014;233 (3):228–37.
42. Szotek P.P., Chang L.H., Brennand K., Fujino A., Pieretti-Vanmarcke R, et al. Normal ovarian surface epithelial label-retaining cells exhibit stem/progenitor cell characteristics // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008;26 (105):12469–73.
43. Tone A.A., Begley H., Sharma M. Murphy J, Rosen B., Brown T.J. et al. Gene expression profiles of luteal phase fallopian tube epithelium from BRCA mutation carriers resemble high-grade serous carcinoma // *Clin. Cancer Res.* 2008;14 (13): 4067–78.
44. Vang R., Shih Ie.M., Kurman R.J. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms // *Histopathology.* 2013;62 (1):44–58.
45. Zheng W., Fadare O. Fallopian tube as main source for ovarian and pelvic (non-endometrial) serous carcinomas // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2012;5 (3):182–6.

DOI: 10.18 027/2224-5057-2019-9-3s1-15-22

Цитирование: Федянин М.Ю. Адъювантная терапия больных раком толстой кишки II стадии — трудное решение для химиотерапевта. Злокачественные опухоли 2019; 3s1:15-22

АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ II СТАДИИ — ТРУДНОЕ РЕШЕНИЕ ДЛЯ ХИМИОТЕРАПЕВТА

М.Ю. Федянин

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

Для корреспонденции: fedianinmu@mail.ru

Резюме: Несмотря на достижения хирургии и адъювантной химиотерапии показатели 5-летней общей выживаемости пациентов с резектабельными стадиями рака толстой кишки остаются на уровне 60%. И наиболее сложная в плане необходимости выбора адъювантной химиотерапии является II стадия заболевания. Поэтому изучение факторов, ассоциированных с прогнозом болезни, именно при II стадии рака толстой кишки, является актуальной задачей. За последние несколько лет выявлены новые прогностические факторы, получены данные о роли циркулирующей опухолевой ДНК в плазме крови при II стадии колоректального рака, представлены новые данные о возможности сокращения длительности адъювантной химиотерапии. Все это определило необходимость пересмотреть алгоритм выбора послеоперационного лечения при II стадии заболевания. Именно этому вопросу и посвящена настоящая статья.

Ключевые слова: рак толстой кишки, II стадия, адъювантная химиотерапия; рекомендации.

ВВЕДЕНИЕ

Рак толстой кишки занимает третье место по заболеваемости и второе по смертности среди онкологической патологии в мире [1]. Несмотря на достижения хирургии и адъювантной химиотерапии показатели 5-летней общей выживаемости остаются на уровне 60% [2]. И хотя патоморфологическое стадирование остаётся золотым стандартом по прогнозированию течения заболевания, пациенты в пределах одной стадии могут различаться значимо по прогнозу. Так анализ базы данных программы SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) США показал, что прогноз для пациентов со стадией T4N0M0 аналогичен пациентам со стадией T1-3N1M0, а со стадией T4bN0M0 — T3N2M0 [3]. Выделение факторов риска прогрессирования при II стадии заболевания позволило повысить эффективность адъювантной химиотерапии по результатам рандомизированных исследований. Но даже в этой группе, изучив данные популяционных исследований, четкого выигрыша от проведения профилактического лечения не наблюдается (ОР 1,03, 95% ДИ 0,94–1,13) [4]. Поэтому изучение факторов, ассоциированных с прогнозом болезни при ранних стадиях рака толстой кишки, и оптимизация назначения режимов химиотерапии в послеоперационном периоде по-прежнему является актуальной задачей. Именно этому вопросу и посвящен настоящий обзор литературы.

КЛИНИЧЕСКИЕ РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ II СТАДИИ БОЛЕЗНИ

Фторпиримидины

В 1999 году были опубликованы результаты совокупного анализа 5 рандомизированных исследований по применению адъювантной химиотерапии — лейковорина и фторурацила при раке толстой кишки — IMPACT B2 (International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials), который включил данные 841 пациента со II стадией. Отмечено статистически незначимое увеличение безсобытийной выживаемости в группе адъювантной химиотерапии — 76% против 73% в группе наблюдения; показатели пятилетней общей выживаемости также не различались — 82% и 80% соответственно ($p=0,57$) [5].

В 2004 году данная группа обновила результаты, включив данные уже 7 исследований (число больных со II–III стадией составило 3302). В группе со II стадией болезни ($n=1440$) было отмечено статистически значимое улучшение показателей выживаемости без признаков болезни, в группе адъювантной химиотерапии — 76% против 72% ($p=0,049$). Однако показатели 5-летней общей выживаемости статистически не различались: 81% против 76% ($p=0,113$) [6].

В этом же году группа исследователей из Канады представила результаты подгруппового анализа эффективности адъювантной химиотерапии с включением фторурацила при II стадии рака толстой кишки 37 исследований и 11 ме-

Обзоры и аналитика

та-анализов ($n=4187$) (Cancer Care Ontario Program). Авторы работы выявили улучшение 5-летней выживаемости без признаков болезни на 5% в пользу адъювантной химиотерапии (статистическая значимость не представлена), но снова без улучшения показателей общей выживаемости (ОР 0,87, 95% ДИ 0,75–1,01, $p=0,07$) [7].

В 2007 году опубликовали результаты исследования QUASAR, целью которого было изучение эффективности адъювантного назначения лейковорина и фторурацила именно у пациентов со II стадией болезни. Было рандомизировано 3239 пациентов (71% — рак ободочной кишки и 29% — рак прямой кишки). Несмотря на определенный критерий включения в исследование было включено 8% больных с III стадией и 0,5% с I стадией болезни. Только 58% больных получили запланированное лечение. Отмечено значимое снижение относительного риска случаев прогрессирования (ОР 0,78, $p=0,001$) и относительного риска случаев смерти от рака толстой кишки (ОР 0,81, $p=0,01$). В группе пациентов именно со II стадией относительный риск прогрессирования составил ОР 0,78, $p=0,004$. Однако абсолютный выигрыш в показателях 5-летней общей выживаемости находился на уровне всего 3,6% (95% ДИ 1,0–6,0). Авторы исследования не проводили поданализ по эффективности терапии среди пациентов с высоким риском прогрессирования. Однако посчитали, что показатели пятилетнего риска смерти в группе без адъювантной химиотерапии с и без факторов риска составили 30% и 20%, соответственно. Основываясь на этих данных, исследователи предположили, что абсолютный выигрыш в общей выживаемости составит 5,4% и 3,6% в группах с и без факторов риска прогрессирования, при проведении химиотерапии [8]. Возможно, такой выигрыш обусловлен неправильным стадированием заболевания в ранних исследованиях, и такая миграция стадии определила ложноположительный эффект адъювантной химиотерапии при II стадии болезни. Это доказывается увеличением изученных лимфоузлов со временем. [9].

В исследовании SACURA авторов из Японии 1982 больных раком толстой кишки II стадии (IIA — 84%, IIB- 13%, IIC — 3%) после хирургического лечения были рандомизированы на 2 группы: наблюдение или год приема UFT (500 мг или 600 мг в сутки в зависимости от площади поверхности тела 1–5 дни 1 неделя перерыв — до 1 года приема). Авторы исследования планировали снизить риск прогрессирования заболевания на 27,1%, при α 0,05, β 0,1. При медиане наблюдения 69,5 месяцев, 5-летний показатель выживаемости без признаков болезни составил 78,4% в группе наблюдения и 80,2% в группе UFT (ОР 0,91, 95% ДИ 0,75–1,1, $p=0,31$). У 9% больных развились вторые опухоли, что составило 40,7% всех событий выживаемости без признаков болезни. Тем не менее, безрецидивная и общая выживаемость также не различались между группами: ОР 0,82, 95% ДИ 0,65–1,04 и ОР 0,93, 95% ДИ 0,66–1,31, соответственно. Интересно, что в группе с факторами риска проведение адъювантного лечения UFT также оказалось

неэффективным. Даже наоборот UFT был эффективнее в группе с Т3 и без венозной инвазии [10].

В 2004 году рекомендации ASCO предложили, основываясь на различных поданализах, проспективных и ретроспективных исследованиях, а в первую очередь рекомендациях Американского общества патологов от 1999 года, рассматривать следующие факторы риска прогрессирования болезни при II стадии для назначения адъювантно химиотерапии: изучение менее 13 лимфоузлов, непроходимость или перфорация стенки кишки в месте локализации опухоли, низкая степень дифференцировки, лимфоваскулярная инвазия. Дополнительно в рекомендациях патологов отмечено прогностическое значение уровня РЭА перед операций более 5 нг/мл, T4, R1 резекция. [11]. При этом создатели рекомендаций подчеркнули, что эти факторы являются прогностическими, а их предикторное значение в отношении эффективности адъювантной химиотерапии проспективно не изучалось [12].

Исследования с оксалиплатином

Было проведено ряд рандомизированных исследований, посвященных изучению эффективности добавления оксалиплатина ко фторпиримидинам в адъювантном режиме лечения рака толстой кишки [13–15]. Применялись режимы: FLOX, FOLFOX, CAPOX. В исследовании MOSAIC и NSABP C-07 включали пациентов со II и III стадией. В исследовании XELOXA — только со III стадией. В общей группе больных (II и III стадии суммарно) исследования MOSAIC, 6 месяцев адъювантной терапии по схеме FOLFOX, или FLOX в исследовании NSABP C-07 значимо улучшало и выживаемость без признаков болезни и общую выживаемость в сравнении с комбинацией фторурацила и лейковорина. Однако при поданализе в исследовании MOSAIC данный выигрыш был ограничен пациентами только со III стадией болезни, а при II стадии только в группе с факторами риска удалось увеличить выживаемость без признаков болезни (ОР 0,72, 95% ДИ 0,51–1,01), время до рецидива (ОР 0,62, 95% ДИ 0,41–0,92), но не общую выживаемость (ОР 0,91, 95% ДИ 0,61–1,36) [16]. По обновленным данным 2015 года, показатели 10-летней общей выживаемости среди пациентов со II стадией составили 79,5% в группе LV5FU2 и 78,4% в группе FOLFOX (ОР 1,0, $p=0,98$); в группе высокого риска — 71,7% и 75,4%, соответственно (ОР 0,895, 95% ДИ 0,606–1,323, $p=0,578$). Возможно не хватило мощности исследования чтобы доказать абсолютный выигрыш в 3,7%. Авторы отметили улучшение показателей выживаемости без признаков болезни и общей выживаемости независимо от статуса микросателлитной нестабильности и мутационного статуса гена BRAF в опухоли, но во всей группе пациентов, без разделения в зависимости от стадии болезни [17]. В исследовании NSABP C-07 в группе со II стадией также не отмечено улучшения от добавления к струйному введению лейковорина и фторурацила оксалиплатина, ни в общей выживаемости (ОР 1,04, 95%

ДИ 0,72–1,5, $p=0,84$), ни в выживаемости без признаков болезни (ОР 0,94, 95% ДИ 0,7–1,26, $p=0,67$) [14].

Рассматривая различия в токсичности, стоит отметить, что добавление оксалиплатина, в первую очередь, приводит к развитию нейропатии. По результатам исследования MOSAIC 3 степень нейротоксичности отмечена у 12%, в исследовании NSABP C-07–2–4 степень — у 30,4%. Также увеличивается частота тошноты, рвоты и диареи. Нужно понимать, что сочетание оксалиплатина и болюсного введения фторурацила и лейковорина в режиме FLOX (исследование NSABP C-07) определяет развитие относительно большего числа энтеропатий [18].

Таким образом, до настоящего времени адъювантная химиотерапия при II стадии болезни, была ограничена пациентами с факторами риска прогрессирования и включала монотерапию фторпиримидинами в течение 6 месяцев. При этом, предполагалось к применению или инфузионные формы фторурацила в модифицированном режиме De Gramont или пероральные формы фторпиримидинов, что было менее токсично, в сравнении с болюсным введением лейковорина и фторурацила [19–22].

Длительность адъювантной химиотерапии

В 2019 году был представлен совокупный анализ по сравнению длительности адъювантной химиотерапии в течение 3 и 6 месяцев терапии комбинацией оксалиплатина и фторпиримидинов при осложненной II стадии рака толстой кишки программы IDEA. В качестве примера остановимся подробнее на одной из работ, входящих в программу IDEA — исследование HORG. Из 1121 пациента, включенных в исследование, 413 больных были со II осложненной стадией заболевания. В качестве факторов риска выступали

показатель T4, недифференцированные опухоли, операция на фоне непроходимости и/или перфорации, опухолевая инвазия экстрамуральных сосудов. При медиане наблюдения 67 месяцев, для II осложненной стадии при режиме FOLFOX4, 3-летняя выживаемость без признаков болезни составила 76,7% в группе 3 месяцев лечения и 79,3% в группе 6 месяцев (ОР 1,21; 95% ДИ 0,54–2,70, $p=0,641$). Для режима CAPOX — 85,4% в группе 3 месяцев против 83,8% в группе 6 месяцев (ОР 0,99; 95% ДИ 0,59–1,67, $p=0,968$). Авторы исследования подчеркнули, что не было запланировано в данной подгруппе сравнения режимов FOLFOX и CAPOX, так как подгруппы были не сопоставимы по прогностическим факторам. Частота токсических реакций 3–4 степени в группе 3-х месяцев терапии составила 20% против 32% в группе 6 месяцев. Пятилетние показатели выживаемости без признаков болезни также не различались между группами с различной длительностью адъювантного лечения [23]. В таблице 1 представлена характеристика всех 4 исследований, вошедших в программу IDEA.

Исследователи программы IDEA создали статистическую гипотезу по подтверждению не меньшей эффективности 3 месяцев терапии 6 месяцев терапии комбинацией фторпиримидинов и оксалиплатина при II стадии болезни с факторами риска. Принимая во внимание, что в исследовании MOSAIC инфузия лейковорина и фторурацила определила показатели 5-ти летней выживаемости без признаков болезни в группе II стадии с факторами риска на уровне 74,6%, а в группе FOLFOX — 82,3%, клинически значимым могла быть признана верхняя граница 95% доверительного интервала к отношению риска прогрессирования на уровне 1,2 для доказательства не меньшей эффективности 3 месяцев терапии 6 месяцев терапии комбинацией оксалиплатина и фторпиримидинов. Это определяет, возможность сни-

Таблица 1. Характеристика исследований, вошедших в программу IDEA при II стадии рака толстой кишки.

Фактор	TOSCA	SCOT	HORG	ACHIEVE2
Страна	Италия	Великобритания, Австралия, Испания, Дания, Швеция	Греция	Япония
n	1268	1078	413	514
Возраст (медиана)	63	63	65	66
Режим	CAPOX/FOLFOX4	CAPOX/mFOLFOX6	CAPOX/FOLFOX4	CAPOX/mFOLFOX6
CAPOX	39%	73%	77%	84%
Мужской пол	55%	59%	55%	57%
T4N0M0	24%	50%	14%	26%
Низкая дифференцировка	39%	22%	57%	12%
Недостаточное количество лимфоузлов в препарате	26%	10%	30%	13%
Лимфоваскулярная/сосудистая/периневральная инвазия	-	57,5%	55,2%	87%
Непроходимость	-	17%	9,9%	19%
Перфорация	-	17%	7,3%	6%
Медиана наблюдения, мес.	61,5	60,9	69,2	36,1

Обзоры и аналитика

жения показателя 5-летней выживаемости без признаков болезни лишь на 3,1%, то есть в группе 6 месяцев ожидаемая выживаемость составит 82,3%, а в группе 3 месяцев — 79,2%. При показателях $\alpha=0,1$ и $\beta=0,2$, необходимо было зарегистрировать как минимум 542 события прогрессирования или смерти. В качестве факторов неблагоприятного прогноза расценивались: T4, количество изученных лимфоузлов менее 10–12, операция на фоне непроходимости или перфорации, перинеуральная, венозная или лимфоваскулярная инвазия, низкая степень дифференцировки. Объединение данных 4 исследований (HORG, ACHIEVE2, SCOT, TOSCA) в рамках проекта IDEA позволил включить в анализ 3273 пациента со II стадией с факторами риска: 619 больным проведена терапия 3 месяцев FOLFOX; 1020–3 месяца CAPOX; 635–6 месяцев FOLFOX; 999–6 месяцев CAPOX. Зарегистрировано 553 события. В группе 3 месяцев терапии частота развития нежелательных явлений 3–5 степени составила 26%, а в группе 6 месяцев — 40%. На всей группе пациентов не показана меньшая эффективность 3 месяцев

терапии 6 месяцам терапии комбинацией оксалиплатина и фторпиримидинов: ОР 1,17, 95% ДИ 1,05–1,31 (должно быть не более 1,2), р (для наименьшей эффективности) = 0,3851 (5-летняя выживаемость без признаков болезни составила 80,7% против 83,9%, соответственно). При этом не удалось найти клинических факторов, ассоциированы с наименьшей эффективностью 3 месяцев терапии — независимо от показателя Т (Т4 против Т3), ни для числа изученных лимфоузлов. Однако, при разделении пациентов на группы в зависимости от химиотерапевтического режима (FOLFOX или CAPOX), отмечено, что среди пациентов, которым проводилось лечение по схеме CAPOX, 3 месяца терапии были не менее эффективным подходом в сравнении с 6 месяцами лечения: 5-летняя выживаемость без признаков болезни составила 81,7% против 82%, соответственно. В группе же пациентов, которым проводилась химиотерапия по схеме FOLFOX, данный показатель составил 79,2% против 86,5%, соответственно [24]. Индивидуальные данные по показате-

Таблица 2. Показатели выживаемости в исследованиях, вошедших в программу IDEA при II стадии рака толстой кишки.

Фактор	TOSCA	SCOT	HORG	ACHIEVE2
3-летняя ВБПБ* 3-месяца терапии 6-месяцев терапии ОР (95% ДИ)* Вся группа	85,5% 91,2% 1,41 (1,05–1,89)	84,3% 86,1% 0,949 (0,73–1,223)	83,4% 82,7% 1,05 (0,68–1,63)	88,2% 87,9% 1,12 (0,8–1,57)
3-летняя ВБПБ* (FOLFOX) 3-месяца терапии 6-месяцев терапии ОР (95% ДИ)*	–	84,1% 87,2% 1,059 (0,638–1,757)	76,7% 79,3% 1,21 (0,54–2,7)	88,6% 85,7% 0,85 (0,36–2,0)
3-летняя ВБПБ* (CAPOX) 3-месяца терапии 6-месяцев терапии ОР (95% ДИ)*	–	84,3% 85,7% 0,923 (0,68–1,254)	85,4% 83,8% 0,99 (0,59–1,67)	88,2% 88,4% 1,13 (0,79–1,62)
3-летняя ВБПБ* (T4N0M0) 3-месяца терапии 6-месяцев терапии ОР (95% ДИ)*	–	–	–	76,2% 79,7% 1,28 (0,84–1,95)
3-летняя ВБПБ* (T3N0M0) 3-месяца терапии 6-месяцев терапии ОР (95% ДИ)*	–	–	–	95% 92,5% 0,83 (0,48–1,44)
5-летняя выживаемость 3-месяца терапии 6-месяцев терапии ОР (95% ДИ)* Вся группа	ОВ* 89,4% 92,8% –	ОВ* 88,7% 89,2% 0,912 (0,656–1,266)	ВБПБ* 80,5% 81% –	–
5-летняя выживаемость (CAPOX) 3-месяца терапии 6-месяцев терапии ОР (95% ДИ)*	–	ОВ* 89,2% 89% 0,894 (0,61–1,31)	ВБПБ* 81,7% 82,4% –	–
5-летняя выживаемость (FOLFOX) 3-месяца терапии 6-месяцев терапии ОР (95% ДИ)*	–	ОВ* 87,7% 89,8% 1,011 (0,534–1,911)	ВБПБ* 76,7% 77% –	–

* ВБПБ — выживаемость без признаков болезни;
ОР — отношение рисков прогрессирования;

ДИ — доверительный интервал;
ОВ — общая выживаемость

лям выживаемости в исследованиях, вошедших в программу IDEA представлены в таблице 2.

Таким образом, хотя добавление оксалиплатина к фторпиримидинам не приводило к значимому улучшению показателей общей выживаемости при терапии в течение 6 месяцев. Тем не менее, возможно рекомендовать применение не только 6 месяцев монотерапии фторпиримидинами, но и 3х месяцев терапии режимом CAPOX при II стадии рака толстой кишки с факторами риска. Тем более, что токсичность 3–4 степени при 3х месяцах терапии режимом XELOX составила всего 26% [24], а при 6 месяцах терапии капецитабином — более 25%, при 6 месяцах терапии режимом Mevo — более 40% (по результатам исследования X-ACT) [19], при комбинации de Gramont — 11,1% [25]. Однако, выигрыш от адъювантной химиотерапии даже в этой группе пациентов очень умеренный, что диктует необходимость поиска предикторных маркеров эффективности послеоперационного лечения.

В ретроспективной работе, выполненной в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина при анализе эффективности адъювантной химиотерапии среди 445 пациентов со II стадией рака толстой кишки выявлена зависимость между числом факторов риска и эффективностью послеоперационного режима лечения. При 2 и более факторах риска 5-ти летние показатели общей выживаемости составили: в группе с оксалиплатином и фторпиримидинами — 87%, в группе с наблюдением — 76%, в группе монотерапии фторпиримидинами только 65% [26].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРИ II СТАДИИ

Микросателлитная нестабильность

Опухоли с микросателлитной нестабильностью из-за своих особенностей канцерогенеза, фенотипических свойств, необходимо выделять в отдельную группу. В первую очередь определение микросателлитной нестабильности показано при подозрении на синдром Линча, у пациентов со II стадией болезни, в качестве предиктора эффективности анти-PD-1 антител при метастатической болезни, а также при свойственных для микросателлитной нестабильности клинико-патологических характеристиках (проксимальная локализация первичной опухоли, муцинозный гистотип, низкодифференцированные опухоли, лимфоцитарная инфильтрация опухоли). Микросателлитная нестабильность является отражением нарушений в системе репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair system — MMR), ответственна за распознавание и удаление неправильно спаренных оснований, образованных в результате ошибок в процессе репликации ДНК [27]. Для определения уровня микросателлитной нестабильности наиболее часто применяются полимеразная цепная реакция, иммуногистохимический метод, секвенирование следующего поколения.

При II стадии рака толстой кишки микросателлитная нестабильность выявляется в 22% случаях, при III стадии — в 12%, при IV — в 2% случаях [28]. Эти данные доказывают, что опухоли с высоким уровнем микросателлитной нестабильности не склонны к метастазированию и имеют благоприятный прогноз. Так же в большинстве ретроспективных исследований высокий уровень микросателлитной нестабильности ассоциирован с более высокими показателями выживаемости при раке толстой кишки ранних стадий [29, 30]. Эти находки были подтверждены результатами мета-анализа 32 исследований, доказавших прогностическое значение уровня микросателлитной нестабильности у 7642 больных [31]. При этом в исследовании RETACC-3 данное прогностическое значение было выше у больных со II стадией, чем с III стадией заболевания [32]. А при многофакторном анализе признаков, влияющих на риск развития рецидива, в исследовании QUASAR, только отсутствие микросателлитной нестабильности и показатель T4 имели независимое негативное прогностическое значение [33].

Оказалось, что пациенты с микросателлитной нестабильностью не имеют преимуществ от терапии 5-фторурацилом, по сравнению с пациентами с микросателлитной стабильностью [34]. В метаанализе 2010 года, включившим данные по 3690 больным раком толстой кишки (810 — со II стадией, 2444 — с III стадией болезни), выделено 454 случая микросателлитной нестабильности [35]. Из всех больных 39% проводилась адъювантная химиотерапия 5-фторурацилом. У пациентов с микросателлитной нестабильностью в опухоли не отмечено выигрыша от назначения адъювантной химиотерапии. Тогда, как у пациентов с микросателлитно-стабильными опухолями применение 5-FU в адъювантном режиме привело к статистически значимому увеличению выживаемости. В другом метаанализе, включившем данные 7 исследований (2863 больных), выявлено 396 случаев микросателлитно-нестабильных опухолей. Только пациенты с микросателлитной стабильностью имели более продолжительную общую выживаемость при назначении 5-FU (OR=0,52; 95% ДИ 0,4–0,6, $p<0,0001$) [36]. В тоже время по данным предклинических и клинических исследований, микросателлитная нестабильность не снижает эффективности оксалиплатина [37–39].

Основываясь на выше приведенных фактах, у пациентов со II стадией заболевания, при наличии факторов риска прогрессирования заболевания выбор адъювантной химиотерапии будет определяться наличием микросателлитной нестабильности в опухоли. При pT3N0M0 и микросателлитной нестабильности возможно наблюдение. В случае сочетания с крайне неблагоприятными факторами риска (например «pT4»), или в сочетании с 2 и более факторами риска, необходимо рассматривать назначение комбинации оксалиплатина и фторпиримидинов (CAPOX) в течение 3х месяцев. Однако окончательные рекомендации должны прийти из планируемых поданализов исследования IDEA, о котором говорилось выше.

Таблица 3. Исследования по роли цДНК при II стадии рака толстой кишки

	DYNAMIC II	COBRA NGR-G1005	D IMPROVE-IT	IMPROVE	PEGASUS	REGRUSS
Страна	Австралия	США/Канада	Дания	Дания	Италия	Россия
Статус	Включение	Включение	Включение	Включение	Включение	Завершен набор
Методология	Safe-SeqS	Guardant LUNAR	–	–	Guardant LUNAR	–
Стадия	II	II	II	II	II	II
Интервенция	эскалация	эскалация	нет	нет	нет	нет
Размер выборки	450	1400	64	1800	140	120
Фаза исследования	II	III	II	Наблюдательное	II	II

Циркулирующая в крови опухолевая ДНК

Источником циркулирующей в крови опухолевой ДНК (цДНК) являются погибшие клетки опухоли вследствие некроза, фагоцитоза или апоптоза [40]. Основными методами исследования опухолевой цДНК в крови являются определение мутаций и метилирование участков ДНК, свойственных опухолевым клеткам рака толстой кишки в ДНК плазмы крови. Соответственно, было выдвинуто предположение, что если после радикальной операции при ранних стадиях болезни в крови будет выявляться цДНК, у таких пациентов опухолевая ткань еще представлена в организме и она может явиться источником прогрессирования. При проведении проспективных исследований данная теория наиболее ярко подтвердилась именно при II стадии заболевания. Так было проспективно оценено прогностическое значение мутационных изменений опухолевой цДНК, взятой через 4–10 недель после операции у 250 больных раком толстой кишки II стадии. При этом у 175 пациентов удалось взять образцы цДНК еще и через 3 месяца после хирургического лечения. Хотя бы одна мутация была обнаружена у всех больных. У 7 из 9 (77,8%) больных с позитивной цДНК после оперативного лечения развилось прогрессирование заболевания, тогда как в случае отсутствия цДНК в плазме крови после хирургического вмешательства прогрессирование заболевания развилось

лишь у 7 из 103 (6,8%) больных. Данная закономерность выявлялась независимо от степени инвазии опухоли стенки кишки (показатель «Т»). При этом у половины из прогрессировавших пациентов опухолевая цДНК выявлялась в процессе наблюдения после операции. Так же наличие опухолевой цДНК было значимо ассоциировано с короткой безрецидивной выживаемостью (ОР 25,7, $p < 0,001$). При этом, в группе больных, которым проводилась адъювантная химиотерапия, выживаемость больных позитивных по цДНК в послеоперационном периоде увеличилась, тогда как в группе отрицательных по цДНК не менялась, в сравнении с пациентами, которым адъювантная химиотерапия не проводилась. Авторы работы сделали вывод о возможности оценки уровня опухолевой цДНК в крови пациента в процессе наблюдения за развитием рецидива болезни [41].

В 2019 году доложены предварительные результаты по оценке цДНК с помощью маркеров метилирования генов WIF1 и NPY в популяции больных с III стадией болезни, принимавших участие во французской части программы IDEA (сравнение 3 и 6 месяцев адъювантной химиотерапии). В работу включено 805 пациентов, у 696 (86,46%) цДНК после операции не выявлялась, у 109 (13,54%) тест был положительным. В последней группе преобладали пациенты с молодым возрастом, низкой степенью дифференцировки опухоли, и наличием перфорации. Двухгодичная выживаемость без признаков болезни в группе

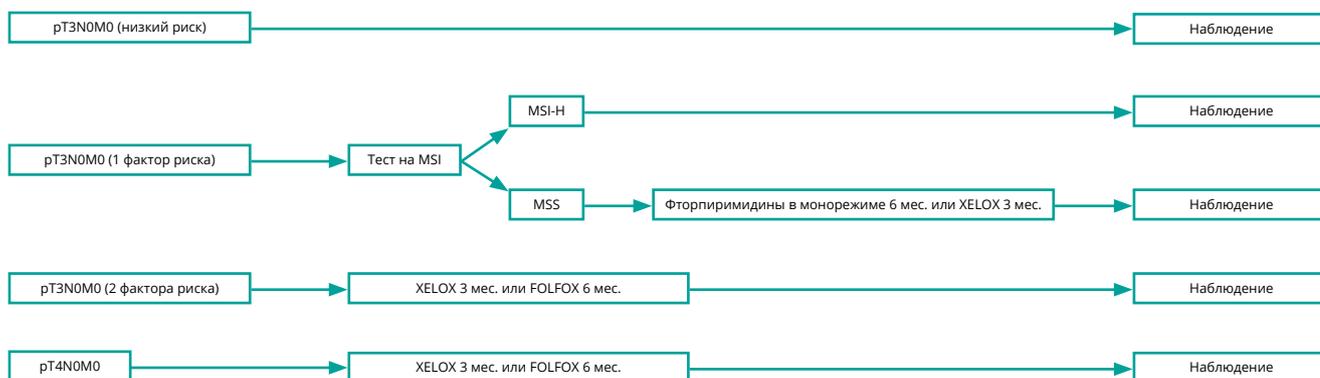


Рисунок 1. Алгоритм выбора адъювантной химиотерапии при II стадии рака толстой кишки.

цДНК (+) составила 64,12% против 82,39% в группе цДНК (-) (ОР 1,85, 95% ДИ 1,31–2,61, $p < 0,001$). Интересно, что именно в группе благоприятного прогноза рТ1-3N1M0, проведение 6 месяцев адъювантного лечения положительно сказывалось на выживаемости больных при наличии цДНК в послеоперационном периоде, в сравнении с 3 месяцами терапии комбинацией фторпиримидинов и оксалиплатина ($p = 0,07$). В случае цДНК (-), достаточным было проведение всего 3 месяцев адъювантного лечения. В группе неблагоприятного прогноза рТ4N1M0 или Т1-4N2M0, 6 месяцев терапии было эффективнее независимо от наличия цДНК в плазме крови [42]. Таким образом есть все предпосылки для того, чтобы в будущем произошло внедрение нового маркера на отбор пациентов с ранними стадиями на адъювантное лечение по данным наличия цДНК в плазме крови. В настоящее время проводится как минимум 6 исследований (таблица 3), посвященных оценке прогностической роли или изменению тактики терапии по наличию цДНК в послеоперационном периоде у больных со II стадией рака толстой кишки.

ВЫВОДЫ

Таким образом, основываясь на вышеперечисленном, можно представить следующий алгоритм выбора адъювантной химиотерапии при II стадии рака толстой кишки — см.рис. 1.

ЛИТЕРАТУРА

- <https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018>.
- Oliphant R, Nicholson GA, Horgan PG, et al. Deprivation and colorectal cancer surgery: longer-term survival inequalities are due to differential postoperative mortality between socioeconomic groups. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2132–9.
- O'Connell JB, Maggard MA and Ko CY: Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 96: 1420–1425, 2004.
- O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte LK, et al. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. *J Clin Oncol*. 2011;29:3381–3388.
- IMPACT B2 Investigators: Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer: International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol* 17:1356–1363, 1999.
- Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al: Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: Who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 22:1797–1806, 2004.
- Figueredo A, Charette ML, Maroun J, et al: Adjuvant therapy for stage II colon cancer: A systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidencebased care»s gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol* 22:3395–3407, 2004.
- Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, et al: Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: A randomised study. *Lancet* 370:2020–2029, 2007.
- Shi Q, Andre T, Grothey A, et al: Comparison of outcomes after fluorouracil-based adjuvant therapy for stages II and III colon cancer between 1978 to 1995 and 1996 to 2007: Evidence of stage migration from the ACCENT database. *J Clin Oncol* 31:3656–3663, 2013.
- Matsuda C, Ishiguro M, Teramukai S, et al. A randomised-controlled trial of 1-year adjuvant chemotherapy with oral tegafur-uracil versus surgery alone in stage II colon cancer: SACURA trial. *Eur J Cancer*. 2018 Jun;96:54–63.
- Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al: Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:979–994.
- Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22 (16):3408–19.
- Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27 (19):3109–3116.
- Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011;29 (28):3768e3774.
- Schmoll H-J, Tabernero J, Maroun A, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus bolus 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) as adjuvant therapy for stage III colon cancer: survival follow-up of study NO16 968 (XELOXA). *J Clin Oncol* 2012;30 (Suppl. 4):388.
- Tournigand C, Andre T, Bonnetain F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2012;30 (27): 3353–3360.
- André T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 10;33 (35):4176–87.
- Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25 (16): 2198e2204.
- Twelves C, Wong A, Nowacki MP. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696–704.
- Lembresky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from NSABP protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006;24:2059–64.
- Saini A, Norman AR, Cunningham D, et al. Twelve weeks of protracted venous infusion of fluorouracil is as effective as 6 months of bolus 5 FU and folinic acid as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2003;16:1859–65.

Обзоры и аналитика

22. Carrato A, Kohne C, Bedenne L, et al. Folinic acid modulated bolus 5 FU or infusional 5 FU adjuvant treatment of patients of UICC stage III colon cancer: preliminary analysis of the PETACC 2 study. *Proc ASCO* 2006;24:18s
23. Souglakos I, Boukovinas I, Xynogalos S, et al. Three versus six months adjuvant FOLFOX or CAPOX for high risk stage II and stage III colon cancer patients: The efficacy results of Hellenic Oncology Research Group (HORG) participation to the International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy (IDEA) project. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 3500).
24. Iveson T, Sobrero AF, Yoshino T, et al. Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant (adj) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months {m}) for patients (pts) with high-risk stage II colorectal cancer (CC). *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 3501).
25. de Gramont A, Bosset J-F, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: French intergroup study. *J Clin Oncol* 15:808–815, 1997.
26. Федянин М.Ю. Современная клиническая и молекулярно-генетическая платформа лечения больных раком толстой кишки. Диссертация доктора медицинских наук. Москва. 2018.
27. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon//*Science* 1993;260:816–819.
28. Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer// *Br J Cancer* 2009;100: 266–73.
29. Gryfe R, Kim H, Hsieh ETK, et al. Tumour microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer//*N Engl J Med* 2000;342:69–77.
30. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil based adjuvant chemotherapy for colon cancer//*N Engl J Med* 2003;349:247–57.
31. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005;23:609–18.
32. Roth AD, Tejpar S, Yan P, et al. Stage-specific prognostic value of molecular markers in colon cancer: Results of the translational study on the PETACC 3–EORTC 40 993 — SAKK 60–00 trial. *J Clin Oncol (meeting abstract)* 2009;27:4002.
33. Kerr D, Gray R, Quirke P, et al. A quantitative multigene RT-PCR assay for prediction of recurrence in stage II colon cancer: selection of the gene in four large studies and results of the independent, prospectively designed QUASAR validation study. *J Clin Oncol* 2009;25 (15 Suppl): 169s.
34. Jover R, Zapater P, Castells A, et al. The efficacy of adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil in colorectal cancer depends on the mismatch repair status. *Eur J Cancer* 2009;45:365–73.
35. des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolaset P, et al. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. *Eur. J. Cancer*.2009; 45:1890–1896.
36. Guastadisegni C, Colafranceschi M, Ottini L, Dogliotti E. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: a meta-analysis of colorectal cancer survival data. *Eur. J. Cancer*.2010; 46: 2788–2798.
37. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for determination of microsatellite instability in colorectal cancer// *Cancer Res*. 1998;58 (22):5248–57.
38. Gaustadisegni C, Colafranceschi M, Ottini L, Dogliotti E. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: meta-analysis of colorectal cancer survival data//*Eur J Cancer*. 2010;46 (15):2788–98.
39. Des Guets G, Schischmanoff O, Nicolas P, et al. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis//*Eur J Cancer*. 2009;45 (10):1890–6.
40. Crowley E, Di NF, Loupakis F, Bardelli A. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:472–84.
41. Tie J, Wang Y, Kinde I, et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) in nonmetastatic colorectal cancer (CRC): Potential role as a screening tool. *J Clin Oncol*. 2015;33 (s3):abstr. 518.
42. Taieb J, Taly V, Vernerey D, et al. Analysis of circulating tumor DNA (ctDNA) from patients enrolled in the IDEA-FRANCE phase III trial: prognostic and predictive value for adjuvant treatment duration. *Annals of Oncology* (2019) 30 (suppl_5): v851-v934.

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s1-23-25

Цитирование: Балдуева И.А., Зозуля А.Ю., Новиков С.Н. Стереотаксическая лучевая терапия в фокусе системных иммунологических эффектов. Злокачественные опухоли 2019; 3s1:23-25

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ФОКУСЕ СИСТЕМНЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ

И.А. Балдуева, А.Ю. Зозуля, С.Н. Новиков

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Для корреспонденции: antonzozulya@yandex.ru

Резюме: Системный эффект лучевой терапии, характеризующийся регрессом отдаленных очагов после локального облучения, носит название абскопального эффекта. Существует мнение, что системное действие радиотерапии опосредовано иммунологическими феноменами. В связи с последними успехами иммунотерапии растет интерес к совместному применению с лучевой терапией с целью увеличения частоты системных эффектов. Однако частота возникновения абскопальных эффектов после применения стандартного лучевого лечения остается невысокой. В этом аспекте, стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ), учитывая свои выраженные иммуногенные свойства, высокие показатели локального контроля, низкую токсичность и короткие сроки лечения, по-видимому, является наиболее подходящим партнером для иммунотерапии у больных с метастатическими формами злокачественных новообразований. В статье рассматриваются механизмы радиоиндуцированного иммунного ответа, иммунологические феномены СТЛТ, различные подходы при комбинированном применении радиотерапии и иммунотерапии, результаты клинических исследований.

Ключевые слова: стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ); радиотерапия; иммунотерапия; абскопальный эффект.

Лучевая терапия является важным компонентом в лечении широкого спектра злокачественных опухолей и при этом, на протяжении долгого времени лучевая терапия рассматривалась только как метод локо-регионарного воздействия [1]. Однако, в последние годы помимо непосредственного повреждающего действия ионизирующего излучения на опухолевые клетки в зоне облучения, существует значительный интерес к пониманию и исследованию системного (абскопального) эффекта лучевой терапии, который происходит за пределами облучаемого объема опухоли, и, вероятно, опосредуется иммунной системой, способствуя возникновению опухолево-специфического иммунного ответа [2]. Абскопальный эффект был впервые представлен Моле еще в 1953 г. [3], однако, частота вышеуказанных феноменов при применении только лучевой терапии крайне низка [2].

Классические постулаты радиационной биологии сосредоточены на радиоиндуцированном повреждении ДНК, приводящем к торможению клеточного цикла в сочетании с клеточной гибелью облученной опухоли посредством апоптоза, некроза и аутофагии [4]. Тем не менее, существуют неопровержимые доказательства того, что локально применяемое излучение может влиять на процессы реализации противоопухолевого иммунного ответа.

Существуют доклинические модели, в которых исследовалось влияние различных параметров облучения на показатели иммунного статуса у исследуемых групп (величина суммарной дозы и режимов фракционирования). Следует отметить, что оптимальный вариант для различных типов

опухолей так и не был определен, но, на сегодняшний день имеются указания на то, что частота возникновения абскопального эффекта увеличивается при увеличении суммарной очаговой дозы и дозы за фракцию [5]. По этой причине при обсуждении системных (абскопальных) эффектов облучения, особое внимание уделяется вопросам использования стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) методу дистанционной ЛТ, использующему прецизионное подведение высокой опухолецидной дозы к мишени за одну или несколько фракций. Важными характеристиками СТЛТ являются высокие показатели локального контроля, низкая токсичность, доставка абляционной дозы за короткое время, возможность лучевого лечения очагов, расположенных в непосредственной близости от, так называемых, критических органов.

Согласно литературным данным системное действие лучевой терапии опосредовано иммунологическими явлениями. Так, одной из основных реакций иммунной системы на опухоль является иммуногенная клеточная смерть. Этот процесс зависит как от внутренних опухолевых характеристик, так и от иммунного статуса пациента. В следствие облучения опухоли возникает клеточный стресс, что приводит к усиленному высвобождению различных опухолево-ассоциированных антигенов (ОАА) в результате некротической и апоптической гибели опухолевых клеток. Вышеуказанные ОАА поглощаются антиген-презентирующими клетками и затем презентуются CD8⁺ Т-клеткам, которые распознают и атакуют как облучаемую опухоль, так и метастатические очаги [6].

Обзоры и аналитика

Кроме того, радиотерапия запускает путь иммуногенной гибели клетки, что приводит к транслокации цитозольного белка — шаперона (CRT) на клеточную поверхность, а также к высвобождению белка группы 1 с высокой подвижностью HMBC-1 и молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением (DAMPs), которые способствуют инициации провоспалительных явлений. Вышеуказанные события приводят к активации дендритных клеток и запуску цитотоксических реакций [2].

Высвобождение интерферонов типа I и типа II, индуцированное ионизирующим излучением, также играет роль в активации дендритных клеток. Активированные дендритные клетки мигрируют в лимфатические узлы, чтобы представить антиген Т-клеткам и приводить к специфической для опухоли активации и пролиферации Т-лимфоцитов. Зрелые и активированные внутриопухолевые ДК могут секретировать хемокины, которые рекрутируют эффекторные CD8⁺ Т-клетки в опухоль [7].

Помимо этого, радиотерапия вызывает повышенную экспрессию на клеточной поверхности молекул главного комплекса гистосовместимости класса I. Эндогенные пептиды, содержащиеся в этих молекулах, содействуют распознаванию опухолевых клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами. При облучении ложа опухоли повышается экспрессия провоспалительных хемокинов, таких как CXCL16 и эндотелиальных факторов адгезии VCAM и ICAM-1, которые направляют иммунные клетки в опухолевые очаги [8].

Необходимо дополнительно отметить, что облучение может привести к увеличению инфильтрации опухоли лимфоцитами с помощью двух основных механизмов:

- увеличение проницаемости сосудистой сети опухоли для лимфоцитов и повышение экспрессии молекул эндотелиальной адгезии, что, в свою очередь, приводит к усилению экстравазации иммунных клеток [9];
- высвобождение хемокинов для стимуляции миграции и инвазии иммунных клеток [8].

Тем не менее, редкая частота абскопальных эффектов может быть обусловлена тем, что даже праймированные CD8⁺ Т-клетки не способны преодолеть супрессивное воздействие опухолевого микроокружения. Выделяемые опухолью иммуносупрессирующие цитокины, такие как TGF β, а также поверхностные рецепторы, экспрессируемые на Т-лимфоцитах (CTLA4; PD-1), могут приводить к снижению Т-клеточной функции. M2-макрофаги, клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSCs) и незрелые дендритные клетки приводят к супрессии Т-клеточного иммунного ответа. Элиминация опухоли также может замедляться Т-регуляторными лимфоцитами (CD4⁺ Т-клетками с регуляторной функцией) [10].

Учитывая вышесказанное, актуальной проблемой становятся представленные ингибирующие иммунологические эффекты, которые замедляют элиминацию опухолевых клеток. В этом плане, ингибиторы иммунных контрольных точек нивелируют эти «тормозные» сигналы

и могут существенно увеличить возможности иммуноопосредованного уничтожения опухоли. В начале XXI века достигнуты значительные успехи в иммунотерапии (ИТ) онкологических больных. Этот метод становится одним из наиболее перспективных подходов у пациентов с распространенным опухолевым процессом. Тем не менее, хотя иммунотерапия и была связана с впечатляющими показателями ответа при некоторых типах опухолей, общий уровень ответа на монотерапию иммуноонкологическими препаратами весьма скромный с достаточно частыми проявлениями серьезных нежелательных явлений.

Ответы на иммунотерапию преимущественно встречаются в опухолях, избыточно инфильтрированными дендритными и CD8⁺ Т-клетками. Данное явление описывается как Т-клеточный «воспалительный фенотип» или «горячая» опухоль. К сожалению, опухоли со скудной инфильтрацией Т-лимфоцитами («холодные» опухоли) представляют собой наиболее частый фенотип среди солидных опухолей, что, по-видимому, является одной из причин низкой эффективности ингибиторов контрольных точек в режиме монотерапии [11].

По данным литературы, радиационно-индуцированный иммунный ответ может превратить «холодную» опухоль в «горячую», в связи с чем, сочетание ЛТ и ИТ видится одним из наиболее прогрессивных подходов в лечении злокачественных новообразований с точки зрения достижения системных клинических эффектов. Плодотворность данного подхода впервые представили Postow с коллегами в 2012 году [12], когда был достигнут устойчивый полный ответ у пациента с метастатической меланомой, который был пролечен комбинацией СТЛТ на паравертебральный очаг и иммунотерапией ипилимумабом. В дальнейшем, были зарегистрированы многочисленные случаи абскопальных эффектов у пациентов, получающих комбинированное лечение ЛТ и ИТ по поводу меланомы [13], почечно-клеточного рака [14], немелкоклеточного рака легкого [15] и др.

На настоящий момент комбинированный подход при применении СТЛТ и ИТ предполагает различные последовательности. Так, в первом варианте стереотаксическая лучевая терапия на опухолевый очаг проводится до начала иммунотерапии. Лучевая составляющая в данном случае рассматривается как вакцинация *in vivo*. Предварительные результаты исследования PEMBRO-RT [16] показали значимое преимущество в выживаемости без прогрессирования у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, у которых было зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса после завершения второй линии химиотерапии. Исследовательская группа получала СТЛТ на одиночный очаг в дозе 24 Гр за 3 фракции с дальнейшим присоединением иммунотерапии пембролизумабом спустя неделю после лучевого лечения; контрольная группа получала исключительно пембролизумаб.

Другой стратегией комбинированного лечения ЛТ и ИТ при метастатических солидных опухолях является приме-

нение лучевой терапии в качестве «терапии спасения», когда отмечается прогрессирование опухолевого процесса на фоне иммунотерапии. Данный подход представлен в исследовании ABC-X (NCT03340129) [17]. В указанном клиническом исследовании изучается применение лучевой терапии у пациентов с метастатической меланомой, которые имели прогрессирование опухолевого процесса на фоне проведения иммунотерапии.

Еще одним вариантом является одновременное проведение лучевой и иммунотерапии. Преимущество сочетанного подхода показали Theurich S., Rothschild S.I., Hoffmann M. и соавт. [18] при одновременном проведении лучевой и иммунотерапии у больных меланомой с экстракраниальными метастазами.

Так или иначе, до настоящего момента не найдено оптимального подхода в отношении последовательности применения иммунотерапии и стереотаксической лучевой терапии, что, безусловно, требует дальнейших исследований по этому вопросу.

Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что стереотаксическая лучевая терапия способна вызывать более выраженный иммунный ответ, высвобождая большее количество опухолевоассоциированных антигенов и усиливая CD8⁺ Т-клеточную инфильтрацию. Высокий и длительный локальный контроль СЛТ может привести к снижению частоты метастатического поражения и создать благоприятные условия для реализации иммуноопосредованных опухолецидных эффектов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Sridharan V., Schoenfeld J.D. Immune effects of targeted radiation therapy for cancer // *Discov Med*. 2015 Mar;19 (104):219–28.
- Ngwa W, Irlabor OC, Schoenfeld JD, Hesser J, Demaria S, Formenti SC. Using immunotherapy to boost the abscopal effect. *Nat Rev Cancer* 2018; 18 (5): 313–322. <https://doi.org/10.1038/nrc.2018.6>.
- Mole RH. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol* 1953;26:234–241. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-26-305-234>.
- Amaravadi RK, Thompson CB. The roles of therapy-induced autophagy and necrosis in cancer treatment. *Clin Cancer Res* 2007;13:7271–7279. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1595>.
- Marconi R, Strolin S, Bossi G, Strigari L. A meta-analysis of the abscopal effect in preclinical models: Is the biologically effective dose a relevant physical trigger? *PLoS ONE* 2017;12 (2): 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171559>.
- Lee Y, Auh SL, Wang Y, Burnette B, Wang Y, Meng Y, Beckett M, Sharma R, Chin R, Tu T, Weichselbaum RR, Fu YX. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8⁺ T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood* 2009;114: 589–595. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-206870>.
- Gerber SA, Sedlacek AL, Cron KR, Murphy SP, Frelinger JG, Lord EM. IFN-gamma mediates the antitumor effects of radiation therapy in a murine colon tumor. *Am J Pathol* 2013; 182:2345–2354. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.02.041>
- Matsumura S, Wang B, Kawashima N, Braunstein S, Badura M, Cameron TO, Babb JS, Schneider RJ, Formenti SC, Dustin ML, Demaria S. Radiation-induced CXCL16 release by breast cancer cells attracts effector T cells. *J Immunol* 2008;181:3099–3107. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.5.3099>
- Hallahan D, Kuchibhotla J, Wyble C. Cell adhesion molecules mediate radiation-induced leukocyte adhesion to the vascular endothelium. *Cancer Res* 1996;56:5150–5155.
- Xing D, Siva S, Hanna GG. The abscopal effect of stereotactic radiotherapy and immunotherapy: fool's gold or el dorado? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019; 31 (7): 432–443. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2019.04.006>.
- Trujillo JA, Sweis RF, Bao R, Luke JJ. T cell-inflamed versus non-T cell-inflamed tumors: a conceptual framework for cancer immunotherapy drug development and combination therapy selection. *Cancer Immunol Res* 2018;6:990–1000. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-18-0277>.
- Postow MA, Callahan MK, Barker CA, Yamada Y, Yuan J, Kitano S, Mu Z, Rasalan T, Adamow M, Ritter E, Sedrak C, Jungbluth AA, Chua R, Yang AS, Roman RA, Rosner S, Benson B, Allison JP, Lesokhin AM, Gnjatic S, Wolchok JD. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 2012;366:925–931. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112824>.
- Okwan-Duodu D, Pollack BP, Lawson D, Khan MK. Role of radiation therapy as immune activator in the era of modern immunotherapy for metastatic malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 2015;38:119–125. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3182940dc3>.
- Van deWalle M, Demol J, Staelens L, Rottey S. Abscopal effect in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Clin Belg* 2017;72:245–249. <https://doi.org/10.1080/17843286.2016.1201614>.
- Golden EB, Demaria S, Schiff PB, Chachoua A, Formenti SC. An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res* 2013;1: 365–372. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-13-0115>.
- Theelen W, Peulen H, Lalezari F, de Vries J, De Langen J, Aerts J. Randomized phase II study of pembrolizumab after stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus pembrolizumab alone in patients with advanced non-small cell lung cancer: the PEMBRO-RT study. *J Clin Oncol* 2018;36: 9023.
- Anti-PD 1 brain collaboration in radiotherapy: the ABC-X Study. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03340129>
- Theurich S, Rothschild SI, Hoffmann M, Fabri M, Sommer A, Garcia-Marquez M, Thelen M, Schill C, Merki R, Schmid T, Koeberle D, Zippelius A, Baues C, Mauch C, Tigges C, Kreuter A, Borggrefe J, von Bergwelt-Baildon M, Schlaak M. Local Tumor Treatment in Combination with Systemic Ipilimumab Immunotherapy Prolongs Overall Survival in Patients with Advanced Malignant Melanoma. *Cancer Immunol Res* 2016; 4 (9): 744–754. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0156>.

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s1-26-31

Цитирование: Петухова И.Н., Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В. Инфекции, связанные с образованием биопленок. Злокачественные опухоли 2019; 3s1:26–31.

ИНФЕКЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С ОБРАЗОВАНИЕМ БИОПЛЕНОК

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

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
Для корреспонденции: irinapet@list.ru

Резюме: В настоящее время накапливается все больше данных о механизмах возникновения и развития биопленочных инфекций. Для них характерны трудности в диагностике (возможность выявления только планктонных микроорганизмов, в отсутствие которых не удается определить этиологию инфекции) и лечении (плохое проникновение большинства антибиотиков в биопленки и отсутствие эффекта антибиотиков из-за высокой антибиотикорезистентности микроорганизмов в биопленках). Сложности эрадикации микроорганизмов при наличии биопленок, малое количество антибактериальных препаратов, способных проникать в биопленки, способствуют персистенции инфекции и формированию хронических процессов. Развитие биопленочных инфекций получило широкое распространение в связи с увеличением количества инвазивных манипуляций с установкой различных инородных устройств (девайсов), которые широко используются у онкологических больных. Поэтому знание особенностей течения биопленочных инфекций и возможностей воздействия на биопленки вооружает современного врача-онколога в борьбе с инфекционными осложнениями, возникающими в процессе противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: биопленки, девайс-ассоциированные инфекции

Открытие и изучение биопленок является одним из наиболее важных достижений микробиологии за последние 30 лет. О растущем интересе к этой проблеме свидетельствует резкое увеличение числа публикаций на эту тему от единичных работ в 1980-х гг. до нескольких тысяч к середине 2000-х гг. [1].

Биопленка (англ. — Biofilm) представляет собой конгломерат колоний микроорганизмов, погруженных во внеклеточный матрикс и прикрепившихся к поверхности устройства или субстрата. Биопленки — это физические структуры, образуемые микробными сообществами, на поверхности раздела жидкой и твердой фазы.

По данным Американского центра контроля и профилактики заболеваний (CDC) с образованием биопленок протекают до 65% всех бактериальных инфекций [1].

Биопленочные инфекции чрезвычайно разнообразны, однако, их можно подразделить на 2 большие группы:

- 1) хронические инфекции (хронический синусит, хронический средний отит, хронические раны, легочные инфекции у больных муковисцидозом, вентилятор-ассоциированные пневмонии и др.)
- 2) инфекции, связанные с имплантируемым медицинским оборудованием (инфекция шунта ЦНС, кератит, обусловленный контактными линзами, катетер-ассоциированные инфекции, эндокардиты, связанные с искусственными клапанами, стент-ассоциированные инфекции, перипротезные инфекции, инфекции в области имплантов и др.).

Последние называют также девайс-ассоциированными инфекциями (от англ. Device — устройство).

К наиболее известным микроорганизмам, образующим биопленки, относятся: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, хотя есть работы, демонстрирующие образование биопленок и другими микроорганизмами (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, другими энтеробактериями, ацинетобактериями и др.) [1, 2]

Причем, биопленки могут быть образованы бактериями одного или нескольких видов.

Сами бактерии составляют лишь 5–35% массы биопленки. Они представлены так называемыми сессильными (англ. Sessilis — сидящий, оседлый), т.е. неподвижными клетками.

Микроорганизмы, вышедшие за пределы биопленки, называются планктонными или свободно плавающими. Последние притягиваются к влажным или загрязненным поверхностям и прилипают к ним под воздействием межмолекулярных сил (силы Ван-дер-Ваальса). Если микроорганизмы сразу не отделить от поверхности, то они «навсегда» прикрепятся к поверхности посредством ворсинок (пилей), т.е. наступит этап адгезии. При этом, бактериальный инокулум, равный 1000 КОЕ/мл, запускает инфекционный процесс.

Началом развития биопленок является прикрепление бактерий к поверхности инородного материала. Затем происходит созревание биопленки, во время которого микроорганизмы теряют подвижность, прикрепление становится необратимым, слой биопленки утолщается, образуются кластеры микроколоний [2].

По мере роста биопленки структура удерживается вместе и защищается выделенным внеклеточным полимерным веществом из липополисахаридов, гликопротеидов, протеогликанов, нуклеиновых кислот (для *Pseudomonas aeruginosa* — альгинатом). Подобно кровеносной системе биопленку пронизывают поры и каналы.

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

По мере того как биопленки превращаются в макроскопические трехмерные структуры, возможен отрыв участков биопленки, высвобождение миллионов микроорганизмов, которые могут перемещаться в организме с током крови, мочи, кишечного содержимого, имитируя метастазирование [2].

Образование биопленок — один из факторов патогенности микроорганизмов. Заключенные в матрикс синтезированных ими внеклеточных полимерных веществ, микроорганизмы имеют измененный фенотип, проявляющийся другими параметрами роста и экспрессии специфических генов.

Существование бактерий внутри биопленок обеспечивает им много преимуществ по сравнению с отдельными клетками. Бактерии в биопленках обладают повышенной выживаемостью в присутствии агрессивных веществ, факторов иммунной защиты макроорганизма и антибактериальных препаратов.

Бактерии в биопленках остаются живыми даже в присутствии антибиотиков, добавленных в количестве 500–1000 раз больше, чем их минимальная подавляющая концентрация (МПК) [3, 4]. Исследования показывают, что некоторые микробы, такие как кишечная палочка, становятся практически невосприимчивыми к антибиотикам из-за низкого уровня метаболической активности.

Применение антибиотиков, плохо проникающих в биопленку, очень быстро приводит к формированию и отбору устойчивых микроорганизмов. Неполная эрадикация микроорганизмов при биопленочных инфекциях в свою очередь способствует их персистенции и формированию хронических процессов [2, 5].

Введение антибиотика вызывает гибель части клеток, при этом другая часть клеток образует субпопуляцию клеток-персистеров. Персистеры находятся в состоянии метаболического покоя, сохраняют жизнеспособность под

действием антибиотиков и способствуют восстановлению популяции микроорганизмов [6].

Микроорганизмы в биопленке формируют единую генетическую систему в виде плазмид — мобильных кольцевых ДНК, несущих поведенческий код для членов биопленки, определяющих их трофические, энергетические и другие связи между собой и окружающей средой. Последнее называют «quorum sensing» или социальным поведением микроорганизмов. Оно позволяет бактериям действовать коллективно, подобно клеткам в многоклеточном организме. Считается доказанным, что социальное поведение микробов биопленки повышает вирулентность и патогенность всех возбудителей [2, 4, 5]. «Чувство кворума» как механизм межклеточной коммуникации было открыто 25 лет назад.

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

Высокая устойчивость к антибиотикам проявляется значениями минимальных подавляющих концентраций, которые в десятки и сотни раз превосходят аналогичные значения для планктонных форм микроорганизмов (табл. 1). Для того, чтобы это преодолеть, необходимо использовать дозы антибиотиков, во много раз превышающие официально разрешенные дозы, что невозможно из-за развития побочных эффектов.

По некоторым данным до 80% микроорганизмов при биопленочной инфекции бывают мультирезистентными [8].

Наличие биопленок приводит к тому, что традиционные методы микробиологической диагностики выявляют не все микроорганизмы, участвующие в инфекционном процессе. Идентифицировать микроорганизмы в составе биопленок позволяют такие современные молекулярные методы, как электрофорез в геле и ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) с флуоресцентной гибридизацией *in situ*, эпифлуоресцентная микроскопия, сканирующая электронная микроскопия, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (CLSM), ПЦР с обратной транскриптазой и другие исследования [9].

Наиболее широко изучены биопленки у пациентов с хроническими заболеваниями ЛОР-органов, с катетер-

Таблица 1. Сравнительная устойчивость планктонных и биопленочных бактерий [4]

Микроорганизмы	Антибиотик	МПК в жидкой среде, мкг/мл	МПК в биопленке мкг/мл
<i>Staphylococcus spp.</i>	Ванкомицин	2	20
<i>E.coli</i>	Ампициллин	2	512
<i>Streptococcus sanguis</i>	Доксициклин	0,063	3,15
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	Цефтазидим	8	800

МПК — минимальная подавляющая концентрация антибиотика

Обзоры и аналитика

ассоциированными мочевыми инфекциями. Также множество исследований были посвящены изучению образования биопленок на различных металлических устройствах, которые широко используются в медицинской практике (протезы, импланты и др.).

В процессе исследований определились классы антибактериальных препаратов, активных в отношении биопленок. Это — фторхинолоны (левофлоксацин и др.), макролиды (кларитромицин), липопептиды (даптомицин), глицилциклины (тигацил), рифамицины (рифампицин), липогликопептиды (телаванцин, далбаванцин), цефалоспорины 5 поколения (цефтаролин).

Ниже представлен ряд исследований воздействия антибиотиков на биопленки.

Одним из ранних исследований было изучение ингибирующего воздействия кларитромицина на гликокаликс, продуцируемый MRSA [10]. Оценивалось воздействие ванкомицина и кларитромицина на биопленку MRSA на экспериментальной модели осложненной инфекции мочевых путей у крыс.

Было отмечено, что монотерапия кларитромицином разрушала биопленку, но не приводила к эрадикации возбудителя (препарат не активен в отношении MRSA). Монотерапия ванкомицином приводила к эрадикации только планктонных форм MRSA с последующей репродукцией при его отмене. Комбинированная терапия ванкомицином и кларитромицином позволяла достичь полной эрадикации как планктонных форм, так и микроорганизмов в составе биопленки.

В другом исследовании изучалось воздействие антибиотиков на стафилококковые биопленки на титановых поверхностях медицинского оборудования [11]. Fujimura S. et al. оценивали эффективность кларитромицина *in vitro* в сочетании с цефазолином или ванкомицином против биопленок *Staphylococcus aureus*, сформированных на устройствах из титана.

Несмотря на то, что биопленки *S. aureus* не были уничтожены монотерапией кларитромицином, цефазолином или ванкомицином, при комбинации кларитромицина и ванкомицина или кларитромицина и цефазолина отмечалось разрушение биопленок, а эрадикация *S. aureus* четко наблюдалась через 72 часа.

Интересным представляется воздействие кларитромицина на биопленки *Pseudomonas aeruginosa* — микроорганизма, на который кларитромицин не действует. Так, в исследовании Yasuda et al. изучалось влияние кларитромицина на биопленки синегнойной палочки, образованные на поверхности мембранного фильтра, который инкубировали вместе с *P. aeruginosa* в течение 10 дней. Образовавшиеся на мембранных фильтрах биопленки обрабатывали относительно низкой концентрацией кларитромицина в течение 5 дней, что приводило к эрадикации биопленок [12].

Обработка биопленок кларитромицином уменьшала количество альгината и гексозы. Уничтожение мембранных структур биопленок и уменьшение количества полисахаридов

приводило к увеличению скорости проникновения антибиотиков через бактериальные биопленки.

При этом если одновременно с кларитромицином вводился активный в отношении *P. aeruginosa* антибиотик (в исследовании Yasuda et al. — офлоксацин), его эффективность при одновременном применении с кларитромицином повышалась [12].

Приведенные выше исследования продемонстрировали, что кларитромицин разрушает матрикс биопленок, независимо от его активности в отношении микроорганизмов, их образующих, поэтому может применяться не только в монотерапии (в случае доказанной или предполагаемой чувствительности), но и в комбинации со специфическими (например, антисинегнойными или антистафилококковыми) препаратами для повышения эффективности антибактериальной терапии.

Более современные исследования кларитромицина у больных реанимационного профиля показали улучшение результатов лечения при добавлении его к этиотропной терапии. Так, у 200 больных с нозокомиальным сепсисом на фоне вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) рандомизированным образом сравнивали кларитромицин и плацебо при их добавлении к терапии, которая применялась врачом-интенсивистом для лечения сепсиса и септического шока. При этом основными возбудителями инфекции в группе больных, получавших кларитромицин, были *A. baumannii* (54,5%), *P. aeruginosa* (25,8%) и *K. pneumoniae* — 7,6%, в отношении которых кларитромицин не активен. Кларитромицин вводили в дозе 1 г в виде инфузии в течение 3 дней подряд, что позволяло создать концентрации, равные 5–10 мкг/мл, в сыворотке крови. Медиана времени до разрешения ВАП составляла 10,0 дней в группе, получавшей кларитромицин, в сравнении с 15,5 днями в группе плацебо ($p=0,011$), медиана времени до де-интубации — 16,0 дней против 22,5 дней ($p=0,047$). При этом риск смертности от любых причин в группе плацебо составлял 19,00, а в группе кларитромицина — 3,78 ($p=0,043$). Авторы предположили, что основной механизм действия был обусловлен действием кларитромицина на иммунную систему человека и влиянием на «чувство кворума» бактерий [13].

К сожалению, до сих пор не существует четких рекомендаций по дозам и режимам кларитромицина при его использовании с целью эрадикации биопленок. Кроме того, другому макролиду (жозамицину) не удалось в сравнительном исследовании продемонстрировать подобный эффект.

Большое количество работ посвящено лечению биопленочных инфекций в урологии.

К числу заболеваний, связанных с присутствием биопленок, относятся и инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, мочекаменная болезнь) [14, 15]. *In vitro* продукция биопленок отмечается у 63% штаммов *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae* и 75% штаммов *Pseudomonas aeruginosa*. Среди пациентов с катетерами продукция биопленок микроорганизмами составляла 70,3% [8].

Широкое распространение и увеличение доли высокотехнологических оперативных вмешательств в урологии, установка катетеров, стентов, дренажей и протезов также приводят к развитию биопленочной инфекции, зачастую нивелируя результаты операций.

Биопленки на поверхности уроэпителия легче поддаются эрадикации антимикробными препаратами по сравнению с биопленками, образующимися на чужеродных объектах, находящихся в мочевыводящих путях (катетеры).

Периодическое высвобождение планктонных форм бактерий из пленок в поток мочи служит источником поддержания хронического инфекционного и воспалительного процесса в почках. Бактерии в биопленках не только поддерживают хроническую инфекцию за счет повышенной устойчивости к терапии, но и способствуют камнеобразованию.

Микробная биопленка может становиться ядром камня в мочевыделительной системе. Считается, что до 30% камней являются инфекционными. За счет изменения защитного слоя уроэпителия и формирования на нем микробных биопленок в 5–6 раз увеличивается адгезия струвитных кристаллов [16, 17].

Штаммы *E.coli*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *S.aureus*, выделенные от больных хроническим пиелонефритом, по способности формирования биопленок значительно превосходят штаммы, выделенные от больных с острым пиелонефритом. При острых пиелонефритах максимальной пленкообразующей способностью обладают изоляты *P.aeruginosa*. Их пленкообразующая способность в 2–3 раза превосходила способность к формированию биопленок у штаммов энтеробактерий и стафилококков. Та же тенденция выявлена и среди возбудителей хронических пиелонефритов — максимальной способностью к пленкообразованию обладали штаммы *P.aeruginosa*. В целом, среди изолятов микроорганизмов, выделенных от больных хроническими пиелонефритами, обнаружено значительное преобладание пленкообразующей активности по сравнению с микроорганизмами, выделенными при острых пиелонефритах. Различия были статистически значимы для штаммов *E.coli* ($p < 0,0001$), *P.aeruginosa* ($p < 0,0001$), *K.pneumoniae* ($p < 0,0222$) и *S.aureus* ($p < 0,0279$) [17].

Также было отмечено, что энтеробактерии, являвшиеся возбудителями пиелонефрита у больных с сопутствующей мочекаменной болезнью, в целом отличались достоверно большей способностью к пленкообразованию, по сравнению с возбудителями инфекций, протекающих без уролитиаза ($p = 0,0011$). Отсутствие статистически значимых различий для штаммов *P.aeruginosa* и *S.aureus* авторы связали с небольшим объемом выборки [17].

Тец В.В. с соавторами (2008) изучали выживаемость бактерий в биопленках (под действием левофлоксацина, офлоксацина, норфлоксацина). Авторы оценивали действие антибиотиков на формирующиеся и сформированные (24-часовые) биопленки по количеству биомассы и количеству колоние-образующих единиц (КОЕ) микроорганизмов [18].

Антибиотики, добавленные в использованных концентрациях, не полностью блокировали образование биопленок, но у всех тестированных штаммов вызвали значительное снижение биомассы сообщества и числа КОЕ. Биомасса биопленок при добавлении испытанных препаратов снижалась на 30–70% по отношению к контролю. Левофлоксацин более других фторхинолонов снижал биомассу клебсиелл, кишечной палочки и псевдомонад [18].

Проведенные Тец В.В. и соавторами (2008) исследования показали, что использованные фторхинолоны действуют как на формирование, так и уже на существующие биопленки возбудителей уроинфекций. Способность левофлоксацина проникать через липидо-белковую поверхностную оболочку биопленок и действовать на находящиеся внутри бактерии практически важна, поскольку к моменту начала лечения биопленки бактерий в организме человека уже сформированы. Кроме того, выявленная способность левофлоксацина активно подавлять микроорганизмы в составе биопленок свидетельствует о снижении риска рецидивов при его использовании [18].

Относительно новым препаратом для лечения грамположительных инфекций, включая MRSA, является даптомицин. Это единственный на сегодняшний день препарат из группы липопептидов. В процессе его изучения была показана активность в отношении биопленок, что вкупе с его активностью в отношении стафилококков, способствовало рекомендациям использовать данный препарат при эндопротезировании в ортопедии, а также при катетер-ассоциированных инфекциях кровотока [19]. В последнем случае, даптомицин является одним из двух бактерицидно действующих препаратов, активных в отношении стафилококков, включая их метициллин-резистентные варианты. Вторым препаратом — ванкомицином — практически не оказывает действия на биопленки. Рекомендаций по лечению инфекций кровотока путем добавления тех или иных антибиопленочных препаратов к ванкомицину не существует.

При исследовании *in vitro* активности даптомицина в сравнении с ванкомицином и линезолидом было показано, что даптомицин обладает активностью в отношении как растущих бактерий, так и микроорганизмов в стационарной фазе, при этом его активность в отношении биопленок MRSA была выше таковой ванкомицина и линезолида [20].

В исследовании Smith K. et al. изучалась выживаемость MRSA в биопленке при применении различных антибиотиков (12 изолятов) и было показано, что степень выживания MRSA в биопленках была минимальной (4%) при применении даптомицина, 19% — при применении ванкомицина, 43% при применении тигециклина, 45% при применении линезолида, и 62% при применении клиндамицина [21].

Несмотря на то, что в данном исследовании имели место благоприятные для ванкомицина результаты, общее мнение сводится к тому, что этот высокоэффективный в отношении MRSA препарат плохо работает в отношении бактерий, находящихся в биопленках, а активен в отношении планктонных форм микроорганизмов.

Обзоры и аналитика

В то же время его липидные деривативы — липогликопротеиды — в частности, телаванцин, способны оказывать действие в отношении штаммов, продуцирующих биопленки. Так, в исследовании были продемонстрированы высокие МПК90 ванкомицина в отношении пленкообразующих штаммов *S.aureus*, *S.epidermidis*, *E.faecalis* (16, 4 и 16 мкг/мл соответственно) и низкие (0,06–0,25 мкг/мл для планктонных форм бактерий. МПК телаванцина не превышали 0,25 мкг/мл для планктонных форм и 0,25–1,0 мкг/мл для sessильных форм бактерий, что с уверенностью позволяет говорить об эффективности телаванцина для лечения биопленочных инфекций, вызванных *S.aureus*, *S.epidermidis*, *E.faecalis*. Это особенно важно, так как телаванцин используется для лечения нозокомиальных пневмоний (включая ВАП) и инфекций кожи и мягких тканей (включая раневые инфекции) и изучаются показания к его применению при инфекциях кровотока [22].

На примере *in vitro* модели биопленок изучалась эффективность тигециклина в отношении биопленок в сравнении с ванкомицином и даптомицином было показано, что ванкомицин оказывает бактерицидный эффект в отношении *Staphylococcus spp.* (включая MRSA), но только в отношении планктонных форм микроорганизмов. Даптомицин — проникает в биопленки, оказывает бактерицидный эффект, но не разрушает биопленку. Тигециклин — ингибирует образование и уничтожает биопленки и оказывает бактерицидный эффект на микроорганизмы в биопленке [23].

Тигециклин — препарат из группы глицилциклинов — обладает бактериостатическим механизмом действия. Он имеет широкий спектр антимикробной активности как в отношении грамположительных, так и в отношении грамотрицательных микроорганизмов, включая их резистентные штаммы. FDA (США) предостерегло от использования тигециклина для лечения стафилококковых инфекций, в виду наличия широкого спектра препаратов с антиграмположительной активностью и трудностями лечения резистентных грамотрицательных инфекций, при которых может быть эффективен тигециклин.

В исследовании, выполненном Meeker D.G. et al., оценивались антибиотики, активные против MRSA, по их активности в сформированных биопленках *in vitro* и *in vivo*. *In vitro* даптомицин и цефтаролин были сопоставимы по ингибирующей активности в отношении MRSA биопленок и превосходили по активности ванкомицин, телаванцин, оритаванцин, далбаванцин и тигециклин. *In vivo* у мышей только цефтаролин превосходил в ингибирующей активности ванкомицин [24].

Barber K.E. et al. (2014) исследовали синергизм двухкомпонентных комбинаций, включавших цефтаролин с даптомицином, ванкомицином или рифампицином. Комбинация цефтаролина и даптомицина по эффективности превосходила комбинации цефтаролина и ванкомицина, а также цефтаролина и рифампицина. Цефтаролин был активен в отношении даптомицин-нечувствительных

S.aureus и штаммов с промежуточной чувствительностью к ванкомицину (VISA). Цефтаролин уменьшает притяжение образующих биопленку бактерий к материалу протеза за счет изменения заряда клеточной мембраны [25].

Не только отдельные антибиотики могут воздействовать на биопленки. В ряде исследований изучалась действие на биопленки бактериофагов.

Бактериофаг (от лат. phages — пожирающий) представляют собой особую группу вирусов, которые избирательно вызывают лизис бактерий. Бактериофаги включают 13 семейств, подразделенных на более чем на 140 родов, содержащих более 5300 видов. Не вызывают заболеваний человека и животных. В хирургии бактериофаги стали применять с 1921 года.

Антибактериальный эффект бактериофагов обусловлен внедрением генома в бактериальную клетку с последующим размножением и лизисом инфицированной клетки

Бактериофаги обладают полисахарид-деполимеразой, которая может разрушать биопленки путем деградации экзополисахарида даже в том случае, если мутация фага блокирует инфицирование и лизис хозяина, что было показано при исследовании фаговой активности в биопленках *Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli*, *Enterobacter agglomerans* и *Staphylococcus aureus* [26–28].

Carson L. et al. (2010) использовали литические фаги для предотвращения образования биопленок *Proteus mirabilis* и *Escherichia coli* при катетер-ассоциированных инфекциях мочевого тракта. После импрегнации катетера гидрогелем с литическим бактериофагом отмечалась постепенная редукция популяция биопленки на катетерах Фолея. На обработанных бактериофагами катетерах редукция образования биопленок составила 90% в сравнении с необработанными катетерами [29].

Таким образом, в настоящее время накапливается все больше данных о механизмах возникновения и развития биопленочных инфекций, которые получили широкое распространение в связи с увеличением количества инвазивных манипуляций с установкой различных инородных устройств (девайсов), в том числе и у онкологических больных. Поэтому знание особенностей течения биопленочных инфекций и возможностей воздействия на биопленки вооружает современного врача-онколога в борьбе с инфекционными осложнениями, возникающими в процессе противоопухолевого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Morris D.P., Hagr A. Biofilm: Why the Sudden Interest? // *The Journal of Otolaryngology*, 2005, 34 (Suppl. 2): 56–59
2. Rajpaul K. Biofilm in wound care. *Br J Community Nursing*, 2015; doi: 10.12968/bjcn.2015.20. Sup. 3. S6
3. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov*, 2003; 2: 114–22
4. Чернявский В.И. Бактериальные биопленки и инфекции. *Annals of Mechnikov Institute*, 2013, N1: 86–90

5. Stewart P.S., Costerton J.W. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet*, 2001, 358: 135–38
6. Тутельян А.В., Гапонов А.М., Писарев В.М., Эль-Регистан Г.И. Дормантное состояние микроорганизмов и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. *Терапевтический архив*. 2015, 11: 103–108
7. Николаев Ю.А., Плакунов В.К. Биопленка — «город микробов» или аналог многоклеточного организма? *Микробиология*, 2007, 76 (2): 149–163
8. Subramanian P., Shanmugam N., Sivaraman U., Shailesh K., Selvaraj S. Antibiotic resistance pattern of biofilm-forming uropathogens isolated from catheterized patients in Pondicherry, India. *Australasian Med J [AMJ]*, 2012, 5 (7): 344–48
9. Лямин А.В., Боткин Е.А., Жестков А.В. Методы выявления биопленок в медицине: возможности и перспективы. *КМАХ*, 2012; 14 (1): 17–22
10. Masato Sano, Takaoki Hirose, Masahiro Nishimura et al. Inhibitory action of clarithromycin on glycocalyx produced by MRSA. et al. *J Infect Chemother* 1999; 5 (1): 10–15
11. Fujimura S, Sato T, Mikami T, Kikuchi T, Gomi K, Watanabe A. Combined efficacy of clarithromycin plus cefazolin or vancomycin against *Staphylococcus aureus* biofilms formed on titanium medical devices. *Intern J Antimicrob Agents*, 2008, 32 (6): 481–4
12. Yasuda H., Ajiki Y, Koga T., Kawada H., Yokota T. Interaction between biofilms formed by *Pseudomonas aeruginosa* and clarithromycin. *Antimicrob Agents and Chemother*, 1993, 37 (9): 1749–55
13. Giamarellos-Bourboulis E.J. Immunomodulatory therapies for sepsis: unexpected effects with macrolides. « *Int J Antimicrob Agents*, 2008; 32S; 39–43
14. Choong S, Whitfield H. Biofilms and their role in infections in urology. *BJU Int* 2000; 86 (8): 935–41
15. Tenke P., Koves B, Nagy K, Hultgren SJ, Mendling W., Wullt B et al. Update on biofilm infections in the urinary tract. *World J Urol*, 2012; 30: 51–57
16. Толордава Э.Р. Роль бактериальных биопленок в этиопатогенезе мочекаменной болезни. Дисс...канд биол наук. Москва, 2014, 120 с.
17. Лагун Л.В., Тапальский Д.В., Жаворонок С.В. Бактериальные биопленки *Pseudomonas aeruginosa* при пиелонефритах. В материалах 6-го съезда инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии» Витебск (Беларусь), 29–30 мая 2014 г. с. 103–104
18. Тец В.В., Артеменко Н.К., Заславская Н.В., Тец Г.В. Биопленки возбудителей уроинфекций и использование фторхинолонов. *Consilium medicum*, 2008, 04: 110–114
19. Петухова И.Н., Соколовский А.В., Григорьевская Э.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Варлан Г.В., Агинова В.В., Дмитриева Н.В. Инфекции, связанные с установкой инородных материалов (протезы, сетки, импланты). Злокачественные опухоли, 2017, 7 (3s1): 57–60
20. Rybak M. J. The efficacy and safety of daptomycin: first in a new class of antibiotics for Gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Infection* 2006, V12, Suppl 1, pp. 24–32
21. Smith K., Perez A, Ramage G, Gemmell CG, Lang S. Comparison of biofilm-associated cell survival following in vitro exposure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms to the antibiotics clindamycin, daptomycin, linezolid, tigecycline and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33:374–8
22. Laplante K.L., Mermel L.A. In vitro Activities of Telavancin and Vancomycin against Biofilm-Producing *S. aureus*, *S. epidermidis* and *Enterococcus faecalis* Strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009; 53 (7): 3166–69
23. Ozturk B. et al.: Effects of vancomycin, daptomycin, and tigecycline on coagulase-negative staphylococcus biofilm and bacterial viability within biofilm: an in vitro biofilm model. *Can J Microbiol*, 2016: 62: 735–743
24. Meeker D.G., Beenken K.E., Mills W.B., Loughran A.J., Spencer H.J., Lynn W.B., Smeltzer M.S. Evaluation of antibiotics active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* based on activity in an established biofilm. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016; 60 (10): 5688–94
25. Barber K.E., Werth B.J., McRoberts J.P., Rybak M.J. A novel approach utilizing biofilm time-kill curves to assess the bactericidal activity of ceftaroline combinations against biofilm-producing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 2014, 58 (5): 2989–92
26. Doolittle MM, Cooney JJ, Caldwell DE. Lytic infection of *Escherichia coli* biofilms by bacteriophage T4. *Can J Microbiol*. 1995;41:12–18.
27. Hughes K., Sutherland I.W., Jones M.V. Biofilm susceptibility to bacteriophage attack: The role of phage-borne polysaccharide depolymerase. 1998; *Microbiology*, 144 (Pt 11): 3039–47
28. Польша О.А., Дабижева А.Н., Ворошилова Н.Н. Влияние композиции литических бактериофагов *P. aeruginosa* на формирование и разрушение бактериальных биопленок. Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2018; 17 (4): 20–25
29. Carson L., Gorman SP, Gilmore BF. The use of lytic bacteriophages in the prevention and eradication of biofilms of *Proteus mirabilis* and *Escherichia coli*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2010;59 (3):447–55.

DOI: 10.18 027/2224-5057-2019-9-3s1-32-42

Цитирование: Багирова Н.С., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Терещенко И.В., Дмитриева Н.В. Преимущества и недостатки использования прокальцитонина в клинике. Злокачественные опухоли 2019; 3s1:32-42

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА В КЛИНИКЕ

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

*ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
Для корреспонденции: nbagirova@mail.ru;*

Резюме: В качестве дополнения к другим клиническим и лабораторным параметрам прокальцитонин (ПКТ) предоставляет диагностическую, прогностическую и терагностическую информацию, и прежде всего при сепсисе и инфекциях дыхательных путей. ПКТ информативен при проведении дифференциальной диагностики между лихорадкой инфекционной и неинфекционной природы, бактериальной и вирусной этиологии. При бактериальном сепсисе уровень ПКТ значительно возрастает (обычно более 2 нг/мл), снижаясь при адекватной антибактериальной терапии (АБТ). При вирусных инфекциях значения ПКТ остаются в пределах нормы или незначительно повышаются. У здоровых людей ПКТ не более 0,01 нг/мл, при вирусных инфекциях — редко более 1 нг/мл. ПКТ как прогностический маркер дает возможность корректировать проведение дальнейших диагностических исследований, использовать иные терапевтические стратегии, прежде всего в отношении антимикробной терапии. Введение ПКТ в алгоритм лечения требует серии исследований уровня ПКТ, но не однократного его определения. Эффективное лечение связано с активным снижением уровня ПКТ, тогда как длительно сохраняющийся высокий уровень, как правило, сопровождается летальным исходом. При локализованном очаге инфекции ПКТ рассматривают как прогностический фактор: увеличение ПКТ при повторных исследованиях (интервал 12–24 часа) свидетельствует о генерализации инфекции. Для взрослых пациентов рекомендовано прекратить АБТ, если концентрация ПКТ снизилась на 80% или более от его пикового значения, или когда она достигла значения 0,5 нг/мл или ниже. После оперативного вмешательства при сепсисе уровень ПКТ $\geq 2,0$ нг/мл является наиболее чувствительным и специфичным показателем бактериального сепсиса, когда следует немедленно начать АБТ после тщательного клинического обследования, нужен контроль уровня ПКТ каждые 1–2 дня после начала АБТ. Уровень ПКТ $< 0,5$ нг/мл является безопасным для отмены АБТ у пациентов с сепсисом в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Несмотря на то, что ПКТ не является совершенно специфичным для бактериальных инфекций, его концентрации повышаются и снижаются в соответствии с состоянием инфекционного процесса и его последующим разрешением, и положительно связаны с его тяжестью. К сожалению, мало доказательств в отношении эффективности и безопасности применения ПКТ у детей и новорожденных, а также в онкологии. Необходимы дальнейшие исследования в более однородных группах пациентов. Нет единого мнения о пороговых значениях ПКТ при различных ситуациях, а также нет международного стандарта по методам определения ПКТ.

Ключевые слова: прокальцитонин, онкологические пациенты, сепсис, фебрильная нейтропения

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис и тяжелые инфекции остаются одной из актуальных проблем из-за высокой летальности, несмотря на все современные методы лечения. Зачастую это происходит из-за отсроченной постановки диагноза и начала терапии, а также сложностей в оценке ее эффективности. Высокие уровни ПКТ специфичны для сепсиса и отмечаются достаточно рано, уже примерно через 3 часа. Следовательно, диагностическая ценность определения концентрации ПКТ весьма высока.

Сложная патофизиология сепсиса делает маловероятным предположение, что один биомаркер может предоставить достаточную информацию о нарушении реакции

хозяина на инфекцию. Более 178 биомаркеров были оценены в контексте диагностики и прогнозирования сепсиса. Ни один из них не является достаточно чувствительным и специфичным, чтобы его можно было использовать отдельно в лечении пациента в критическом состоянии [1]. Прокальцитонин (ПКТ), безусловно, является наиболее изученным биомаркером и единственным примером, который часто применяется как часть лечения сепсиса для определения продолжительности и оптимального выбора дозировок антибиотиков [2].

Выработка ПКТ индуцируется в ответ на воздействие микробных токсинов и определенных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6), поступает в кровоток, где можно провести его количественное определение. Продукция ПКТ подав-

ляется определенными цитокинами, выработка которых происходит в ответ на вирусную инфекцию (интерферон- γ). Селективный клеточный механизм делает ПКТ полезным диагностическим биомаркером, который более специфичен для диагностики бактериальных инфекций в сравнении с другими маркерами воспаления и позволяет отличить бактериальные инфекции от других воспалительных реакций или вирусных инфекций [3,4].

ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ПКТ, НЕ СВЯЗАННОЕ С СИСТЕМОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Повышение уровня ПКТ возможно и при других обстоятельствах, не связанных с системной бактериальной инфекцией:

- новорожденные младше 48 часов (физиологическое повышение);
- легочная недостаточность вследствие интерстициального токсического пульмонита (острый респираторный дистресс-синдром);
- первые дни после перенесенной серьезной травмы, обширного хирургического вмешательства, тяжелых ожогов, лечения антителами и другими препаратами, стимулирующими выработку провоспалительных цитокинов;
- инвазивные грибковые инфекции;
- обострения, вызванные *Plasmodium falciparum* (малярия)
- кардиогенный шок;
- длительные тяжелые нарушения перфузии органов;
- некоторые онкологические заболевания;
- системные васкулиты;
- болезнь Бехчета;
- гранулематоз Вегенера;
- синдром Гудпасчера;
- болезнь Кавасаки.

Оперативное вмешательство само по себе сопровождается повышением уровней ПКТ разной степени и продолжительности. После операции уровень ПКТ немедленно повышается в ответ на операционный стресс, но при отсутствии осложнений должно наблюдаться быстрое его снижение (на 50% каждые 2 дня). Если уровень ПКТ продолжает нарастать через 24 часа или уменьшается медленно, то, вероятно, послеоперационный период осложнился инфекцией [5].

ОБРАЗЕЦ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПКТ

Для определения ПКТ используются образцы сыворотки или плазмы. На интерпретацию результатов не влияет присутствие в образце липидов или билирубина, но уровень гемоглобина (свободный гемоглобин) крови более 5 г/дл может исказить результат (то есть гемолизированная сыворотка или плазма нежелательна для исследования). Показатели ПКТ в сыворотке стабильны

при комнатной температуре, устойчивы к нагреванию, заморозке, повторному размораживанию. Образцы сыворотки легко получить для исследования. Все это обеспечивает удобство использования метода определения ПКТ в рутинной практике. В ликворе, равно как и во многих других биологических жидкостях (кроме сыворотки), ПКТ не увеличивается. Уровень ПКТ повышен в образцах гнойной плевральной или асцитической жидкости, но он всегда ниже, чем в сыворотке [6, 7].

МЕСТО ПКТ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Определение ПКТ в сыворотке не является единственным необходимым исследованием и не заменяет тщательную клиническую оценку пациента или клиническую интуицию врача. Введение ПКТ в состав скрупулезно разработанных клинических алгоритмов обеспечивает получение дополнительной полезной информации и помогает врачу принимать обоснованные клинические решения в каждом конкретном случае. Как и при проведении других диагностических исследований, знание преимуществ и ограничений, связанных с ПКТ, лежит в основе безопасности и эффективности его применения в клинической практике.

Острые респираторные инфекции составляют значительную долю в структуре инфекций нижних дыхательных путей. По оценкам специалистов, в 2015 году во всем мире от подобных инфекций умерли 2,74 миллиона человек [8]. Несмотря на то, что именно вирусы нередко являются причиной острых респираторных инфекций, антибиотики часто используются для лечения этих заболеваний. В США около 40 миллионов амбулаторных больных получали антибиотики при респираторных инфекциях в 2007–2002 годах [9, 10]. Врачам крайне сложно проводить дифференциальный диагноз между бактериальными и вирусными инфекциями дыхательных путей у взрослых, а также обострением других хронических респираторных заболеваний из-за частичного совпадения клинических симптомов, что однозначно приводит к чрезмерному использованию антибиотиков в этой группе пациентов.

Пограничные значения ПКТ (cut-offs) для клинического принятия решения (например, для решения вопроса о назначении и длительности антимикробной терапии) зависят от клинической ситуации. Например, для больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и подозрением на инфекционное осложнение имеют значение более низкие уровни ПКТ по сравнению с больными с травмой без сопутствующего заболевания. Антимикробная терапия при ХОБЛ влияет на выздоровление только в определенных случаях. В статье Stolz D. С соавт. оценена эффективность и надежность метода определения ПКТ в группе больных с ХОБЛ при сравнении результатов с аналогичной группой, в которой применялся стандартный подход к терапии с применением антибиотиков. Полученные результаты достоверно подтверждают, что использование комплексного подхода с определением уровня ПКТ у больных с ХОБЛ

Обзоры и аналитика

позволило снизить назначение антимикробных препаратов с 72% до 40% ($p < 0,0001$). Решение о том, назначить или отменить антимикробные препараты, о длительности терапии антибиотиками должно быть переоценено в течение 6–24 часов на основании клинической картины и уровня ПКТ [11].

Современные данные рандомизированных исследований и мета-анализов формируют убедительные доказательства того, что усилия по борьбе с чрезмерным назначением антибиотиков под контролем ПКТ приводят к снижению использования антибиотиков и побочных эффектов от антибиотикотерапии (АБТ), что в свою очередь связано с повышением выживаемости пациентов. Это особенно очевидно в случае респираторной инфекции и сепсиса [12–18].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПКТ ДЛЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ

Диагностическая роль ПКТ

Лечение с привлечением мониторинга ПКТ может способствовать более ранней диагностике неинфекционных причин острых респираторных заболеваний, таких как исключение бактериальной инфекции у пациентов с декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью, и привести к быстрому началу соответствующей терапии [19, 20].

Существующие руководства и формуляры обычно рекомендуют стандартные схемы приема антибиотиков и длительности терапии при различных ситуациях. Этот подход используется потому, что традиционные методы диагностики не могут определить в режиме реального времени момент, когда произошла эрадикация возбудителя инфекции, и антибиотики больше не нужны [21]. Чтобы преодолеть эту зону неясного состояния, было предложено использование ПКТ. Пациенты по-разному отвечают на АБТ, и неоправданно длительное лечение может привести к нежелательным последствиям (осложнения АБТ, связанные с побочными эффектами, суперинфекции, формирование резистентности к антибиотикам). Использование мониторинга ПКТ — это путь к персонализированной тактике лечения. Нельзя забывать, что воздействие антибиотиков связано с прямой токсичностью и вторичными инфекциями, такими как диарея, вызванная *Clostridium difficile*. Исследователи предполагают, что алгоритмы лечения с включением ПКТ могут снизить летальные исходы за счет уменьшения побочных эффектов, связанных с антибиотиками, а также за счет снижения риска неудачи лечения. Более того, в нескольких сообщениях было обнаружено положительное влияние включения ПКТ в алгоритмы АБТ на исходы у пациентов с сепсисом, при этом в современных руководствах по сепсису описаны различные стратегии для снижения воздействия антибиотиков [13, 22].

Исследование по прекращению АБТ на основании уровня ПКТ, опубликованное в 2016 г. при участии 15 клиник Нидерландов является крупнейшим рандомизированным интервенционным многоцентровым исследованием, проведенным на данный момент, по оценке пользы мониторинга ПКТ в качестве руководства по АБТ у взрослых пациентов ОРИТ [2]. Протокол исследования рекомендовал *прекратить назначенные антибиотики, если концентрация ПКТ снизилась на 80% или более от его пикового значения (порог относительной остановки), или, когда она достигла значения 0,5 нг/мл или ниже (абсолютный порог остановки)*. Лечащий врач мог свободно решать, продолжать ли лечение антибиотиками у пациентов, достигших этих порогов. Согласно результатам этого исследования, низкая концентрация ПКТ позволяет врачам досрочно прекратить антибактериальную терапию у пациентов с исходным подозрением на инфекцию, тем самым способствуя улучшению диагностики и лечения, что лежит в основе рационального применения антибиотиков. Кроме того, лечение под контролем уровня ПКТ привело к снижению смертности к 28-му дню с 27 до 21%, которое было устойчивым в течение длительного контрольного периода — дольше 1 года.

В рекомендациях по АБТ пациентов ОРИТ после оперативного вмешательства при сепсисе отмечается, что уровень ПКТ $\geq 2,0$ нг/мл является наиболее чувствительным и специфичным показателем бактериального сепсиса, когда следует немедленно начать АБТ. Правильной стратегией лечения таких пациентов является тщательное клиническое обследование и периодический контроль (каждые 1–2 дня) уровня ПКТ после начала АБТ. Уровень ПКТ $< 0,5$ нг/мл является безопасным для отмены АБТ у пациентов с сепсисом в ОРИТ [23, 24].

Прогностическая роль ПКТ

Знание кинетики ПКТ также предоставляет прогностическую информацию, которая может влиять на решения о необходимости проведения дальнейших диагностических исследований или использования других терапевтических стратегий и сроков выписки пациента [25].

Прогностическая ценность ПКТ была продемонстрирована в большом исследовании, проведенном в США, в котором было показано, что кинетика ПКТ в течение 72 часов тесно связана с летальностью и приводит к удвоению ее показателей, если уровни ПКТ не снижаются по меньшей мере на 80% от уровня ПКТ на пике его продукции [26].

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ДЛЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ПО АБТ

Некоторые недавние исследования, напротив, не показали пользы от включения ПКТ в схемы лечения [27]. Анализ этого исследования (HiTEMP) выявил очевидные причины расхождения результатов с большинством имеющихся

работ в этой области. Во-первых, уровень ПКТ был определен только однократно при поступлении в отделение неотложной помощи, при этом в качестве cut off был принят уровень ПКТ более 0,5 нг/мл, что указывает на высокий риск бактериальной инфекции. Предыдущие исследования использовали разные cut off, чтобы обозначить более высокую или более низкую вероятность бактериальной инфекции. Большинство предыдущих испытаний основывалось на повторных и многократных измерениях ПКТ для раннего прекращения терапии у пациентов с высокой вероятностью бактериальных инфекций до тестирования [24]. Применение ПКТ в качестве диагностического маркера имеет свои ограничения, поэтому при проведении данного исследования пациенты, находившиеся в стационаре и получавшие АБТ, после выписки нередко также продолжали получать антибиотики, так как на основании только однократного отрицательного измерения ПКТ при относительно высоком пороговом уровне 0,5 нг/мл врачи не решались отменить АБТ. В качестве позиции «по умолчанию» у пациентов с высокой вероятностью бактериальной инфекции еще до тестирования обычно назначают антибиотики. В таких ситуациях более низкие пороговые уровни ПКТ (менее 0,25 нг/мл или менее 0,1 нг/мл) были бы предпочтительными. Кроме того, в исследование были включены все пациенты с лихорадкой, включая тех, у которых ситуация не носила диагностической неопределенности (например, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции брюшной полости и мочевыводящих путей). У таких пациентов биомаркеры имеют небольшой потенциал для повышения ценности клинического суждения. Недифференцированная лихорадка или инфекции дыхательных путей, однако, являются клиническими состояниями, которые могут быть вызваны и неинфекционными воспалительными процессами или вирусными инфекциями, поэтому можно ожидать, что включение биомаркеров в этих ситуациях добавит ясности в тактику лечения. И последняя, но весьма важная причина расхождения данного исследования с предыдущими — это частое несоблюдение протокола исследования: половина пациентов принимала антибиотики, несмотря на низкий уровень ПКТ, что вновь подтверждает необходимость обучения при внедрении ПКТ в практическую работу [28].

Недавно опубликованное многоцентровое исследование ProACT, в котором изучалось значение ПКТ при инфекции нижних дыхательных путей в США [29], также продемонстрировало отсутствие пользы включения ПКТ в схему лечения, но, как и предыдущее исследование HiTEMP, имело сходные причины этого несоответствия ранее проводимым исследованиям. Подобно HiTEMP, целью ProACT была проверка эффективности использования ПКТ при инфекциях нижних дыхательных путей. Результаты HiTEMP отличаются от 26 предыдущих рандомизированных контролируемых исследований с 6708 участниками с респираторными инфекциями из 12 стран [17]. Тем не менее, результаты как ProACT, так и HiTEMP, показывают, что изменение тактики АБТ явля-

ется чрезвычайно сложной задачей. При использовании несовершенного диагностического теста, такого как ПКТ, важно, чтобы врачи были осведомлены о преимуществах и ограничениях теста и были уверены в используемом алгоритме. Важно улучшить тактику назначения антибиотиков у пациентов с лихорадкой в отделении неотложной помощи, и, хотя HiTEMP и не был успешным, это было первое важное исследование, которое сосредоточилось на этой группе пациентов. Следует извлечь уроки из этого исследования и сконцентрировать будущие усилия на более эффективных протоколах ПКТ и формировании однотипных групп пациентов. Тем не менее, такие исследования, как HiTEMP и ProACT, также будут необходимы для понимания реальных последствий тех или иных протоколов исследований.

Использование ПКТ в правильно выбранной популяции пациентов, с применением высокочувствительных методов исследования в сочетании с адекватной соответствующей информацией для врачей важно для улучшения соблюдения протокола и уменьшения негативного воздействия АБТ. Однако алгоритмы включения ПКТ в схемы лечения необходимо адаптировать к клиническим условиям и группам пациентов.

Несмотря на то, что ПКТ не является совершенно специфичным для бактериальных инфекций, его концентрации повышаются и снижаются в соответствии с состоянием инфекционного процесса и его последующим разрешением, и положительно связаны с тяжестью инфекционного процесса [30].

Проблемы, связанные с широким внедрением ПКТ для адаптации лечения антибиотиками, все еще остаются. Различные пороговые концентрации ПКТ, используемые в рандомизированных клинических исследованиях, приводят к неопределенности в отношении их соответствующей безопасности и создают путаницу для больниц, стремящихся реализовать местную программу. Более того, алгоритмы ПКТ, основанные исключительно на концентрациях биомаркеров, могут быть очень сложными для врачей. Эта проблема особенно актуальна, когда алгоритм рекомендует не начинать прием антибиотиков у тяжело больных пациентов с подозрением на бактериальную инфекцию, для которых задержка начала лечения связана с повышенным риском летальности [31, 32].

Исследования показывают, что тяжесть заболевания побуждает врачей не только использовать антибиотики, но также увеличивать продолжительность лечения [33]. Опасность того, что ранняя остановка АБТ может привести к вызывающим устойчивость мутациям возбудителей инфекций, также является проблемой. Селекция штаммов-мутантов является хорошо описанным путем к росту резистентности. АБТ часто стимулирует развитие резистентности к антибиотикам у бактерий, вызывая повреждение нормальной микробиоты хозяина, что приводит к отбору резистентных комменсальных штаммов [34, 35].

В настоящее время преобладает мнение, подкрепленное большим числом крупных исследований, что использование ПКТ у взрослых пациентов с острыми инфекциями дыхательных путей эффективно снижает потребление антибиотиков и не связано с повышенным риском неудачи лечения или с летальностью. Значит, ПКТ радикально решит проблему чрезмерного использования антибиотиков в этой популяции пациентов? Нет, не решит. ПКТ предоставляет важную информацию о потенциальном бактериальном возбудителе и возможном исходе бактериальных инфекционных процессов. Характеристики пациента и заболевания, такие как степень тяжести и предыдущий опыт врачей в значительной степени влияют на клиническое обоснование решений, связанных с антибиотиками. Поэтому врачи зачастую поступают в конкретной ситуации, сообразуясь с собственным опытом, нежели слепо следуя предписаниям, поскольку на нем лежит ответственность за жизнь пациента. Тем не менее, мы не должны искать совершенства в борьбе со злоупотреблением антибиотиками, а выработать стратегии, которые могут смягчить глобальную проблему устойчивости бактерий к антибиотикам.

Таким образом, если ПКТ может безопасно уменьшить ненужное или чрезмерно длительное использование антибиотиков в различных условиях, даже если его применение несовершенно, его уже стоит использовать.

ПРИМЕНЕНИЕ ПКТ У ДЕТЕЙ

Наконец, все еще мало доказательств в отношении эффективности и безопасности применения ПКТ у детей и новорожденных. Применение ПКТ в неонатологии и педиатрии возможно для дифференциальной диагностики вирусного и бактериального менингита. Показано, что уровень ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл в сочетании с высоким уровнем белка в ликворе при правильно проведенной клинической оценке является чувствительным и специфичным маркером для выявления бактериального менингита [36]. Данный подход/стратегия позволяет избежать ненужного назначения антибактериальных препаратов и уменьшить длительность пребывания в больнице детей с вирусным менингитом.

Кроме того, при подозрении на инфекцию мочевыводящих путей с лихорадкой у детей ПКТ может помочь в диагностике острого пиелонефрита и прогнозировании почечного фиброза, так как уровень ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл указывает на повреждение почек и существенно повышается у детей с фиброзом почек. Уровень ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл может наблюдаться при пузырно-мочеточниковом рефлюксе тяжелой степени (≥ 3) [37].

Показано, что повышение уровня ПКТ и С-реактивного белка в совокупности с положительным анализом на пневмококковый антиген в моче являются надежными прогностическими факторами пневмококковой пневмонии у детей [38].

ЗАВИСИМОСТЬ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ ОТ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ

Westwood M.E. с соавт. [39] провели систематический обзор 18 исследований, посвященных месту ПКТ в терапии сепсиса в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (группа 1), а также при подозрении на бактериальную инфекцию в отделении неотложной помощи (группа 2), оценили экономическую эффективность использования ПКТ в указанных обстоятельствах [40]. Авторы пришли к выводам, что алгоритмы лечения с ПКТ были связаны со снижением доли взрослых и детей, получавших антибиотики, с уменьшением длительности приема антибиотиков, со снижением пребывания в стационаре и тенденцией к сокращению пребывания в ОРИТ. Не было никаких различий по неблагоприятным клиническим результатам в обеих группах пациентов. В условиях ОРИТ алгоритм ПКТ в основном использовался для информирования о решениях, когда следует прекратить лечение антибиотиками, тогда как в условиях отделения неотложной помощи приоритетным было решение о том, следует ли вообще начинать лечение антибиотиками (после проведения дифференциальной диагностики между бактериальной инфекцией, вирусной инфекцией и неинфекционной причиной лихорадки). Очень ограниченные данные позволяют предположить, что аналогичные действия могут применяться для детей отделения неотложной помощи, страдающих респираторными симптомами и подозрением на бактериальную инфекцию. К сожалению, пока не было выявлено никаких веских доказательств эффективности использования алгоритма ПКТ для решения о назначении АБТ детям с подозрением или подтвержденным сепсисом в ОРИТ. Тем не менее, по данным Westwood M.E. с соавт., экономическая эффективность применения ПКТ в алгоритме АБТ очевидна: базовый анализ показал, что тестирование ПКТ было экономически выгодным для взрослых с подтвержденным или подозрением на сепсис в условиях интенсивной терапии; для взрослых и детей отделения неотложной помощи с подозрением на бактериальную инфекцию. Экономия средств варьировала от 368 до 3268 фунтов стерлингов. Было бы уместно изучить долгосрочные затраты и последствия АБТ под контролем ПКТ, включая его потенциальное влияние на формирование устойчивости к антибиотикам.

Исследования американских ученых [40] также показали, что использование ПКТ для регулирования использования антибиотиков при сепсисе и при инфекциях нижних дыхательных путей сократило общие затраты при госпитализации на 11 311 и 2867 долларов США, соответственно.

Доказано, что введение ПКТ в алгоритм терапии снижает использование антибиотиков и улучшает клинические результаты при определенных показаниях, таких как инфекция нижних дыхательных путей [17] и сепсис [41], а вот значение ПКТ у пациентов с лихорадкой без определенного клинического синдрома изучено недостаточно [17, 40], особенно это актуально для онкологических пациентов.

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ БОЛЬНЫЕ

Несмотря на значительные успехи в медицине, инфекции по-прежнему являются основной причиной заболеваний и смерти у онкологических больных во всем мире. Диагностика инфекций у онкологических больных обычно проблематична, поскольку дифференциация между инфекцией и лихорадкой неясного генеза (ЛНГ) часто является серьезной клинической проблемой. ПКТ не расщепляется ферментами, и, если ПКТ выделяется в кровоток, он остается там без изменений с периодом полураспада 25–30 часов. Продукция ПКТ во время воспаления может быть индуцирована как бактериальным эндотоксином, так и/или провоспалительными цитокинами (например, IL-1 и IL-6 или TNF α) [3]. Противовоспалительные агенты, такие как ибупрофен, могут модулировать уровень ПКТ. Клиническая интерпретация повышенной концентрации ПКТ в крови представляет собой большую проблему в отношении онкологических больных, поскольку на уровень ПКТ могут влиять несколько факторов, таких как наличие метастазирования или нейроэндокринной функции злокачественной ткани (например, мелкоклеточный рак легкого). В этих случаях концентрации ПКТ могут быть повышены независимо от инфекций, что свидетельствует о низкой специфичности ПКТ в отношении бактериальной инфекции в онкологии [42]. Интерпретация повышенных уровней ПКТ у онкологических больных является сложной, а иногда и неясной. У пациентов с массивным распадом опухоли и высвобождением цитокинов после терапии моноклональными антителами, концентрации ПКТ могут достигать двузначных цифр [43].

ПКТ не заменяет микробиологические исследования и не позволяет определить тип микроорганизма или характер его резистентности. Но диагностика бактериемии в паре с тестом по определению ПКТ, безусловно, является очень важным этапом обследования больных. Многократность исследования способствует расширению возможностей такого подхода к прояснению сложных ситуаций, то есть ни в коем случае нельзя ограничиваться однократным посевом крови и однократным определением уровня ПКТ, если лихорадка имеет место, и особенно, если она является единственным признаком возможной инфекции. Рост микроорганизмов при посеве крови не всегда означает, что это следствие истинной бактериемии. Достаточно часто положительный посев крови есть результат контаминации при проведении процедуры посева крови. Одновременное взятие образцов крови для гемокультивирования и на ПКТ поможет правильно расценить результат посева. Хорошим примером может быть бактериемия, обусловленная коагулазонегативными стафилококками (например, *S. epidermidis*), рост которых при посеве крови получают наиболее часто (и в подавляющем большинстве случаев — это результат контаминации). Бактериемия расценивается как ложная, если рост коагулазонегативного стафилококка сопровождается низкими значениями ПКТ ($\leq 0,1$ нг/мл [44].

Как показали Müller F. с соавторами, исходный уровень ПКТ точно прогнозировал положительный результат посева крови у пациентов с пневмонией. Измерение ПКТ может снизить количество посевов крови в отделении неотложной помощи и обеспечить более целенаправленное распределение ограниченных ресурсов здравоохранения. В целом пороговое значение ПКТ 0,1 нг/мл позволило бы снизить общее количество посевов крови на 12,6% и все же выявить 99% положительных посевов крови. Аналогичным образом, пороговые значения ПКТ 0,25 нг/мл и 0,5 нг/мл позволили бы снизить посевы крови на 37% и 52%, соответственно, и при этом получить 96% и 88% соответственно положительных посевов крови [45].

В последнее десятилетие усилился интерес к изучению роли различных биомаркеров в диагностике и стратификации риска инфекционных синдромов, в оценке практики назначения антимикробных препаратов. Хотя во многих исследованиях оценивали эффективность этих маркеров в общей популяции, а также у пациентов в критическом состоянии, лишь немногие включили онкологических пациентов.

Онкологические больные, в том числе с нейтропенией, составляют уникальную популяцию пациентов, потому что их исходные показатели воспаления могут быть повышены и обусловлены самим онкологическим заболеванием или осложнениями лечения, такими как мукозит и болезнь трансплантат против хозяина. Кроме того, у пациентов с серьезным иммунодефицитом может наблюдаться измененная воспалительная реакция на вредоносные раздражители, что вызывает опасения относительно эффективности стандартных воспалительных маркеров. Эти пациенты часто имеют сложные инфекции, такие как сепсис и инфекции кровотока, причем клинические проявления инфекции могут быть замаскированы и пропущены. В то же время во многих исследованиях показано, что использование таких маркеров может быть полезным для выявления тех, кто нуждается в антимикробной терапии, а также для определения продолжительности антимикробной терапии, ее эффективности в этой уязвимой популяции пациентов. Помимо ПКТ, в последние годы начато изучение роли про-АДМ в диагностике, прогнозировании и оценке эффективности АБТ у онкологических больных при сепсисе и бактериальных инфекциях. Оба биомаркера (про-АДМ больше, чем ПКТ), когда их уровни при подозрении на инфекцию сравниваются с исходным уровнем, могут быть полезны для клиницистов в определении ответа на антимикробную терапию и, следовательно, дифференциации инфекции от неинфекционной лихорадки, связанной с опухолью [46]. Тем не менее, данные по этой проблеме ограничены в группе онкологических больных, особенно при фебрильной нейтропении (ФН). Поэтому необходимы большие проспективные рандомизированные контролируемые исследования этих 2х маркеров у лихорадящих онкологических пациентов. Большинство исследований, в которых изучали ПКТ для оптимизации

АБТ, проводилось среди населения в целом и исключало пациентов с ослабленным иммунитетом, вероятно, из-за проблем безопасности. Следовательно, экстраполяция ролей ПКТ и про-АДМ на популяцию больных раком, особенно при ФН, может оказаться неприменимой и требует дальнейшей оценки.

Не следует забывать, что онкологические заболевания сами по себе могут быть причиной увеличения базовых уровней ПКТ (и, вероятно, про-АДМ). В нескольких исследованиях показано, что базовый уровень ПКТ более выражен у онкологических пациентов по сравнению со здоровыми людьми. Также замечено, что при поздних стадиях онкологических заболеваний наблюдаются более высокие уровни ПКТ в сыворотке, чем при начальной стадии [47–49].

Обращают на себя внимание исследования, в которых установлено, что при отсутствии лихорадки исходные уровни ПКТ более высокие у онкогематологических пациентов, чем у пациентов с солидными опухолями [49].

Замечено, что ПКТ повышен при медуллярном раке щитовидной железы, но предполагают, что синтез ПКТ у пациентов с сепсисом отличается от синтеза ПКТ у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы без бактериальной инфекции [50].

Базовый уровень ПКТ повышен у пациентов раком легкого [51], у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой [52] и с желудочно-кишечными нейроэндокринными опухолями [53].

Те немногие исследования, в которые были включены онкологические больные с ослабленным иммунитетом, неоднородны по типу опухоли, сопутствующим заболеваниям, степени иммуносупрессии и исходным характеристикам. Необходимы дальнейшие исследования в более однородных группах пациентов.

Исследования показали противоречивые результаты в использовании ПКТ для дифференциации инфекционной и неинфекционной лихорадки у пациентов с солидными опухолями. Так, у лихорадящих онкоурологических пациентов ПКТ был значительно выше при инфекционной, чем при неинфекционной лихорадке [54]. В другом исследовании, включающем пациентов с лихорадкой без нейтропении при солидных опухолях, уровни ПКТ иногда были сопоставимы с пациентами с локализованной бактериальной инфекцией и у пациентов с лихорадкой, связанной с опухолью, с перекрытием в диапазонах базового уровня ПКТ. Это делает базовый уровень ПКТ сам по себе менее полезным инструментом для дифференциации инфекционных и неинфекционных причин у пациентов с солидными опухолями и лихорадкой [55]. Тем не менее, при последующих измерениях уровни ПКТ на 4–7 дни антимикробной терапии значительно снизились по сравнению с исходным уровнем у пациентов с инфекцией, но не изменились у пациентов с лихорадкой, связанной с опухолью. Кинетику ПКТ можно использовать для дифференциации лихорадки, связанной с инфекцией, от лихорадки опухолевого генеза.

Нейтропения является одним из самых важных факторов риска развития тяжелых инфекций у онкологических больных. Клинические исследования показали, что ПКТ является чувствительным и специфическим маркером сепсиса у пациентов с ФН. ПКТ, по-видимому, более полезен в этой популяции, чем у онкологических больных без нейтропении. Серийные измерения ПКТ являются важным инструментом, который может прогнозировать развитие локальной инфекции, прогрессирование в сепсис, а также истинную бактериемию после химиотерапии. Отбор проб на ПКТ в подобных ситуациях рекомендуется начинать в первый день химиотерапии, а затем проводить его каждые 4 дня до конца нейтропении. Во время эпизода нейтропении с бактериемией уровень ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл может быть использован в качестве порогового значения [56]. У онкогематологических пациентов при глубокой нейтропении (особенно у пациентов с острым лейкозом) уровни ПКТ выше, чем у пациентов с солидными опухолями [57]. Высказано предположение, что ПКТ не является хорошим маркером инфекции при нейтропении у онкологических больных, у которых часто регистрируются локализованные инфекции. Исследователи пытаются объяснить это следующим образом: при таких инфекциях ПКТ начинает повышаться, когда процесс становится системным и когда ПКТ высвобождается не из лейкоцитов в месте локализованной инфекции, а из паренхимных клеток, главным образом, гепатоцитов. Однако ПКТ может помочь исключить системную эволюцию локализованной инфекции и выявить пациентов, которых можно безопасно лечить в дальнейшем как амбулаторных пациентов.

Несколько работ посвящено ПКТ и про-АДМ как *диагностическим биомаркерам* у онкологических больных при нейтропении и показано, что про-АДМ более четко работает при диагностике сепсиса в сравнении с ПКТ [58]. Интересно, что уровни про-АДМ значительно выше у онкогематологических пациентов с локализованными инфекциями, чем у пациентов без инфекции. В то же время уровни ПКТ были одинаковыми для этих двух групп, и, следовательно, ПКТ не работает в качестве биомаркера при локализованной инфекции без системного сепсиса или инфекции кровотока. Показано также, что у пациентов с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и респираторными осложнениями уровни про-АДМ и ПКТ были выше у пациентов с бактериальными и грибковыми инфекциями в сравнении с вирусными инфекциями [59]. Оба маркера в совокупности могут играть аддитивную роль в оценке возможных причин респираторных осложнений у этой популяции пациентов, и вместе они дополнительно предполагают наличие бактериальной или грибковой инфекции, а не вирусного процесса.

Как прогностический маркер про-АДМ превосходит ПКТ в своей способности прогнозировать неблагоприятные реакции [60]. Уровни про-АДМ значительно увеличивались у пациентов, не отвечающих на АБТ на 4–7 дни, но уровни ПКТ существенно не изменились. Эта уникальная особен-

ность про-АДМ поможет помочь отличить онкологических пациентов с ФН, у которых прогрессирует бактериальная инфекция на фоне АБТ, от пациентов с лихорадкой опухолевого генеза, потому что уровни про-АДМ увеличиваются у пациентов, не отвечающих на АБТ, но остаются без изменений у пациентов с лихорадкой, связанной с опухолью.

Интересные исследования по использованию ПКТ в сочетании с прогностическим показателем Glasgow, а также с индексом риска MASCC у пациентов низкого риска с ФН в отделение неотложной помощи с инфекцией, сердечно-сосудистыми заболеваниями или неврологическими симптомами [61]. Эти комбинации улучшили стратификацию риска и помогли правильно расценить пациентов, которые первоначально считались пациентами с низким риском, как пациентов с высоким риском [62].

Исследования роли ПКТ как терагностического инструмента в онкологии также вызывает интерес. Показано, что ПКТ может влиять на регулирование АБТ среди лихорадящих онкологических больных, уменьшая продолжительность АБТ, если такая терапия после 7 дней не улучшает результат [63, 64].

Дети с онкологическими заболеваниями

Традиционно, дети с онкологическими заболеваниями и с ФН госпитализируются, и внутривенная терапия антибиотиками начинается немедленно и продолжается до тех пор, пока сохраняется нейтропения [65]. Однако появляется все больше свидетельств того, что это агрессивное лечение является чрезмерным для применения во всех случаях ФН (например, при вирусной инфекции) [66,67]. Диагностический тест, позволяющий различить группу пациентов, которым может быть полезен более мягкий подход, и пациентов с высоким риском бактериальной инфекции, таким образом, имел бы большое значение. Lehrnbecher с соавт. еще раз подчеркнули это в недавно обновленном Руководстве по лечению лихорадки и нейтропении у детей с онкологическими заболеваниями [65]. Различные исследовательские группы в разных странах предложили модели риска, основанные на различных биомаркерах [68]. Из-за разнородности этих исследований в настоящее время невозможно извлечь надежное, широко применимое правило принятия решений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение ПКТ в алгоритмы лечения целесообразно ввиду нескольких причин. ПКТ можно использовать как диагностический, прогностический и терагностический маркер, и прежде всего при сепсисе и инфекциях дыхательных путей. ПКТ полезен при дифференциальной диагностике лихорадки инфекционной и неинфекционной природы, бактериальной и вирусной этиологии. При бактериальном сепсисе уровень ПКТ значительно возрастает (обычно более 2 нг/мл), снижаясь при адекватной антимикроб-

ной терапии. При транзиторных бактериемиях ПКТ может повышаться, но незначительно. При вирусных инфекциях значения ПКТ остаются в пределах нормы или незначительно повышаются. У здоровых людей ПКТ не более 0,01 нг/мл, при вирусных инфекциях — редко более 1 нг/мл.

Прогностическая информация при определении уровня ПКТ дает возможность корректировать решения о необходимости проведения дальнейших диагностических исследований или использования других терапевтических стратегий, влияет на принятие решения о целесообразности и необходимости проведения антибактериального лечения, его длительности и эффективности, что связано с определением сроков выписки пациента. При тяжелых инфекциях высокие уровни ПКТ в течение антимикробной терапии, особенно при отсутствии тенденции к их снижению, являются важным прогностическим фактором. Быстрое снижение уровня ПКТ при АБТ свидетельствует об эффективности лечения, тогда как длительно сохраняющийся высокий уровень, как правило, сопровождается летальным исходом. При локализованном очаге инфекции ПКТ может рассматриваться как прогностический фактор: при ограниченном очаге инфекции уровень ПКТ обычно невысокий, увеличение ПКТ при повторных исследованиях (интервал 12–24 часа) свидетельствует о генерализации инфекции. Использование ПКТ — это путь к персонализированной тактике лечения.

Многие исследования подтверждают положительное влияние включения ПКТ в алгоритмы АБТ на исходы у пациентов с сепсисом, при этом в современных руководствах по сепсису описаны различные стратегии для снижения воздействия антибиотиков. Для взрослых пациентов рекомендовано прекратить назначенные антибиотики, если концентрация ПКТ снизилась на 80% или более от его пикового значения (порог относительной остановки) или, когда она достигла значения 0,5 нг/мл или ниже (абсолютный порог остановки). После оперативного вмешательства при сепсисе уровень ПКТ $\geq 2,0$ нг/мл является наиболее чувствительным и специфичным показателем бактериального сепсиса, когда следует немедленно начать АБТ. В качестве правильной стратегии лечения таких пациентов предлагается тщательное клиническое обследование и периодический контроль (каждые 1–2 дня) уровня ПКТ после начала АБТ. Уровень ПКТ $< 0,5$ нг/мл является безопасным для отмены АБТ у пациентов с сепсисом в ОРИТ.

Несмотря на то, что ПКТ не является совершенно специфичным для бактериальных инфекций, его концентрации повышаются и снижаются в соответствии с состоянием инфекционного процесса и его последующим разрешением, и положительно связаны с его тяжестью.

К сожалению, мало доказательств в отношении эффективности и безопасности применения ПКТ у детей и новорожденных.

Определение прокальцитонина позволяет быстро решать в повседневной клинической работе важные и неотложные задачи в отношении многих групп пациентов

обычной популяции, а вот в области онкологии однозначных решений пока мало. В то же время во многих исследованиях показано, что использование таких маркеров может быть полезным для выявления тех, кто нуждается в антимикробной терапии, а также для определения продолжительности антимикробной терапии, ее эффективности в этой уязвимой популяции пациентов. Те немногие исследования, в которые были включены онкологические больные с ослабленным иммунитетом, неоднородны по типу опухоли, сопутствующим заболеваниям, степени иммуносупрессии и исходным характеристикам. Необходимы дальнейшие исследования в более однородных группах пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit. Care* 2010;14: R15. DOI:10.1186/cc8872
- de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, openlabel trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:819e27. <http://dx.doi.org/10.1016/>
- Bonita Durnaś, Marzena Wątek, Tomasz Wollny, Katarzyna Niemirowicz, Michał Marzec, Robert Bucki, Stanisław Góźdz. Utility of blood procalcitonin concentration in the management of cancer patients with infections. *OncoTargets and Therapy* 2016;9:469–475. <http://dx.doi.org/10.2147/OTT.S95600>
- Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*. 2000;49 (Suppl 1):S57–S61. <https://doi.org/10.2147/OTT.S95600>
- Hochreiter M., Kohler T., Schweiger A. et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Critical Care*, 2009;13 (3): R83 doi: 10.1186/cc7903.
- Brunkhorst F.M., Forycki Z.F., Wagner J. Identification of immunoactivation of infectious origin by procalcitonin in body fluids [Abstract]. In: *First International Symposium in Lena of Intensive Care Medicine*, 1996. *Clin. Intensive Care Suppl.* 7/1.
- Leon A., Lepouse C., Cousson J., et al. Procalcitonin in pleural effusion as a marker of septic response. [Abstract]. In: *Fifth Vienna Shock Forum*, 1995
- GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis* 2017; published online Aug [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30396-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30396-1)
- Shapiro DJ, Hicks LA, Pavia AT, Hersh AL. Antibiotic prescribing for adults in ambulatory care in the USA, 2007–09. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 234–40. doi: 10.1093/jac/dkt301
- Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US adults. *N Engl J Med* 2015; 373: 415–27. doi: 10.1056/NEJMoa1500245
- Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Muller C, Huber P, Muller B, Tamm M. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest*. 2007 Jan;131 (1):9–19. DOI:10.1378/chest.06-1500
- Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9: CD007498. doi: 10.1002/14651858.CD007498.pub3
- Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarra A, Escosca-Ortega A, et al. Deescalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2014; 40:32–40. doi: 10.1007/s00134-013-3077-7
- Schuetz P, Balk R, Briel M, et al. Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a US health system perspective. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53:583–592. doi: 10.1515/cclm-2014-1015
- Stojanovic I, Schneider JE, Wei L, et al. Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a Chinese hospital system perspective. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55:561–570. doi: 10.1515/cclm-2016-0349
- Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10: CD007498. doi: 10.1002/14651858.CD007498.pub3
- Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level metaanalysis. *Lancet Infect Dis* 2018; 18:95–107. doi:10.1016/S1473-3099(17)30592-3.
- Branche Angela, Neeser Olivia, Mueller Beat, Schuetz Philipp. Procalcitonin to guide antibiotic decision making. *RESPIRATORY INFECTIONS: Edited by Michael S. Niederman: Curr Opin Infect Dis* 2019; 32:130–135. DOI:10.1097/QCO.0000000000000522
- Schuetz P, Kutz A, Grolimund E, et al. Excluding infection through procalcitonin testing improves outcomes of congestive heart failure patients presenting with acute respiratory symptoms: results from the randomized ProHOSP trial. *Int J Cardiol* 2014; 175:464–472. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.06.022.
- Schuetz P, Daniels LB, Kulkarni P, et al. Procalcitonin: a new biomarker for the cardiologist. *Int J Cardiol* 2016; 223:390–397. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.204
- Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E, et al. The antibiotic course has had its day. *BMJ* 2017; 358: j3418. doi: 10.1136/bmj.j3418
- Schuetz P, Mueller B. Biomarker-guided de-escalation of empirical therapy is associated with lower risk for adverse outcomes. *Intensive Care Med* 2014;40:141. doi: 10.1007/s00134-013-3139-x.
- Carr JA. Procalcitonin-guided antibiotic therapy for septic patients in the surgical intensive care unit. *Journal of Intensive Care*, 2015; 3: 36. doi: 10.1186/s40560-015-0100-9.
- Schuetz P., Chiappa V., Briel et al. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Archives of Internal Medicine*, 2011; 171 (15): 1322–1331. doi: 10.1001/archinternmed.2011.318

25. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:498–505. DOI:10.1164/rccm.200708-1238OC
26. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, et al. Serial procalcitonin predicts mortality in severe sepsis patients: results from the multicenter procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) study. *Crit Care Med* 2017; 45:781–789. doi: 10.1097/CCM.00000000000002321
27. van der Does Y, Limper M, Jie KE, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in patients with fever in a general emergency department population: a multicentre noninferiority randomized clinical trial (HiTEMP study). *Clin Microbiol Infect* 2018; 24:1282–1289. doi: 10.1016/j.cmi.2018.05.011.
28. Schuetz P, Falsey AR. Procalcitonin in patients with fever: one approach does not fit all. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24:1229–1230. doi: 10.1016/j.cmi.2018.07.022
29. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, Brown AM, Chang CH, Doi Y, et al. Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection. *N Engl J Med* 2018; 379:236–249. doi: 10.1056/NEJMoa1802670
30. Reynolds SC, Shorr AF, Muscedere J, Jiang X, Heyland DK. Longitudinal changes in procalcitonin in a heterogeneous group of critically ill patients. *Crit Care Med* 2012; 40: 2781–87. DOI:10.1097/CCM.0b013e31825b89cc
31. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014; 42: 1749–55. doi: 10.1097/CCM.0000000000000330
32. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 2010; 38: 1045–53. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181cc4824
33. Fontela PS, Quach C, Karim ME, et al. Determinants of antibiotic tailoring in pediatric intensive care: a national survey. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18: e395 — e405. doi: 10.1097/PCC.00000000000001238
34. Cremieux AC, Muller-Serieys C, Panhard X, et al. Emergence of resistance in normal human aerobic commensal flora during telithromycin and amoxicillin-clavulanic acid treatments. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2030–35. doi: 10.1128/AAC.47.6.2030-2035.2003
35. van Bijnen EME, Paget J, de Lange-de Klerk ESM, et al. Antibiotic exposure and other risk factors for antimicrobial resistance in nasal commensal *Staphylococcus aureus*: an ecological study in 8 European countries. *PLoS One* 2015; 10: e0135094. doi.org/10.1371/journal.pone.0135094
36. Dubos F., Korczowski B., Aygun D.A. et al. Distinguishing between bacterial and aseptic meningitis in children: European comparison of two clinical decision rules. *Arch. Dis. Child.*, 2010; 95: 963–967. DOI: 10.1136/adc.2010.186506
37. Leroy S., Gervais A. Procalcitonin: a key marker in children with urinary tract infection. *Adv. Urol.*, 2011;397 618 21274 426. doi: 10.1155/2011/397618
38. Galetto-Lacour A., Alcoba G., Posfay-Barbe K.M. et al. Elevated inflammatory markers combined with positive pneumococcal urinary antigen are a good predictor of pneumococcal community-acquired pneumonia in children. *Pediatr. Infect. Dis J.*, 2013; 32 (11): 1175–1179. doi:10.1097/INF.0b013e31829ba62a
39. Westwood ME, Ramaekers BLT, Whiting P, Tomini F, Joore MA, Armstrong N, et al. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2015;19 (96). DOI: 10.3310/hta19960
40. Mewes JC, Pulia MS, Mansour MK, Broyles MR, Nguyen HB, Steuten LM (2019) The cost impact of PCT-guided antibiotic stewardship versus usual care for hospitalised patients with suspected sepsis or lower respiratory tract infections in the US: A health economic model analysis. *PLoS ONE* 14 (4): e0214222. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214222>
41. Iankova I, Thompson-Leduc P, Kirson NY, Rice B, Hey J, Krause A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in patients with suspected or confirmed sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2018;46:691–698. doi: 10.1097/CCM.00000000000002928.
42. Patout M, Salaun M, Brunel V, Bota S, Cauliez B, Thiberville L. Diagnostic and prognostic value of serum procalcitonin concentrations in primary lung cancers. *Clin Biochem.* 2014;47 (18):263–267. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.09.002
43. Schuttrumpf S, Binder L, Hagemann T, Berkovic D, Trumper L, Binder C. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations. *Clin Infect Dis.* 2006;43 (4):468–473. DOI:10.1086/505394
44. Schuetz P.B., Mueller, A. Trampuz. Contamination from Bloodstream Infection due to Coagulase-Negative Staphylococci. *Infection*, 2007, 35 (5): 352–355. DOI 10.1007/s15010-007-7065-0
45. Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: A prospective cohort trial. *Chest*, 2010, 138: 121–129. DOI:10.1378/chest.09-2920
46. Hanine El Haddad, Anne-Marie Chaftari, Ray Hachem, Patrick Chaftari, and Issam I. Raad. Biomarkers of Sepsis and Bloodstream Infections: The Role of Procalcitonin and Proadrenomedullin With Emphasis in Patients With Cancer. *Clinical Infectious Diseases*® 2018;67 (6):971–7. DOI:10.1093/cid/ciy331
47. Matzaraki V, Alexandraki KI, Venetsanou K, et al. Evaluation of serum procalcitonin and interleukin-6 levels as markers of liver metastasis. *Clin Biochem* 2007;40:336–42. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2006.10.027
48. Chaftari AM, Hachem R, Reitzel R, et al. Role of procalcitonin and interleukin-6 in predicting cancer, and its progression independent of infection. *PLOS One* 2015; 10: e0130999. doi: 10.1371/journal.pone.0130999

49. Ilhan N, Ilhan N, Ilhan Y, Akbulut H, Kucuksu M. C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-6, vascular endothelial growth factor and oxidative metabolites in diagnosis of infection and staging in patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2004; 10:1115–20. DOI:10.3748/wjg.v10.i8.1115
50. Ittner L, Born W, Rau B, Steinbach G, Fischer JA. Circulating procalcitonin and cleavage products in septicemia compared with medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2002; 147:727–31. DOI:10.1530/eje.0.1470.727
51. Avrillon V, Locatelli-Sanchez M, Folliet L, et al. Lung cancer may increase serum procalcitonin level. *Infect Disord Drug Targets* 2015; 15:57–63.
52. Shen H, Zheng S, Chen R, et al. Prognostic significance of serum procalcitonin in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization: a retrospective analysis of 509 cases. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:e7438. doi:10.1097/MD.00000000000007438
53. Chen L, Zhang Y, Lin Y, et al. The role of elevated serum procalcitonin in neuroendocrine neoplasms of digestive system. *Clin Biochem* 2017; 50:982–7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.06.010
54. Yaegashi H, Izumi K, Kitagawa Y, et al. Differential diagnosis between bacterial infection and neoplastic fever in patients with advanced urological cancer: the role of procalcitonin. *Int J Urol* 2014; 21:104–6. doi: 10.1111/iju.12178.
55. Shomali W, Hachem R, Chaftari AM, et al. Can procalcitonin distinguish infectious fever from tumor-related fever in non-neutropenic cancer patients? *Cancer* 2012; 118:5823–9. doi:10.1002/cncr.27602.
56. Gac AC, Parienti JJ, Chantepie S, et al. Dynamics of procalcitonin and bacteremia in neutropenic adults with acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2011; 35 (10):1294–1296. doi: 10.1016/j.leukres.2011
57. Carnino L, Betteto S, Loiacono M, et al. Procalcitonin as a predictive marker of infections in chemoinduced neutropenia. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010; 136 (4):611–615. doi: 10.1007/s00432-009-0699-9
58. Al Shuaibi M, Bahu RR, Chaftari AM, et al. Pro-adrenomedullin as a novel biomarker for predicting infections and response to antimicrobials in febrile patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2013; 56:943–50. doi: 10.1093/cid/cis1029
59. Lucena CM, Rovira M, Gabarrus A, et al. The clinical value of biomarkers in respiratory complications in hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52:415–22. doi:10.1038/bmt.2016.280
60. Debiante L, Hachem RY, Al Wohoush I, et al. The utility of proadrenomedullin and procalcitonin in comparison to C-reactive protein as predictors of sepsis and bloodstream infections in critically ill patients with cancer*. *Crit Care Med* 2014; 42:2500–7. doi: 10.1097/CCM.0000000000000526
61. Rast AC, Kutz A, Felder S, et al. Procalcitonin improves the Glasgow Prognostic Score for outcome prediction in emergency patients with cancer: a cohort study. *Dis Markers* 2015; 2015:795 801. doi: 10.1155/2015/795 801
62. Ahn S, Lee YS, Lim KS, Lee JL. Adding procalcitonin to the MASCC risk-index score could improve risk stratification of patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 2013; 21:2303–8. doi: 10.1007/s00520-013-1787-6
63. Lima SS, Nobre V, de Castro Romanelli RM, et al. Procalcitonin-guided protocol is not useful to manage antibiotic therapy in febrile neutropenia: a randomized controlled trial. *Ann Hematol* 2016; 95:1169–76. doi: 10.1007/s00277-016-2639-5
64. Haddad HE, Chaftari AM, Hachem R, et al. Procalcitonin guiding antimicrobial therapy duration in febrile cancer patients with documented infection or neutropenia. *Sci Rep* 2018; 8:1099. doi: 10.1038/s41598-018-19616-3
65. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, Carlesse F, Groll AH, Haeusler GM, Santolaya M, Steinbach WJ, Castagnola E, Davis BL, Dupuis LL, Gaur AH, Tissing WJE, Zaoutis T, Phillips R, Sung L. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol* 2017; 35:2082–2094. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.7017>
66. Miedema KGE, De Bont ESJM, Elferink RFMO et al. The diagnostic value of CRP, IL-8, PCT, and sTREM-1 in the detection of bacterial infections in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer.* 2011; 19:1593–1600. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0987-6>
67. Hodgson-Viden H, Grundy PE, Robinson JL et al. Early discontinuation of intravenous antimicrobial therapy in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *BMC Pediatr.* 2005; 5:10. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-5-10>
68. Hilde T. van der Galiën & Erik A.H. Loeffen & Karin G.E. Miedema1 & Wim J.E. Tissing. Predictive value of PCT and IL-6 for bacterial infection in children with cancer and febrile neutropenia. *Supportive Care in Cancer.* 2018; 26:3819–3826. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4249-3>

ТЕЗИСЫ ПОСТЕРНЫХ ДОКЛАДОВ И ПРИНЯТЫЕ К ПУБЛИКАЦИИ

- 44 Меланома и опухоли кожи
- 49 Рак молочной железы
- 63 Рак легкого
- 66 Опухоли желудочно-кишечного тракта
- 81 Онкогинекология
- 93 Онкоурология
- 104 Онкохирургия
- 109 Нейроонкология
- 111 Опухоли головы и шеи
- 123 Онкогематология
- 124 Онкогенетика
- 130 Сопроводительная терапия
- 131 Экспериментальная онкология
- 139 Морфология опухолей
- 144 Детская онкология
- 147 Лучевая терапия
- 151 Эпидемиология
- 159 Другое

■ Меланома и опухоли кожи

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИТТЕРБИЕВЫХ КОМПЛЕКСОВ ПОРФИРИНОВ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ МИЕЛОЦИТАРНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ И В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Авторы: П. Г. Свист^{1,2}, Е. В. Орлова^{1,2}, И. П. Шилов³, А. В. Иванов⁴, Л. М. Смирнова^{1,2}, Л. Н. Каюмова^{1,2}

Место работы: 1. ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва; 2. Клиника кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова, Москва; 3. ФГБУН «ФИРЭ им. В. А. Котельникова РАН», Москва; 4. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Эл. почта: polina_svt@mail.ru

Цель: Изучение возможности ранней дифференциальной диагностики злокачественных новообразований кожи и слизистых оболочек, контроля за лечением ряда патологических процессов с помощью применения иттербиевого комплекса 2,4-диметоксигематопорфирина с люминесценцией в инфракрасном диапазоне. Изучение процесса накопления комплекса композиций с Yb-2,4-диметоксигематопорфирином IX при воспалительных и пролиферативных процессах с целью их отличия от раковых заболеваний.

Материалы и методы: В основу исследований были положены экспериментальные и клинические данные, характеризующие ИКП как эффективные люминофоры, имеющие тропность к измененным тканям с преобладанием пролиферативных и воспалительных процессов. Исследования проведены в экспериментах на мышах с привитой карциномой Льюиса при различных способах введения иттербиевых комплексов порфиринов, а также при наружном применении в виде лекарственных композиций на кожу и слизистые у ряда больных с неонкологическими заболеваниями. Для люминесцентной диагностики было приготовлено 5 фармацевтических композиций с Yb-2,4-диметоксигематопорфирином IX, которые были применены на пациентах-волонтерах с диагнозами: пигментный невус на коже плеча, вульвовагинит, дисгидротическая экзема кисти. При исследовании была зафиксирована интенсивность люминесценции при исследовании кожных поражений в зависимости от времени накопления сигнала в здоровой коже (не обработанной гелем), здоровой кожи (обработанной гелем) и пораженной части кожи (обработанной гелем). Для получения данных использовался лазерно-волоконный флуориметр разработки ФИРЭ РАН. Были определены контрастные индексы (отношение усредненных интенсивностей люминесценции от пораженной кожи и соседней здоровой кожи). Проведено изучение статистических данных величин люминесцентного диагностического контроля контрастного индекса опухоль/здоровая ткань. Проведено изучение величин

времени оптимального накопления фармацевтических композиций в различных новообразованиях.

Результаты: Показано, что ИКП можно эффективно применять для вышеуказанных целей при внутривенном, внутриполостном, пероральном и наружном способах введения в виде геля (эпикутанном и для нанесения на слизистые оболочки). При однократном нанесении фармацевтических композиций с Yb-2,4-диметоксигематопорфирином IX в небольшом количестве на очаги поражения при воспалительных и пролиферативных процессах и определении интенсивности люминесценции в ближнем ИК-диапазоне (900–1100 нм) через оптимальное время накопления (~40 минут) обнаружена разница (не менее, чем в 3 раза) по сравнению со здоровыми соседними участками. Наличие порфирина обеспечивает преимущественное накопление металлокомплекса в измененных тканях и слизистых оболочках, а ион иттербия при облучении с длиной волны ~450 нм люминесцирует в ближайшей ИК-области (900–1050 нм), где практически полностью отсутствует фоновая флуоресценция собственных тканей организма. Фоновые показатели здоровых тканей без нанесения фармацевтической композиции составляли от 0,12 до 0,25 мВ. После нанесения препарата на кожу на 40 мин интенсивность люминесценции была от 2,4 до 3 мВ. С течением времени интенсивность люминесценции носила параболический характер с возвращением к исходному уровню через 120 мин. При розацеа (папуло-пустулезная форма) и acne vulgaris в воспалительной папуле интенсивность люминесценции была от 5,5 до 8,1 мВ, эриматозных очагах — 5,4 мВ, пустулах — 8,2 мВ, в гемангиомах — 7,2 мВ, себорейных кератомах — от 7,0 до 15,2 мВ, вульвовагинитах с эрозиями — от 4,4 до 17 мВ (место эрозии). Побочных реакций, характерных для фотосенсибилизаторов, при этом не наблюдалось, так как металлопорфирины обладают пониженной фототоксичностью.

Выводы: Использование методов волоконно-лазерной спектрофлуориметрии позволяет получить информацию о накоплении Yb-комплексов в патологически измененных тканях как доброкачественного, так и злокачественного типа. Детерминация различных заболеваний кожи и слизистых при осуществлении процесса люминесцентной диагностики может быть проведена за счет изучения статистических данных величин люминесцентного диагностического контрастного индекса опухоль/здоровая ткань. В зависимости от типа кожного повреждения этот индекс может изменяться от 3,0 до 15,0. Использование портативного лазерно-волоконного флуориметра ИК-диапазона в сочетании с фармацевтической композицией обеспечивает высокое значение диагностического контрастного индекса новообразование/норма, что позволяет с высокой точностью определять границы распространенности кожных новообразований. Значительное сокращение оптимального времени накопления фармацевтической композиции в различных новообразованиях до значений менее 1 часа. Данный метод облегчает контроль за лечением, так как уменьшение люминесценции является показателем его

эффективности. Таким образом, метод люминесцентной диагностики и контроля за лечением с использованием ИКП является перспективным.

СНИЖЕНИЕ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ КЛЕТОК МЕЛАНОМЫ И ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ МИКРОРНК miR-204-5p ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ДАКАРБАЗИНОМ

Авторы: С. Н. Лаврентьев¹, Д. С. Земцов¹, А. С. Аверчук¹, Ю. А. Рыбников², Т. Г. Рукша¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск; 2. КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени Крыжановского А. И.», Красноярск

Эл. почта: danil_zemtsov@mail.ru

Цель: Определение уровня экспрессии микроРНК miR-204-5p и интенсивности пролиферации клеток меланомы кожи при воздействии противоопухолевого препарата дакарбазин.

Материалы и методы: Образцы первичной меланомы кожи были получены от пациентов, проходивших лечение в Красноярском краевом онкологическом диспансере. После дезагрегации фрагменты опухоли культивировались в питательной среде RPMI-1640 с L-глутамином (Gibco, Life Technologies, Paisley, UK) с добавлением пенициллина, стрептомицина, амфотерицина В (Gibco, Life Technologies, Paisley, UK) и 10% фетальной бычьей сыворотки (Gibco, Life Technologies, Paisley, UK) для получения клеточной линии в CO₂-инкубаторе (Sanyo MSO-5AC, Osaka, Japan) при 37°C и 5% CO₂. В дальнейшем клетки первичной меланомы, а также линии Bro рассеивали в 96 луночные планшеты в концентрации 2x10⁵ кл/мл. и культивировали до прикрепления в течение 24 часов, после чего питательную среду меняли на среду с добавлением дакарбазина в дозировке 1000 мкг/мл. После культивирования с исследуемым препаратом в течение 72 часов клетки трипсинизировались, и из полученного клеточного материала с помощью набора RecoverAll™ Total Nucleic Acid Isolation Kit (Ambion, Life Technologies, Vilnius, Lithuania), выделяли РНК. Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием набора MMLV RT kit (Евроген, Москва, РФ). Для определения уровня экспрессии матричных РНК использовался набор случайных праймеров из набора MMLV RT kit (Евроген, Москва, РФ) и специфичные праймеры TaqMan Assays hsa-miR-204-5p (Assay ID 478491, № A25576, Applied Biosystems, Foster City, USA) TaqMan Assays (Applied Biosystems, Foster City, USA). Реакция ПЦР в реальном времени была проведена на приборе StepOne™ Real-Time PCR-System (Applied Biosystems, Singapore, Singapore). Анализ данных произведён по методу ΔΔCt. С целью определения уровня экспрессии исследуемой микроРНК был выполнен расчет среднего геометрического от произведения уровней экспрессии. Статистическая обработка данных была произведена с использованием программного обеспечения

Statistica 6.1 (StatSoft, Москва, Россия). При многогрупповых сравнениях использовался непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. Результаты считали значимыми при P<0,05. Для определения пролиферативной активности и жизнеспособности клеток был применен МТТ-тест. После 24 часов культивирования питательная среда была удалена и заменена на питательную среду с добавлением раствора дакарбазина в концентрациях 250 мкМ, 500 мкМ, 750 мкМ, 1000 мкМ. Для внутреннего контроля были использованы клетки без воздействия, а также клетки, культивированные с DMSO в конечной концентрации 1%. Через 72 часа инкубации питательная среда была удалена и заменена на питательную среду с добавлением раствора МТТ в конечной концентрации 0,5 мг/мл. Затем клетки культивировали в CO₂-инкубаторе в течение 2 часов, после чего питательная среда с добавлением раствора МТТ была удалена и заменена на раствор DMSO. С помощью планшетного ридера при длине волны 596 нм была определена оптическая плотность каждой лунки. Выживаемость клеток в присутствии исследуемого вещества рассчитывали по формуле (ОП опытных лунок/ОП контрольных лунок) × 100%, где ОП оптическая плотность. Статистическая обработка данных была произведена с использованием программного обеспечения Statistica 6.1 (StatSoft, Москва, Россия). При многогрупповых сравнениях использовался непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. Результаты считали значимыми при P<0,05.

Результаты: Уровень экспрессии микроРНК miR-204-5p в 20 раз повышался в клетках первичной меланомы кожи после воздействия дакарбазином (p=0,0135). После воздействия дакарбазином жизнеспособность и пролиферативная активность клеток меланомы линии Bro, определяемая по МТТ-тесту, снижалась от 72 до 26% (p<0,05) при увеличении дозировки от 250 мкМ до 1000 мкМ.

Заключение: Таким образом, повышение уровня miR-204-5p происходит после воздействия дакарбазином при одномоментном снижении пролиферации/жизнеспособности клеток. Стоит предположить, что микроРНК miR-204-5p может участвовать в развитии резистентности к противоопухолевым средствам, так как под воздействием дакарбазина наблюдалось снижение жизнеспособности клеток. В таком случае именно устойчивые к дакарбазину клетки, по всей вероятности, характеризовались повышением уровня miR-204-5p. Вышеуказанное может свидетельствовать о необходимости дальнейшего разъяснения роли микроРНК в развитии устойчивости клеток меланомы к химиотерапии с целью оптимизации терапии диссеминированных форм данного заболевания. Проведение исследования поддержано грантом РФФ № 19-15-00110.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬШОЙ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ БРАХИТЕРАПИЕЙ RU-106 С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ЭНДОВИТРЕАЛЬНОЙ ХИРУРГИЕЙ И БРАХИТЕРАПИЕЙ RU-106 В КАЧЕСТВЕ МОНОТЕРАПИИ

Авторы: А. А. Яровой¹, Л. В. Демидов², И. М. Горшков¹, Е. Н. Коробов¹, В. А. Яровая¹

Место работы: 1. ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России, Москва; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
Эл. почта: egorkorobov1991@mail.ru

Цель: Оценить эффективность лечения больших МХ методом брахитерапии Ru-106 с последующей эндовитреальной хирургией.

Материалы и методы: В клиническую часть исследования включено 134 пациента (134 глаза) с меланомой хориоидеи (МХ) высотой опухоли более 6 мм и диаметром основания опухоли не более 16,5 мм. Возраст пациентов составил от 23 до 88 лет, в среднем — 55,8±12,5 лет. Мужчин было 52 (39%), женщин — 82 (61%). Средняя высота МХ до лечения составила 7,5±1,1 мм, диапазон от 6,0 мм до 10,9 мм. Средний максимальный диаметр основания опухоли составил 12,1±2,1 мм, диапазон — от 7,0 мм до 16,2 мм. Средний срок наблюдения всех пациентов составил 58,6±33,3 мес (от 12 мес до 204 мес). Средняя доза облучения при расчете на склеру составила 1804±215 Гр (от 1183 до 2373 Гр). Пациенты были разделены на две группы: основная группа (ОГ) — пациенты, которым в качестве дополнительного после БТ лечения проведено эндовитреальное вмешательство (59 пациентов), и контрольная группа (КГ) — пациенты, которым БТ выполнена в качестве монотерапии (75 пациентов). ОГ и КГ стандартизированы между собой по возрасту, полу, размерам и локализации опухоли, срокам наблюдения пациентов и параметрам БТ. Средний срок наблюдения пациентов от БТ до эндовитреального вмешательства составил 25,1 мес. Основными причинами проведения витреоретинальной хирургии были: гемофтальм — 68%, катаракта — 51%, отслойка сетчатки — 68% пациентов.

Результаты: Анализ по Каплану-Майеру показал, что 5- и 10-летняя выживаемость без продолженного роста опухоли составляет: 82% и 82% в ОГ, 87% и 87% в КГ (p=0,608). После проведенного эндовитреального вмешательства у пациентов группы ОГ в отдаленном периоде не выявлено ни в одном из случаев признаков продолженного роста МХ. Энуклеация глаза в ОГ выполнена у 2 (3%) пациентов, в КГ — у 9 (12%) больных. Анализ по Каплану-Майеру показал достоверно более высокие органосохраняющие возможности лечения в ОГ: при 5-летнем сроке наблюдения — 96% против 86%, при 10-летнем сроке наблюдения — 96% против 64% (p=0,036). Метастазы в ОГ были у 2 (3%) больных, в КГ — у 7 (9%) пациентов (p=0,172). Пятилетняя выживаемость без метастазов в ОГ — 94%,

в КГ — 91% (p=0,228). Уровень 5-летней общей эффективности в ОГ достоверно более высокий по сравнению с КГ: 5-летняя — 90% и 76% соответственно (p=0,0195). После проведенного лечения достоверно большее количество пациентов в процентном соотношении с остротой зрения от 0,1 до 1,0 в ОГ, чем в КГ (p=0,035).

Заключение: Сравнительный анализ показал высокую общую эффективность лечения больших МХ методом БТ с последующей эндовитреальной хирургией без увеличения риска развития рецидивов и метастазов МХ. Данный метод позволяет достоверно снизить количество вторичных энуклеаций. БТ больших МХ с последующим эндовитреальным вмешательством позволяет сохранить остроту зрения ≥ 0,1 у достоверно большего числа пациентов, чем у пациентов без нее.

ПОИСК МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРЕДИКТОРОВ И ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ У БОЛЬНЫХ ПОДНОГТЕВОЙ МЕЛАНОМой

М. Ю. Мяснянкин¹, М. А. Емельянова², В. В. Анисимов³

Место работы: 1. Лечебно-диагностический центр «Медика», Санкт-Петербург; 2. ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН», Москва; 3. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
Эл. почта: oncologmisha@gmail.com

Цель: Изучение молекулярных, клинических и морфологических маркеров подногтевой меланомы (ПМ), позволяющих улучшить диагностику, лечение и прогноз заболевания.

Материалы и методы: В исследование включены данные патологоанатомического архива НИИ онкологии им. Петрова за период 1991–2019 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. Всем пациентам было проведено определение экспрессии PD-L1 в опухолевых (TC) и иммунных клетках (IC) с применением метода иммуногистохимического исследования (ИГХ) срезов парафиновых блоков, полученных под контролем патоморфолога с использованием моноклональных антител Anti-PD-L1 antibody SP263 (Ventana), 22C3 (Dako), SP142 (Ventana), BCDdx1020 (Biokad). Микросателлитная нестабильность (MSI) определялась с помощью ИГХ экспрессии MSH6, PMS2. Определение опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) проведено маркерами локального Т-клеточного иммунного звена (Т-хелпер CD4, Т-киллер CD8). 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 клинико-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 акральнo-лентигозного 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 мутациях во 2 экзоне, а при меланоме кожи — в 3 экзоне ($P=0,04$). Во всех исследованных случаях не наблюдались микросателлитная нестабильность (MSI) и дефицит MMR. Уровень опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs), отвечающих за формирование адаптивного иммунного ответа при ПМ выявлен в 60% случаев $\geq 5\%$. В 68% случаев выявлена позитивная экспрессия PD-L1 в опухолевых и/или иммунных клетках $\geq 1\%$ клеток. Показатель 5-летней общей выживаемости после хирургического лечения больных ПМ составил 47% (безрецидивной выживаемости — 40%).

Заключение: 1. Высокие уровни экспрессии PD-L1, опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs), мутационная нагрузка опухоли, низкий процент терапевтических драйверных мутаций являются предикторами ответа на ингибиторы «контрольных точек». 2. Факторами прогноза заболевания являются возраст пациента, уровень инвазии по Кларку, изъязвление эпителия, поражение опухолью кости фаланги. 3. У больных ПМ имеет место худший прогноз заболевания по сравнению с больными меланомой кожи ($p=0,0001$).

ПРОФИЛИРОВАНИЕ МИКРОРНК ПЛАЗМЫ КРОВИ В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРОВ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Е. И. Антонова¹, А. В. Соловьев¹, И. А. Балдуева², А. В. Баранов¹, А. В. Хамбикова¹, А. В. Потапов³, Т. Л. Нехаева²

Место работы: 1. Научно-исследовательский центр фундаментальных и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «УлГПУ им. И. Н. Ульянова», г. Ульяновск; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург; 3. ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск

Эл. почта: antonov_67@mail.ru

Цель: Несмотря на достижения последних десятилетий, такие аспекты заболевания меланомой кожи, как выявление

предрасположенности, сверххраня диагностика, поиск специфических маркеров и разработка комплексной программы в рамках персонализированного сопровождения пациента, остаются крайне актуальными. В связи с этим целью нашего исследования является анализ профиля микроРНК плазмы крови для выявления маркеров ранней диагностики меланомы кожи. Настоящая работа представляет собой промежуточные результаты исследований по российско-израильскому проекту, с российской стороны поддержанному Фондом инфраструктурных и образовательных программ группы РОСНАНО.

Материалы и методы: Материалом для изучения послужили образцы венозной крови: первая группа — доноры, имеющие повышенный риск развития меланомы, 71% женщин и 29% мужчин, возраст от 33 до 67 лет; вторая группа — пациенты с установленным диагнозом меланомы кожи, 57% женщин и 43% мужчины, возраст от 37 до 71 года, пролеченные в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова (г. Санкт-Петербург) и ГУЗ Областной клинической онкологической диспансер (г. Ульяновск) с 2017 по 2018 г. Забор крови осуществляли в вакуумные пробирки с ЭДТА, после чего проводили центрифугирование при 4°C в течение 10 минут при 1900 x g, далее отбирали плазму в объеме 200 мкл. К изучаемым образцам плазмы в качестве экзогенного контроля добавляли синтетическую 0,05 мкМ микроРНК cel-miR-39-3p в количестве 2 мкл на 200 мкл плазмы. Для выделения miRNA из плазмы крови использовали набор mirVana miRNA Isolation Kit (Ambion/Thermo Scientific) по стандартному протоколу. Синтез кДНК и амплификацию проводили с использованием коммерческого набора TaqMan Advanced miRNA cDNA Synthesis Kit (Thermo Scientific) по стандартной методике. Для количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР-РВ) использовали TaqMan Fast Advanced Master Mix и TaqMan Advanced miRNA Assay (Thermo Scientific). Изучали профиль следующих микроРНК: hsa-miR-21-5p, hsa-miR-149-3p, hsa-miR-150-5p, hsa-miR-155-5p и hsa-miR-193a-3p. Данный перечень микроРНК обусловлен результатами предыдущих исследований (Швецова и др., 2014; Fogli et al., 2017; Howell et al., 2010; Mirzaeia et al., 2016; Segura et al., 2012). ПЦР проводили с использованием амплификатора qTower 2.2 (Analytik Jena). Для анализа результатов ПЦР-РВ использовали программное обеспечение qPCRsoft 3.0 (Analytik Jena). Значение порогового цикла (Ct) определяли при показаниях пороговой линии 0,1. Каждую реакцию проводили в трех повторностях, на основании чего находили среднее значение Ct. С целью определения содержания микроРНК в образцах рассчитывали значение относительной концентрации (RQ) относительно экзогенного контроля по формуле: $RQ = 2^{-(Ct_{\text{экзогенный контроль}} - Ct_{\text{целевая микроРНК}})}$. При расчете среднего значения RQ ($RQ_{\text{ср}}$) учитывали только результаты с положительной детекцией.

Результаты: Из всех изучаемых микроРНК у первой группы выявлена hsa-miR-21-5p — у 85% обследуемых. У 71% пациентов второй группы выявлены hsa-miR-21-5p, hsa-miR-150-5p и hsa-miR-155-5p. Остальные изучаемые ми-

Меланома и опухоли кожи

кроРНК в образцах плазмы не выявлены, что может быть связано как с их отсутствием, так и недостаточной чувствительностью тест-систем.

Заключение: В настоящем исследовании показана перспективность использования в качестве молекулярно-генетических маркеров меланомы кожи микроРНК hsa-miR-150-5p и hsa-miR-155-5p плазмы, которые были обнаружены у 71% обследуемых с диагнозом меланома и вовсе не были детектированы у пациентов первой группы. Очевидно, что диагностика меланомы кожи в связи с различной этиологией заболевания может быть осуществлена на основе нескольких молекулярно-генетических маркеров при условии их детекции одновременно. МикроРНК hsa-miR-21-5p выявлена в обеих группах обследуемых, при этом отмечается высокая вариабельность в её концентрации, из чего следует, что данный тип микроРНК не может рассматриваться в качестве специфического для диагностики меланомы. Исследования (Fogli et al., 2017) показали, что комбинация микроРНК плазмы крови hsa-miR-149-3p, hsa-miR-150-5p и hsa-miR-193a-3p может обладать диагностическим потенциалом в аспекте диагностики меланомы. Однако, в нашем исследовании hsa-miR-149-3p и hsa-miR-193a-3p вовсе не были выявлены в плазме крови у обеих групп. Следует отметить необходимость продолжения исследований в области изучения микроРНК плазмы в аспекте их использования в качестве молекулярно-генетических маркеров меланомы с включением в анализ большего количества изучаемых микроРНК и большего числа пациентов, а также с привлечением большего числа данных — биометрических данных пациентов, стадии и типа меланомы кожи, другие сопутствующие заболевания обследуемых. Также перспективным с позиции ранней диагностики меланомы кожи является анализ профиля микроРНК экзосом.

ПРИМЕНЕНИЕ ВНУТРИТКАНЕВОЙ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ДЛИТЕЛЬНО НЕЗАЖИВАЮЩИХ РАН У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

Авторы: Ю. В. Пржедецкий, В. В. Позднякова, Н. А. Захарова, О. В. Хохлова, В. Ю. Пржедецкая

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону
Эл. почта: vvpdoc@gmail.com

Цель: улучшение результатов лечения длительно незаживающих послеоперационных ран больных меланомой кожи с помощью внутритканевого применения альфа-интерферона.

Материалы и методы: В исследование включены 71 пациент в возрасте 25–70 лет с длительно незаживающими ранами, возникшими после хирургического лечения меланомы кожи (T1-2N0M0). Распределение больных по локализации первичного очага: голень — 48%, стопа —

36%, туловище — 16%. Всем пациентам было выполнено широкое иссечение опухоли кожи с пластикой дефекта полнослойным аутодермотрансплантатом. Площадь раневой поверхности составила от 8 до 20 см². Критерием включения пациентов в исследование была длительность раневого процесса более 20 дней. Под критерии невключения в исследование попали пациенты с длительно незаживающими ранами сосудистого и эндокринного генеза при наличии соответствующей сопутствующей патологии. При отсутствии положительного эффекта от традиционного лечения в течении 20 суток применяли внутритканевую интерферонотерапию (ИФТ), в связи с чем были выделены 2 группы пациентов: основная группа — 37 человек, которым проводилось лечение длительно незаживающих ран с применением интерферонотерапии, и контрольная группа — 34 человека, которым продолжали традиционное лечение. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, площади раневой поверхности и длительности раневого процесса. Больным основной группы в 1, 4, 7, 10 и 13 дни лечения длительно незаживающей раны после обработки антисептиком (бетрадин), равномерно в дно и вдоль краев раны, на глубину 10 мм, путем множественных инъекций вводили раствор альфа-интерферона в дозе 3 млн ЕД. Анализ результатов проводили по клиническим показателям течения раневого процесса и цитологическим данным. Цитологическое исследование с поверхности ран проводили до начала лечения, а также на 3, 10 и 14 сутки после начала лечения.

Результаты: Выявлены выраженные межгрупповые различия в клинических характеристиках течения раневого процесса. Так, сроки очищения раны (3,2±0,2 против 9,1±2,1 суток при p=0,007) и появления грануляций (5,4±0,3 против 12,1±2,5 суток при p=0,009) сократились в основной группе. Показана также разница между группами и по срокам окончательного заживления раны (14,7±2,2 против 34,4±6,3 суток при p=0,004). По результатам цитологического исследования на 3-и сутки в основной группе обнаружена картина выраженного снижения воспалительного процесса. После 10 суток от начала применения альфа-интерферона отмечалась положительная динамика течения раневого процесса, что выражалось в снижении количества лейкоцитов и лимфоцитов и возрастании количества клеток соединительной ткани и макрофагов. На 14 сутки после начала лечения в основной группе цитологическая картина отражает активацию репаративных процессов. При цитологическом исследовании в контрольной группе вышеописанные изменения происходят в более поздние сроки, что соответствует клинической картине течения раневого процесса.

Заключение: Внутритканевое применение альфа-интерферона для лечения длительно незаживающих послеоперационных ран больных меланомой кожи позволяет значительно сократить сроки заживления послеоперационной раны за счёт стимуляции местных иммунных реакций с последующим развитием активных грануляций и быстрой эпителизацией раны.

■ Рак молочной железы

**НОВЫЙ СПОСОБ ОДНОЭТАПНОЙ
РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
МЕТОДОМ ЛИПОФИЛИНГА**

Авторы: А. Е. Орлов, О. И. Каганов, С. В. Козлов, М. О. Воздвиженский, В. Н. Савельев, М. В. Ткачев

Место работы: ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара

Эл. почта: m9277477577@mail.ru

Цель: Сравнить ближайшие результаты лечения и показатели качества жизни у больных с диагнозом рак молочной железы при использовании эндопротеза и реконструкции липофилингом.

Материалы и методы: Работа выполнена на базе онкологического отделения (общая онкология) Самарского областного клинического онкологического диспансера. Проведено спланированное проспективное исследование результатов лечения 72 больных с диагнозом рак молочной железы (РМЖ). Пациентам контрольной группы (n=40) выполнялась подкожная мастэктомия с пластикой эндопротезом стандартным способом с полным мышечным укрытием. Пациентам основной группы (n=32) проводилась подкожная мастэктомия с первичной реконструкцией липофилингом («Способ реконструкции после кожесохраняющей мастэктомии при малом объеме молочной железы» (патент на изобретение RU 2662897 от 31.07.2018 Бюл. № 22)). У всех больных групп сравнения объем молочной железы не превышал 150 мл. Для оценки качества жизни использовался опросник MOS SF 36.

Результаты: В группах сравнения время операции, интраоперационная кровопотеря, послеоперационный койко-день и длительность лимфореи статистически значимо не отличались (p=0,973). В результате исследования было доказано, что качество жизни у больных после подкожной мастэктомии с пластикой липофилингом новым способом по шкале социального функционирования значимо выше, чем после реконструкции с использованием эндопротеза (0,003).

Заключение: Ближайшие результаты после выполнения реконструкции в группах сравнения статистически значимо не отличались. Использование нового способа реконструкции липофилингом у больных с диагнозом рак молочной железы позволяет значимо улучшить показатели качества жизни, в сравнении с группой пациентов, которым проведена реконструкция эндопротезом.

**ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО
ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ДИАНОЗОМ
МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫЙ РАК
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

П. Л. Круглова

Место работы: ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара

Эл. почта: Polina544@list.ru

Цель: Улучшить ближайшие результаты хирургического лечения больных с диагнозом местно-распространенный РМЖ путем выполнения операций новым способом.

Материалы и методы: Нами проведено спланированное проспективное исследование 120 больных с диагнозом местно-распространенный РМЖ. 66 больным контрольной группы выполнялась мастэктомия стандартным способом, а 54 больным основной группы — радикальная мастэктомия новым предложенным способом. В основной группе после выполнения стандартной мастэктомии выполнялось формирование подмышечной впадины посредством фиксации кожно-жировых лоскутов к латеральной поверхности передней грудной стенке, а также фиксация мастэктомических кожно-жировых лоскутов к передней грудной стенке за счет прошивания зубчатой и большой грудной мышц. В послеоперационном периоде у всех групп сравнения для фиксации кожно-жировых лоскутов после радикальной мастэктомии использовались прямоугольные, треугольные ватно-марлевые валики, фиксированные к телу пациента с помощью эластического компрессионного медицинского бинта для сокращения объема лимфодеи.

Результаты: Оценивая ближайшие результаты хирургического лечения больных групп сравнения можно сказать, что по времени операции и послеоперационной кровопотери результаты групп сравнения значимо не отличались. Благодаря использованию нового способа радикальной мастэктомии удалось статистически значимо сократить объем послеоперационной лимфодеи и послеоперационный койко-день.

Заключение: В заключении хотелось бы отметить, что разработан новый способ хирургического лечения больных с диагнозом местно-распространенный РМЖ (подана заявка на изобретение). Разработано устройство для фиксации кожно-жировых лоскутов после радикальной мастэктомии (получено решение о выдаче патента по полезную модель). Использование нового способа хирургического лечения больных с диагнозом местно-распространенный РМЖ позволяет значимо улучшить ближайшие результаты (p=0,000). Показатели безрецидивной (p=0,883) и общей выживаемости (p=0,791) в группах сравнения статистически значимо не отличались.

ЕЩЕ РАЗ О РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТОРАКО-ДОРЗАЛЬНОГО ЛОСКУТА, ИЛИ КОГДА МЫ ЗАКОНЧИМ СТАВИТЬ ЗАПЛАТКИ?

В. Г. Иванов, А. А. Сурмач, К. С. Трофименко

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Эл. почта: doctorivanov@msn.com

Цель: Установить показания к использованию торако-дорзального лоскута для реконструкции молочной железы с учетом более чем 20 летнего опыта реконструктивной хирургии.

Материалы и методы: Материалом послужили данные о более чем 125 случаях реконструкции молочной железы с использованием ТДЛ за 15 летний период времени.

Результаты: Торако-дорзальный лоскут впервые предложен итальянским профессором Iginio Tansini в 1896 году для устранения дефектов грудной стенки после мастэктомии. Позже лоскут был забыт после открытия ТРАМ-лоскута, на тот момент приоритетного материала для реконструкции молочной железы собственными тканями. На протяжении последних десятилетий в связи с широким внедрением тканевых экспандеров и имплантов взгляд на торако-дорзальный лоскут был пересмотрен, и теперь лоскут успешно используется для одномоментной и отсроченной реконструкции молочной железы в сочетании с имплантами. Лоскут имеет надежную сосудистую ножку, благодаря которой нет необходимости прибегать к микрохирургическим техникам. Торако-дорзальный лоскут имеет много преимуществ, среди которых восстановление дефектов после неудачной реконструктивной операции, реконструкция железы у худых женщин, когда нет возможности восстановить молочную железу вариантами абдоминальных лоскутов. Реконструктивная пластика торако-дорзальным лоскутом является методом выбора при ликвидации дефектов, которые нельзя устранить посредством натяжения кожи молочной железы экспандером, является приоритетным способом замещения деформации после органосохраняющих операций, лучевой терапии, и даже у курящих женщин. Существуют две опции использования: первая — забор только мышечной порции (лоскут широчайшей мышцы спины), вторая — забор кожно-мышечного лоскута. Лоскут широчайшей мышцы спины — оптимальный вариант для дополнительного укрытия импланта или экспандера, если сформированный из кожи карман достаточно эластичен, а слой подкожно-жировой клетчатки тонкий. Мышечный лоскут создает дополнительный объем, смягчает контуры экспандера или импланта. В ситуациях, когда имеет место нехватка объема и площади кожного покрова над дефектом, восстановить недостающую площадь удастся островком кожи лоскута, а недостаточный объем восполняется мышечной тканью или дезэпидермизированной порцией кожно-мышечного лоскута. Главная задача торако-дорзального лоскута — обеспечить достаточно кожного покрова для

замещения дефекта. Существенным недостатком использования островка кожи при выполнении реконструктивной пластики торако-дорзальным лоскутом является то, что при перемещении более толстой кожи спины на молочную железу возникает картина по типу «лоскутного одеяла». При отсроченной реконструкции в большинстве случаев иссекается постмастэктомический рубец, и в этот промежуток устанавливается кожный островок торако-дорзального лоскута. Таким образом формируется неестественное валикообразное выпячивание, высокое расположение проекции. Как следствие, контуры молочной железы ненатуральны. **Заключение:** С учетом современных представлений о реконструктивной хирургии молочной железы использование торако-дорзального лоскута может быть оправдано только в тех случаях, когда нет возможности закрыть возникший дефект тканей на передней грудной стенке без дополнительного кожного лоскута — т.е. в случае осложнений, возникших в результате реконструкции молочной железы. Использование ТДЛ как собственной метода реконструкции в комбинации с экспандером/имплантом не оправдано в связи с низким эстетическим результатом.

ВАКУУМНАЯ АСПИРАЦИОННАЯ БИОПСИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ — НЕ БЫВАЕТ ИННОВАЦИЙ БЕЗ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ

Шериф Мониб, Сомитра Мукери, Наталья Захарова, Соня Нарула.

Место работы: Маммологический центр, Городская Больница г. Ст. Олбанс, NHS Траст Западного Хартфордшира, Великобритания

Эл. почта: sherifmonib@gmail.com, nataly.okb@googlegmail.com

Цель: Оценить результаты и эффективность выполнения вакуумной аспирационной биопсии молочной железы на базе Маммологического центра Городской Больницы г. Ст. Олбанс (Великобритания) в период с 2011 по 2018 год.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ данных пациенток, у которых была выявлена очаговая патология молочной железы как на скрининге, так и при самостоятельном обращении, в период с 2011 по 2018 год. Было выполнено 123 вакуумные аспирационные биопсии (ВАБ), из которых 66 (53,6%) стереотаксических и 57 (46,3%) под УЗ-контролем.

Результаты: Из 123 пациенток у 51 (41,4%) патология МЖ была выявлена при скрининге, у 72 (58,5%) — при самостоятельном обращении. Результаты маммографии показали, что показанием к последующей ВАБ у 56 (45,5%) женщин было скопление микрокальцинатов, у 56 (45,5%) — новообразование, у 11 (8,9%) — нарушение архитектуры молочной железы. Предварительные результаты гистологии (по трепан-биопсии) до проведения ВАБ: ткань молочной железы — 6 (4,8%), 2 фиброаденомы (1,6%), 1 лактационная аденома (0,8%), 1 PACH (0,8%) апокринный

аденоз — 3 (2,4%), 1 фиброэпителиальная опухоль (0,8%) ADH 26 (21,1%) 34 внутрипротоковых папилломы (27,6%) LCIS — 18 (14,6%) склерозирующий аденоз/радиальный рубец — 10 (8,1%), изменения цилиндрического эпителия — 11 (8,9%), атипия — 3 (2,4%) DCIS — 3 (2,4%) инвазивный протоковый рак — 4 (3,2%). В 35 случаях (28,4%) результаты гистологии в результате проведения ВАБ изменились. По результатам ВАБ 39 пациентов были выписаны (31,7%), 7 (5,6%) женщинам было рекомендовано наблюдение с/без повторной биопсии, 32 (26%) пациенткам была рекомендована ежегодная маммография в течение 5 лет, в 8 случаях (6,5%) была выполнена диагностическая резекция молочной железы, 31 пациентке (25,2%) была проведена широкая резекция молочной железы с/без биопсии сторожевых лимфоузлов, также было выполнено 6 мастэктомий. В 8 (6,5%) результаты послеоперационной гистологии отличались от таковых после ВАБ и трепан-биопсии. У 3 (2,4%) женщин наблюдалась гематома после ВАБ, у 1 (0,8%) — повреждение кожи. Все случаи осложнений были излечены консервативно.

Заключение: ВАБ молочной железы — надежная и эффективная процедура при неопределенных и подозрительных на рак новообразованиях. В сравнении с традиционной трепан-биопсией, ВАБ отличается улучшенной техникой забора достаточного количества материала для более аккуратной и полноценной диагностики, а также возможностью полного удаления образования через один прокол. Таким образом, проведенное исследование показало, что за период наблюдения данная процедура не только позволила избежать открытого хирургического вмешательства у 78 пациенток (63,4%), но и повысила точность гистологического исследования патологического очага у 35 женщин (28,4%).

ФАРМАКОПРОТЕКЦИЯ ОВАРИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПРОДОЛЖЕНИЕ ДИСКУССИИ. РОССИЙСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А. А. Пароконная, Т. А. Назаренко

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва; ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Эл. почта: ANAPAR1@yandex.ru

Цель: Анализ результатов проводимых отечественных исследований протективной роли агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) для сохранения репродуктивной функции у больных раком молочной железы при проведении химиотерапии.

Материалы и методы: С учетом фармакодинамики аГнРГ рядом зарубежных авторов предложен метод фармакопротекции овариальной функции с введением препарата за 7–10 дней до начала химиотерапии. Убедительным доказательством эффективности метода, по их мнению, служит

снижение частоты преждевременной менопаузы у женщин, применявших данный метод до начала гонадотропной полихимиотерапии. Хотя проведенные исследования были рандомизированы, тем не менее до сих пор не отработаны критерии включения пациенток в данный анализ, не определены возрастные границы использования метода, не учитываются данные исходного овариального резерва больных. Межцентровое российское исследование предполагает проведение рандомизированного анализа эффективности метода фармакопротекции с учетом исходного овариального резерва пациентки (фолликулометрия, данные ФСГ, АМГ, Эстрадиола и т.д.), «репродуктивной истории», биологических и генетических факторов, определяющих прогноз основного заболевания.

Результаты: Данное исследование предполагает многоцентровое участие. Результаты проведенного исследования позволят определить группы пациенток, у которых применение данного метода будет наиболее эффективно.

Заключение: Метод фармакопротекции аГнРГ у больных раком молочной железы может стать еще одним надежным способом сохранения репродуктивной функции наряду с существующими методами криоконсервации полового материала.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФУЛВЕСТРАНТА В НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ЭНДОКРИННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 75 ЛЕТ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В. А. Макаров, М. В. Банников, Э. К. Возный, Д. И. Гриднев, Д. Ф. Исламова, А. Ю. Попов

Место работы: ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д. Д. Плетнёва ДЗМ», Москва

Эл. почта: drmakarov@list.ru

Цель: Оценить эффективность применения фулвестранта в неoadъювантной эндокринной терапии у больных старше 75 лет с местнораспространенным раком молочной железы.

Методы: Режим лечения: 1-15-28 день, а затем каждые 28 дней. Клинический контроль каждые 3 месяца. Хирургическое лечение проводили через 3–4 недели после последнего введения препарата. Фон: с 2015 года в анализ включены 26 пациентов с местнораспространенным гормональным (+) раком молочной железы, получивших фулвестрант в неoadъювантном режиме. Средний возраст составил 80,3 года, с более чем тремя сопутствующими заболеваниями, ECOG 1–2. Терапия не была прервана ни у одного из пациентов из-за непереносимости фулвестранта или декомпенсации общего состояния из-за сопутствующих заболеваний. Предоперационный период составил 6 месяцев, за это время больные получили 8 инъекций фулвестранта по 500 мг. Далее проведен хирургический этап лечения. 2 пациента прервали терапию из-за

Рак молочной железы

прогрессирования заболевания, 1 пациент отказался от хирургического лечения, 4 пациента не были прооперированы. Прооперировано было 15 пациентов. Лекарственный патоморфоз 4 степени был у 1 пациента, 3 степени — у 2, 2 степени — у 10, 1 степени — у 2. Все прооперированные пациенты живы и продолжают наблюдение.

Результаты: 2 пациента прервали терапию из-за прогрессирования заболевания — один после 4-го введения фулвестранта, второй после 3-го введения — и были переведены на ингибиторы ароматазы. 1 пациент отказался от хирургического лечения и продолжил приём анастрозола. 4 пациента не оперировали из-за сопутствующей патологии, а затем продолжили эндокринотерапию. Было прооперировано 15 пациентов. Из них патоморфоз в опухоли и лимфатических узлах составил 4 степени у 1 пациента, 3 степени — у 2 пациентов, 2 степени — у 10 пациентов, 1 степени — у 2 пациентов. В дальнейшем эндокринотерапия продолжалась по выбору врача. Все прооперированные пациенты живы и продолжают наблюдение с августа 2016 года по настоящее время. 12 пациентов получили интраоперационную лучевую терапию, 3 нет.

Заключение: Фулвестрант 500 мг снижает среднее значение Ki 67, а также снижает уровень экспрессии ER и PgR. Фулвестрант хорошо переносился без значительных побочных эффектов. Фулвестрант в неоадьювантном режиме у пожилых пациентов с местнораспространенным раком молочной железы и с сопутствующими заболеваниями, по нашему мнению, применялся на небольшом количестве пациентов, что требует дальнейшего продолжения исследования и увеличения количества пациентов.

ОЦЕНКА ВКЛАДА ОБНАРУЖЕННЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ BRCA 1/2 В РАЗВИТИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

М. В. Грязнова¹, С. А. Солодских¹, А. В. Панёвина¹, О. В. Сержантова², А. А. Михайлов², В. Н. Попов¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», Воронеж; 2. БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж

Эл. почта: mariya-vg@mail.ru

Цель: Оценка распространенности и потенциальной патогенности известных полиморфизмов генов BRCA1/2, а также поиск полиморфизмов, обладающих высоким потенциалом в качестве прогностического биомаркера наследственного РМЖ в российской популяции.

Материалы и методы: Материалом исследования послужили образцы периферической крови пациентов Воронежского областного клинического онкологического диспансера. Кровь собирали в вакуумные пробирки, покрытые гепарином. Выделение ДНК из цельной крови проводили набором Quick-DNA Miniprep Plus. Количественный анализ проб геномной ДНК был проведен с использованием флуориметра Qubit 2.0.

Библиотеки секвенирования готовили с использованием набора Ion AmpliSeq Library Kit 2.0 после целевой амплификации кодирующих областей генов BRCA1 и BRCA2 с использованием панели Ion AmpliSeq BRCA1 and BRCA2. Секвенирование проводили на платформе Ion Proton.

Результаты: Полногеномный анализ полиморфных вариантов BRCA1/2 был выполнен у 192 человек: 145 женщин с РМЖ и 47 женщин без рака того же возраста, составивших контрольную группу. Все участники исследования были разделены на четыре группы, в зависимости от их диагноза: женщины без рака, с отягощенным семейным анамнезом и без него, женщины с РМЖ с семейным анамнезом и без. В результате секвенирования было выявлено 62 несинонимичных полиморфизма, представлявших интерес для дальнейшего анализа. Было обнаружено 12 новых полиморфных вариантов в генах BRCA1/2, которые не приведены в общедоступных базах данных. Однако, ни один из этих вариантов не продемонстрировал связи с РМЖ. Мы обнаружили, что два полиморфных варианта, с.5019G>A гена BRCA1 и с.5744C>T гена BRCA2, значительно отличались между группами онкологических пациентов с отягощенным семейным анамнезом и без него. Встречаемость варианта с.5744C>T гена BRCA2 в группе больных РМЖ с отягощенным семейным анамнезом составила 10,6%, в то время как в группе пациентов без семейного анамнеза — 3,01%. Эти данные позволяют предположить, что этот вариант может быть использован в качестве биомаркера НРМЖ. Примечательно, что вариант с.5382InsC, являющийся главным фактором риска для наследственного рака в российской популяции, не был достоверно связан с РМЖ в исследуемой выборке.

Заключение: Согласно нашим наблюдениям, только один вариант гена BRCA2, а именно с.5744C>T, может быть использован для оценки риска НРМЖ в воронежской популяции. Таким образом, наше исследование не подтверждает, что известные патологические варианты генов BRCA1/2 являются хорошими предикторами наследственного РМЖ применительно к российской популяции. Кроме того, необходимы более широкие популяционные исследования, чтобы выявить достоверный список полиморфизмов BRCA1/2, связанных с риском развития НРМЖ.

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕРЦЕПТИНА В АДЬЮВАНТНОМ РЕЖИМЕ 4 ВВЕДЕНИЯ ИЛИ ГОД, ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Т. А. Санникова¹, О. А. Орлов²

Место работы: 1. ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь; 2. ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь

Эл. почта: doctoron@mail.ru

Цель: Оценка эффективности применения двух режимов адьювантной терапии трастузумабом: 4 введения (со-

гласно рекомендациям RUSSCO) и 1 год (исследование Nera), доказать, что 4-х кратное введение трастузумаба не хуже, чем одногодичное введение.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ 283 историй болезни пациентов с гиперэкспрессией эпидермального фактора роста Her-2, оценивалась безрецидивная и общая выживаемость, медиана времени наблюдения составила 57 месяцев. Пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа — пациенты получавшие трастузумаб в течение года (76 человек, при медиане наблюдения 78 мес), 2 группа — пациенты, получавшие 4-кратное введение трастузумаба (90 человек, при медиане наблюдения 48 мес), 3 группа — группа контроля (120 человек, при медиане наблюдения 59 месяцев). Первоначальной гипотезой было выбрано наличие пораженных лимфоузлов или их отсутствие. Однако, в дальнейшем при подгрупповом анализе все пациенты были разделены на три группы в зависимости от количества пораженных лимфоузлов и размеров опухоли, по аналогии с исследованием SHORT-HER: группа низкого риска (T не более 2 см N0) — 10, 6 и 17 человек соответственно, промежуточного риска (T более 2 см N1) — 47, 53 и 61 человек соответственно, группа высокого риска (T4 или любая N1–2) — 30, 36 и 56 человек соответственно.

Результаты: Пациенты, имеющие гиперэкспрессию эпидермального фактора роста и имеющие N0, получившие 4 введения трастузумаба, продемонстрировали лучшую БРВ и ОВ, по сравнению с группой контроля, но не показали аналогичный результат по сравнению с группой пациентов, получивших трастузумаб в течение года. За счет малой группы наблюдения у пациентов с низким риском не выявлено различия между четырехкратным и годовым введением трастузумаба. Для группы высокого риска ОВ составила 80% в группе с одногодичным введением, 56% — в группе 4-кратного введения и 50% — в группе контроля, безрецидивная выживаемость составляет 76%, 55% и 50% соответственно. В группе среднего риска ОВ составила 89% в группе годичного введения, 4-кратного введения — 88% и 73% — в группе контроля. Безрецидивная выживаемость составляет 76%, 81% и 62% соответственно.

Заключение: Таким образом, у пациенток с низким риском прогрессирования возможно деэскалация терапии трастузумабом. Пациентки группы высокого риска нуждаются в проведении адьювантной терапии трастузумабом в течение года. Пациентки группы промежуточного прогноза все таки будет иметь преимущество от адьювантной терапии трастузумабом в течение года, однако в «сложных» экономических условиях при наличии выраженной кардиальной патологии возможно сокращения курса до 4 введений или до 6 месяцев в соответствии с данными исследования PERSEPHONE.

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ ТКАНЕЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МЕТОДОМ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ

Е. В. Губарькова¹, А. А. Советский², А. А. Мусеев²,
В. Ю. Зайцев², Л. А. Матвеев², Д. А. Воронцов³, С. С. Кузнецов¹, А. А. Плеханов¹, Е. Б. Киселева¹, М. А. Сироткина¹,
А. Ю. Воронцов³, Н. Д. Гладкова¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород; 2. Институт прикладной физики РАН, Нижний Новгород; 3. ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород

Эл. почта: kgybarkova@mail.ru

Цель: Визуализация микроструктурных особенностей неопухолевой и опухолевой ткани молочной железы методом мультимодальной оптической когерентной томографией (ММ ОКТ) для оценки состояния краев резекции при органосохраняющих операциях.

Материалы и методы: Для исследования были использованы послеоперационные ex vivo образцы опухолевой ткани молочной железы от 80 женщин в возрасте от 38 до 88 лет после радикальной резекции. Все образцы были исследованы в течение 2 часов после хирургического удаления. В исследовании использовалась установка скоростной спектральной ММ ОКТ (ИПФ РАН, Нижний Новгород, Россия) с центральной длиной волны 1310 нм, мощностью излучения 20 мВт, поперечным пространственным разрешением ~ 20 мкм, разрешением по глубине ~ 15 мкм, глубиной сканирования ~ 1,5 мм и скоростью сканирования 20000 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: Применение ММ ОКТ позволило не только дифференцировать неопухолевую и опухолевую ткани молочной железы, но и обнаруживать особенности скопления раковых клеток и состояние соединительнотканной стромы опухоли, что важно при выборе отрицательного края резекции при органосохраняющих операциях. Было показано, что метод ОКТ-эластография, визуализируя особенности распределения упругих свойств ткани молочной железы, позволяет с высоким контрастом по высоким значениям жесткости выделять скопления опухолевых клеток от окружающей стромы опухоли, а также выделять внутритканевую раковую ин situ. Кросс-поляризационная ОКТ, визуализируя особенности распределения поляризационных свойств ткани, позволяет обнаруживать дегенеративные изменения соединительнотканной стромы опухоли (фиброз, гиалиноз и т.д.) и дифференцировать ее от нормальной (неопухолевой) соединительной ткани молочной железы.

Заключение: ММ ОКТ демонстрирует потенциал применения метода для интраоперационного определения границ

Рак молочной железы

рака молочной железы при органосохраняющих операциях и оценки особенностей состояния тканей рака молочной железы для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений молочной железы. Разработка мультимодального подхода к интраоперационному выявлению отрицательных краев резекции рака молочной железы выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 18-75-10068; количественная оценка упругих свойств мягких тканей выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-32-00608_мол-а.

CD8 ПОЗИТИВНЫЕ TILS В КАРЦИНОМАХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С РАЗЛИЧНЫМ PD-L1 СТАТУСОМ

О. А. Кузнецова, Л. Э. Завалишина, Ю. Ю. Андреева,
Л. В. Москвина, Г. А. Франк

Место работы: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Эл. почта: aolga@list.ru

Цель исследования: Изучить степень экспрессии CD8 иммунными клетками в интра- и перитуморальной инфильтрации и ее связь с экспрессией PD-L1 в тройном негативном и люминальном В, HER2-негативном раке молочной железы.

Материалы и методы: Всего в исследование было включено 72 пациентки, 45 — с тройным негативным подтипом рака молочной железы (РМЖ) и 27 — с люминальным В, HER2-негативным. В половине случаев (31 из 72) проводилось неoadъювантное химиотерапевтическое лечение. Экспрессия PD-L1 определялась на полных срезах опухоли при помощи антитела SP142 (Roche). Исследования проводились в закрытом стейнере Bench Mark Ultra по закрытому протоколу с системой детекции OptiView (Roche). Анализ CD8 позитивных интратуморальных лимфоцитов (TILs) выполнялся в вышеупомянутом стейнере с антителами SP57 (Roche), системой детекции UltraView (Roche). Критерием для разделения пациентов на 2 группы стал PD-L1-статус первичной опухоли. В первую группу вошло 46 больных с экспрессией PD-L1 на иммунных клетках менее 1% (негативный статус), а во вторую — 26 пациенток с позитивным PD-L1-статусом.

Результаты: Средний процент CD8 позитивных TILs в группе 1 составил 15,96%, а во второй — 26,81%. Выявлено, что степень экспрессии PD-L1 коррелировала со степенью экспрессии CD8 в первичном очаге (коэффициент корреляции Спирмена 0,63, $p < 0,05$). Было отмечено снижение количества CD8 позитивных TILs с увеличением стадии Т: средний уровень экспрессии для Т1 составил 23,94%, для Т2 — 20,74%, Т3 — 13,67%, Т4 — 11,67% ($p = 0,27$). Не было установлено связи количества CD8 позитивных TILs с биологическим подтипом и степенью дифференцировки первичного РМЖ. Интересные данные получены при исследовании образцов после неoadъювантной химиотерапии.

В опухолях данных больных отмечено большее количество CD8 позитивных лимфоцитов в интра- и перитуморальной инфильтрации по сравнению с пациентами, не получавшими лечение до операции. При этом в группе PD-L1 негативных опухолей средний уровень экспрессии CD8 оказался выше у больных без неoadъювантной терапии на 4,61%. Напротив, во второй группе (PD-L1-позитивных опухолей) отмечен более высокий уровень экспрессии CD8 у больных без предоперационной терапии. Разница составила 10,24% (24,05% с лечением и 34,29% без лечения). Однако, результаты не были статистически значимы ($p = 0,15$).
Заключение: Выявлена умеренная связь между уровнем экспрессии PD-L1 и CD8 в первичном РМЖ как тройном негативном, так и в люминальном В, HER2-негативном. Отмечены тенденции в изменении уровня экспрессии CD8 при неoadъювантной химиотерапии. Не обнаружено зависимости количества CD8 позитивных TILs от стадии и градации опухоли.

АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДО НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

В. Н. Блиндарь, М. М. Добровольская, Г. Н. Зубрихина,
Т. В. Давыдова, О. В. Соменова, А. Л. Елизарова, Т. Ю. Харитиди,
Н. В. Любимова, Н. Е. Кушлинский, А. А. Бобрышев,
И. Б. Кононенко, А. В. Снеговой

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Эл. почта: bld51@list.ru

Введение: По литературным данным, у 30% пациенток раком молочной железы (РМЖ) еще до лечения выявляется анемический синдром (АС) и, если его не лечить, то на фоне химиотерапии он становится более выраженным и развивается у большинства из них. АС значительно ухудшает прогноз основного заболевания и может способствовать развитию гнойно-септических инфекций в раннем послеоперационном периоде. АС наряду с размером опухоли и стадией заболевания рассматривают как независимый фактор прогноза, влияющий на выживаемость. Нормализация уровня гемоглобина при химиотерапии РМЖ приводит к увеличению как общей выживаемости, так и выживаемости без прогрессирования.

Цель исследования: Совершенствование лабораторной диагностики АС пациенток РМЖ на основе современных методов исследования метаболизма железа.

Материалы и методы: Исследование проведено у 17 пациенток РМЖ, поступивших на лечение в клинику НМИЦ в 2018 г. для проведения неoadъювантной химиотерапии. Средний возраст ($45,9 \pm 2,6$) года. Контрольная группа — 25 практически здоровые женщины 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 трансфер-

рина (pPTФ), эритропоэтин (ЭПО), интерлейкин-6 (ИЛ-6), гепсидин-25 или в другой транскрипции гепсидин (ГП25) 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: При изучении показателей клинического анализа крови было выделено две группы пациенток РМЖ. 1-я — с нормальными показателями красной крови (11 чел; 64,7%), 2-я — с АС (6 чел; 35,3%). Показатели RBC в первой группе составили в среднем $4,7 \pm 0,06 \times 10^{12}/л$; HGB=139±2,2 г/л.; HCT=39±1,2%; MCV=82,6±1,6 фл; MCH=29,5±0,3 пг; RET-HE=28,7±2,1 пг; MCVRET=102,1±0,8 фл; HPO=1,3±0,8%; Ж=17,4±1,9 мкмоль/л, ТФР=281,2±12,6 мг/дл, pТФР=1,3±0,3 мкг/мл, ФР=72,9±21,4 нг/мл., ГП25=4,3±0,7 нг/мл, нг/мл, ЭПО=15,4±3,7 МЕ/мл, ИЛ-6=2,2±0,3 пг/мл. У части пациенток РМЖ концентрация ФР, ГП25 была на нижней границе нормы, а pТФР, 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 2-й группе с АС, где уровень HGB колебался от 69 до 115 г/л и в среднем по группе составил 92,4±5,1 г/л, преобладали больные первой и второй степени тяжести АС. АС был расценен как истинная ЖДА, о чем свидетельствовали низкие концентрации RET-HE (26,4±2,7) пг, Ж (5,2±0,7) мкмоль/л, ФР (13,1±2,7) нг/мл, ГП25 (0,9±0,05) нг/мл, MCVRET = 92,3±0,7 фл и высокие — ТФР (346,3±9,5) г/дл, pТФР (3,1±0,3) мкг/мл, HPO=14,7±0,6% по сравнению с контролем и показателями 1-й группы без АС. При ЖДА уровень ИЛ-6 колебался от 0 до 4,1 пг/мл (0,8±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 только у 2-х (33,3%) чел. с колебаниями от 124 до 187 МЕ/мл. У 4 (66,6%) больных ЭПО был в пределах от 2,5 до 39,7 МЕ/мл (17,1±3,5) МЕ/мл, медиана — 9,5 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 тяжести анемии у пациенток РМЖ. Планируются дальнейшие исследования ГП25, ИЛ-6 с целью определения их роли в терапевтической тактике при коррекции анемии.

ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ РАДИКАЛЬНЫХ ПОДКОЖНЫХ/КОЖЕСОХРАННЫХ МАСТЭКТОМИЙ С ОДНОМОМЕНТНОЙ РЕКОНСТРУКЦИЕЙ ПРИ РАКЕ

Е. А. Рассказова¹, А. Д. Зикиряходжаев^{1,2,3}, Ш. Г. Хакимова¹

Место работы: 1. МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России, Москва; 2. ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва; 3. Российский Университет Дружбы Народов, Москва

Эл. почта: rasskaz2@yandex.ru

Цель: Оценить рецидивы у больных раком молочной железы (РМЖ), которым выполнены радикальные подкожные мастэктомии с одномоментной реконструкцией.

Материалы и методы: С 2013 года по 2017 г. в МНИОИ им. П. А. Герцена выполнены радикальные подкожные мастэктомии с различными вариантами реконструкций у 472 больных РМЖ. Реконструкция осуществлялась аутоотканями (15%), а также экспандерами, с последующей заменой на эндопротезы, а также комбинацией эндопротезов с или без лоскутов (85%). Средний возраст больных 43,8 лет. Распределение по стадиям пациенток: 0 ст — 5,5%, I ст — 30,7%, IIA ст — 28,6%, IIB ст — 14,8%, IIIA ст — 13,8%, IIIC ст — 4,9%, III B ст — 1,7%. Распределение по биологическим типам РМЖ следующее: люминальный А — 165 (37%), люминальный тип В — 84 (18,8%), люминальный тип В her2 позитивный — 74 (16,6%), тройной негативный — 81 (18,2%), her2 позитивный — 42 (9,4%).

Результаты: сроки возникновения рецидивов составили от 0,8 до 4,5 лет. У 11 (2,3±0,7%) больных диагностирован рецидив РМЖ, при этом в 6 случаях локальный и в 5 случаях — регионарный рецидив (метастазы в подключичных лимфатических узлах). Лечение рецидивов РМЖ было следующим: в двух случаях проведены курсы полихимиотерапии, в 8 выполнены операции — иссечение рецидива в молочной железе (3) и подключичная лимфаденэктомия (2), удаление реконструированной железы (3), в 1 случае — лучевая терапия. В 13% рецидивы РМЖ были диагностированы при IIIC стадии РМЖ, наименьший процент рецидива 1,4% при I стадии. При люминальном типе А рецидив РМЖ диагностирован в 1,8%, при люминальном В в 3,6%, при тройном негативном типе — 2,5%, при люминальном В Her2 позитивном — 4,1%. Метастазы РМЖ в нашей группе пациенток диагностированы у 26 (5,5±1%) пациенток. Наибольший процент отдаленного метастазирования в нашем исследовании выявлен — 12,5% при IIB стадии, наименьший процент — 3,4% при I стадии РМЖ. 3-летняя общая выживаемость пациенток РМЖ в нашей группе составила 97,4% (n=269). При мультицентричном РМЖ рецидив диагностирован в 5,5%, при моноцентричной опухоли — в 1,5%. Одна из наших пациенток родила ребенка через 4 года после лечения РМЖ.

Заключение: 1) рецидивы РМЖ диагностированы у 11 (2,3±0,7%) пациенток; 2) рецидив РМЖ при люминальном типе А — 1,8%, при люминальном В — 3,6%, при

Рак молочной железы

тройном негативном типе — 2,5%, при люминальном В Her2 позитивном — 4,1%; 3) метастазы РМЖ диагностированы у 26 (5,5±1%) пациенток, в 27% — метастазы в костях; 4) 3-летняя общая выживаемость пациенток РМЖ в нашей группе составила 97,4%. (n=269).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СЛИЗИСТОГО И СЛИЗИСТОГО МИКРОПАПИЛЛЯРНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е. А. Рассказова, А. Д. Зикийходжаев, Э. К. Сарибекян,
Н. Н. Волченко, В. С. Суркова, Р. М. Идигова

Место работы: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Эл. почта: rasskaz2@yandex.ru

Цель: Выбор тактики лечения слизистого и слизистого микропапиллярного рака молочной железы.

Материалы и методы: проанализированы данные 38 пациенток со слизистой формой РМЖ в возрасте от 33 до 78 лет (средний возраст — 60,2 лет), получавших лечение в МНИОИ им. П. А. Герцена в период с 2005 по 2018 г. Размер опухоли от 0,5 до 10 см, в среднем — 2,5 см. Распределение по стадиям РМЖ: I — 18, IIA — 13, IIB — 3, IIIA — 2, IIIB — 1, IIIC — 1 пациентка. Мультицентричность диагностирована в 4 (10,5%) случаях, число узлов от 2 до 3. Распределение в зависимости от молекулярно-биологического типа опухоли следующее: люминальный тип А — 21 случай, люминальный тип В Her2 негативный — 11, люминальный тип В Her2 позитивный — 3, тройной негативный тип — 1. Пациентки получили хирургическое лечение в объеме секторальной резекции — 1, радикальной резекции — 20, РМЭ — 11, радикальная подкожная/кожесохранная мастэктомия с одномоментной реконструкцией — 6. Неoadъювантную полихимиотерапию получили 3 пациентки, 8 — в адъювантном режиме. Таргетную терапию получили 2 пациентки. Гормональная терапия в неoadъювантном режиме у 1 пациентки была, у 27 — в послеоперационном периоде. Лучевая терапия в послеоперационном периоде проведена у 20 пациенток.

Результаты: Метастазы в лимфатических узлах обнаружены у 5 пациенток, в 4 случаях метастазы в подмышечных лимфатических узлах, а в 1 случае — в подмышечных и парастеральных лимфоузлах. Число пораженных лимфатических узлов от 1 до 4. В 3 случаях метастазы в лимфоузлах диагностированы при пункции под контролем УЗИ на дооперационном обследовании. В 2 случаях диагностированы при плановом гистологическом исследовании, на дооперационном этапе у пациенток была I ст T1N0M0, после планового морфологического исследования стадия изменена на IIA pT1N1M0. В данной группе у 1 пациентки был тройной негативный тип, в остальных случаях люминальные типы. Инвазивная муцинозная микропапиллярная карцинома в отличие от муцинозной карциномы, более

агрессивная опухоль. Доказано что она является промежуточным вариантом между муцинозной карциномой и инвазивной микропапиллярной карциномой.

Заключение: В нашем исследовании выявлена следующая зависимость метастазирования в лимфатические узлы: при T1 в 10% были диагностированы метастазы, при T2 — в 15,4%, при T3 — в 25%. Пациентки с метастазами в лимфатических узлах имели один тип рака — инвазивная муцинозная микропапиллярная карцинома. При этом только у 1 пациентки по данным биопсии опухолевого узла до лечения была подтверждена муцинозная микропапиллярная карцинома. Задача врача патологоанатома выявить данную муцинозную микропапиллярную карциному среди муцинозных карцином. Так, в случае только слизистого рака молочной железы можно выполнять только исследование сигнальных лимфатических узлов, а в случае муцинозного микропапиллярного рака необходимо выполнять подмышечную лимфаденэктомию. Лечебная тактика при микропапиллярном слизистом раке должна быть в полном объеме, тогда как при слизистом раке она минимальна.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ПОСЛЕ МАСТЭКТОМИИ ПО ПОВОДУ РАКА

О. Л. Чагунава, С. С. Скурихин, Н. С. Романенков,
И. Н. Милькевич, И. А. Болотин

Место работы: ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской Академии Наук», Санкт-Петербург

Эл. почта: nickrom@inbox.ru

Цель: Оценить возможности протезирования молочных желез (МЖ) после мастэктомии (МЭ) в условиях многопрофильного стационара.

Материалы и методы: Проанализированы данные о 66 случаях протезирования МЖ после МЭ по поводу рака, осуществленного пациенткам Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук в 2014–2018 гг. в формате оказания высокотехнологичных видов медицинской помощи (ВтВМП). Диагноз рак молочной железы (РМЖ) во всех случаях подтвержден гистологически с оценкой иммуногистохимического профиля опухоли. Возраст больных варьировал от 28 до 67 лет, в среднем — 47,4, стандартное отклонение (СО) — 7,96. Статистическая обработка полученных данных проведена с применением компьютерной программы Statistica 12 для Windows.

Результаты: Среди больных злокачественными новообразованиями (ЗНО) МЖ, данные о которых анализировались в ходе исследования, удельный вес случаев билатерального РМЖ составил 1,5%. В большинстве (98,5%) клинических наблюдений рост злокачественной опухоли констатирован в одной из желез. В 59 (89,4%) случаях ЗНО МЖ локализовались в верхнем наружном квадранте. При гистологическом исследовании признаки инфильтрирующей протоковой карциномы верифицированы в 20 раз

чаще, чем дольковой — 62 (94%) и 3 (4,5%) клинических наблюдений, соответственно. При иммуногистохимическом исследовании позитивные результаты оценки чувствительности опухоли к эстрогенам и прогестерону констатированы соответственно в 3,5 и 1,9 раз чаще, чем негативные. Her2neu-негативные формы РМЖ выявлены в 54 (81,8%) клинических наблюдений. Соотношение частоты верификации у пациенток опухолей МЖ размерами менее 2 см и от 2 до 5 см составило 1:1 — 25 (37,9%) и 28 (42,4%) случаев, соответственно. РМЖ 0–II-й стадии онкологического процесса констатирован в 52 (78,8%) клинических наблюдениях. Частота верификации III стадии ЗНО МЖ — 13% случаев. В 3/4 наблюдений, данные о которых включены в исследование, потребовалось проведение комбинированного лечения больных. Химиотерапия проведена в 78,8% клинических наблюдений, медиана количества курсов введения противоопухолевых препаратов, потребовавшихся пациентам, — 6 (25-й перцентиль — 4, 75-й — 6). Протезирование МЖ во всех анализируемых случаях проведено с применением силиконовых имплантов либо тканевых экспандеров. В большинстве (84,8%) клинических наблюдений реконструктивные операции на МЖ осуществлены одномоментно после выполнения МЭ. Объем протезов МЖ варьировал от 275 до 650 мл, в среднем составил 453,7 мл (СО 86,5). Пациентки, которым после МЭ проведено протезирование МЖ, для достижения эстетически приемлемого результата вынуждены переносить в среднем 2-е реконструктивные операции. При осуществлении протезирующих хирургических вмешательств в 29 (43,9%) случаях больным выполнены симметризирующие операции на контралатеральной МЖ. В целом частота проведения одномоментного протезирования МЖ после МЭ констатирована на уровне 16,7%, что сопоставимо с показателями медицинской деятельности в отношении таких больных в специализированных онкологических стационарах.

Заключение: Представленные данные позволяют считать, что протезирование МЖ — востребованный компонент хирургической реабилитации женщин, подвергшихся МЭ по поводу ЗНО МЖ. С учетом увеличения заболеваемости жительниц Санкт-Петербурга РМЖ, отсутствия тенденции к снижению частоты выполнения МЭ, логично допустить, что потребности в протезировании МЖ будут возрастать. Поэтому не исключено, что при условии надлежащей организации лечебно-диагностического процесса оказание ВтВМП больным РМЖ станет возможным шире проводить вне специализированных онкологических медицинских организаций.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ПЛЕВРИТОВ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ ФОТОСЕНС

*В. Н. Галкин, А. М. Сдвижков, В. И. Борисов, В. Л. Филинов,
Н. В. Астахова*

Место работы: ГБУЗ Городская клиническая онкологическая
больница № 1 ДЗМ, г. Москва

Эл. почта: filinow.v@yandex.ru

Цель: Изучение эффективности фотодинамической терапии в лечении больных с некупируемыми метастатическими плевритами с фотосенсибилизатором Фотосенс.

Материалы и методы: Метастатическое поражение плевры, даже изолированное, является признаком генерализации патологического процесса. Как правило, это множественные узловатые метастатические опухоли различного размера, локализующиеся на висцеральном и париетальном плевральных листках. Опухолевое поражение плевры сопровождается наличием экссудата в плевральной полости. Морфологическая картина метастатического процесса зависит от гистогенеза первичной опухоли. При метастатическом поражении плевры проводится системная полихимиотерапия (ПХТ) в соответствии с морфологией опухолевого поражения. Химиопрепараты вводятся в плевральную полость после эвакуации экссудата. В ряде случаев недостаточная эффективность ПХТ приводит к некупируемым плевритам, требующим проведения регулярных пункций плевральной полости или установку постоянного активного дренажа. Одним из методов лечения данной категории больных является фотодинамическая терапия (ФДТ) с препаратом Фотосенс. Клинические исследования препарата Фотосенс (гидроксиалюминия трисульфоталоцианин) показали его высокую эффективность в лечении больных с различными вариантами злокачественных опухолей. Уникальные физические свойства Фотосенса обеспечивают высокую терапевтическую эффективность при проведении ФДТ. Цитотоксический эффект, стимуляция противоопухолевого иммунитета, тромбоз сосудов в зоне лазерного воздействия способствуют регрессии и резорбции опухолей. В исследование включено 63 пациента с некупируемым метастатическим плевритом. Ранее больным проводилось лечение основного заболевания в соответствии со стандартами. По поводу выявленного поражения плевры, как правило, назначалась системная и локальная химиотерапии (ХТ). ФДТ проводилась в случае неэффективности ХТ и при наличии некупируемого экссудативного плеврита. Для проведения ФДТ использовался фотосенсибилизатор Фотосенс в дозе 0,4 мг/кг. Использовались 2 методики облучения плевры: инвазивная и неинвазивная. Инвазивная методика ФДТ заключается во введении в плевральную полость 3–4 пластиковых диффузоров для проведения ежедневного лазерного облучения. Одновременно устанавливался активный дренаж на 2–3 дня. При неинвазивной ФДТ выполнялась одномоментная пункция и эвакуация экссудата, далее проводилось лазерное

Рак молочной железы

облучение плевры через грудную стенку посредством линзы в контакте с мягкими тканями по ходу межреберий (8–10 точек ежедневно). Перед окончанием курса облучения выполнялась повторная плевральная пункция с эвакуацией экссудата. Курс лечения в обоих случаях составил 7–9 ежедневных сеансов лазерного облучения. Плотность мощности облучения при использовании диффузоров — 50–70 мВт/см², при использовании линзы в контакте с тканями 150–200 мВт/см².

Результаты: Результаты проведенной ФДТ оценивались тремя критериями. ПТЭ — полный терапевтический эффект — облитерация плевральной полости сразу по окончании курса ФДТ. ЧТЭ — частичный терапевтический эффект — констатировалось уменьшение накопления экссудата после окончания ФДТ, как правило в течение последующего месяца наблюдения. Данная ситуация требовала проведения дополнительной пункции и эвакуации экссудата с введением блеоцина. Дальнейшее наблюдение в данной группе больных показало наличие облитерации плевральной полости. В этой группе введение блеоцина до проведения ФДТ не давало должного эффекта. БЭ — без эффекта, когда облитерации плевральной полости после проведения ФДТ не наступало, экссудат продолжал накапливаться. В этой группе больных впоследствии выявлено метастатическое поражение различных органов и тканей. В 25 случаях облучение плевральной полости проводилось инвазивно посредством диффузоров, в 38 случаях — неинвазивно, через грудную стенку. Достоверного различия результатов облучения по обоим методикам не отмечено.

Результаты проведенной интраплевральной фотодинамической терапии:

Патология плевры с наличием плеврита	ПТЭ	ЧТЭ	БЭ	Всего
Метастазы рака молочной железы	43	7	3	53
Метастазы папиллярного рака щитовидной железы	1	0	0	1
Метастазы рака яичников	4	1	0	5
Метастазы меланомы	1	0	0	1
Метастазы рака легкого	1	0	0	1
Метастазы рака маточной трубы	1	0	0	1
Метастазы липосаркомы	1	0	0	1
ИТОГО	52	8	3	63
	(82,5%)	(12,7%)	(4,8%)	(100%)

Таким образом положительный терапевтический эффект зарегистрирован в 95,2% случаев. После проведенного лечения состояние больных значительно улучшалось. Сроки наблюдения составили около 18 месяцев.

Выводы: Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором Фотосенс является высокотехнологичным, эффективным и перспективным методом лечения больных с некупированными метастатическими плевритами и может быть рекомендована для практического применения в специализированных онкологических учреждениях здравоохранения.

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ У БОЛЬНЫХ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

А. Б. Сагакянц, Н. Ю. Саманева, Л. Ю. Владимирова, О. Г. Шульгина, Е. П. Ульянова, И. А. Новикова, А. Э. Сто-рожакова, Т. А. Снежко, Е. А. Калабанова, Я. В. Светицкая, С. Н. Кабанов, И. С. Корнилова

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону
Эл. почта: prettyfairy19@rambler.ru

Цель: Биологические особенности циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) позволяют их использовать в качестве онкомаркеров, обладающих высоким прогностическим значением. Метод их количественной оценки на этапах лечения может быть использован для мониторинга ответа на лечение у больных, получающих системную химиотерапию (ХТ). Целью работы являлось оценка роли определения ЦОК в прогнозе эффективности лечения больных местно-распространенным HER-2-негативным раком молочной железы.

Материалы и методы: Обследовано 42 пациентки с местно-распространенным раком молочной железы, HER2-негативным подтипом опухоли, IIIA, IIIB, IIIC стадии, возрастом от 30 до 65 лет, имеющих соматический статус по шкале ECOG-WHO от 0 до 2 баллов (по шкале Карновского от 100% до 80%). Определение ЦОК осуществляли с использованием системы CellSearch Veridex, Johnson & Johnson (США), с учетом морфологических характеристик и экспрессии маркеров адгезии эпителиальных клеток EpCAM, CD45 и цитокератинов 8, 18, 19.

Результаты: До начала лечения ЦОК выявлены в 86% случаев исследования периферической крови (36 из 42 больных). У 6 пациенток (14%) ЦОК не были выявлены. По количеству выявленных ЦОК, больные распределялись следующим образом: 1 ЦОК — 14% случаев (6 больных); 2–3 ЦОК — в 33% случаев (14 пациенток); более 3 ЦОК — 38% случаев (16 больных). В 12% случаев (5 больных) число ЦОК превышало 10 клеток, причем у 1 пациентки число данных клеток достигало 64. После 2 курсов ПХТ ЦОК определялись в 50% случаев — у 21 пациентки. У остальных 21 больных — ЦОК не определялись. Из 21 ЦОК-положительных случаев наблюдалось следующее распределение по количеству обнаруженных клеток: 1 ЦОК выявлена у 4 больных (19% случаев); от 2 до 3 клеток выявлено у 9 пациенток (в 43%); более 3 ЦОК — в 38% обследованных (8 человек). Следует отметить, что у 10% больных (2 человека) число ЦОК оставалось выше 10 клеток — в периферической крови в этом случае определили 28 и 33 клетки данного фенотипа. После проведения 2 курсов ПХТ число пациенток с количеством ЦОК больше 1 снизилось на 36% (с 86% до лечения до 50% после терапии). В случае

увеличение количества ЦОК осуществляли смену режима полихимиотерапии.

Заключение: Таким образом, определение числа ЦОК позволяет осуществить оценку эффективности применяемой терапии и может рассматриваться в качестве специфического маркера для оценки проводимой ПХТ при данной форме онкологического заболевания.

ЧАСТОТА ДОСТИЖЕНИЯ ПОЛНОГО ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА И ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ РЭ, РП, HER2, Ki67 ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ СТАНДАРТНЫХ СХЕМ НАХТ

И. И. Важенина, О. С. Терёшин, И. В. Удовиченко, Д. Н. Булынский, Н. В. Мигранова, В. В. Самылов

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск

Эл. почта: grisha_inna@mail.ru

Цель: Оценить эффективность неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) в зависимости от молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы.

Материалы и методы: В исследовании мы использовали данные 43 первичных пациенток, которые проходили лечение в ГБУЗ ЧОКЦОиЯМ с 1 сентября 2018 года по 1 марта 2019 года. Возраст пациенток: 31–76 лет, медиана 55 лет. Стадия заболевания: cT2–4cN0–3M0. Лечение начиналось с НАХТ. Режимы химиотерапии назначены в соответствии с действующими рекомендациями RUSSCO: антрациклин-содержащие — у 11; таксаны — у 3; их комбинации — у 10; их комбинации с платиной — 2. При HER2 (+) проведена НАХТ с трастузумабом во всех 15 случаях. Гормонотерапия (ГТ) — у 7 пациенток. Второй этап — оперативное лечение. Мастэктомия выполнена у 41 пациентки (95,3%), органосохранная операция у 2 пациенток. 5 пациенток отказались сохранить грудь. У 2 пациенток, при клинически полной резорбции, маркировка первичной опухоли до начала лечения не проведена.

Результаты: Распределение по стадиям: IIIA — 5; IIIB — 18; IIIC — 11, IIA — 7; IIB — 2. По молекулярно-биологическому подтипу: люминальный А — 11; люминальный В HER2 (-) — 9; люминальный В HER2 (+) — 7; нелюминальный HER2 (+) — 8; тройной негативный — 8. По гистологическому типу: 100% случаев — инвазивная карцинома неспецифического типа. Полный патоморфологический ответ (pCR) отметили в 3 случаях: 2 — люминальный В HER2 (+), 1 — нелюминальный HER2 (+). Минимальная остаточная опухоль (RCB I) зарегистрирована в 6 случаях: 2 — тройной негативный тип, 2 — нелюминальный HER2 (+), 2 — люминальный В HER2 (+). При достаточном количестве материала (RCB II, III) повторяли ИГХ исследование по операционному материалу. В нашем исследовании молекулярно-биологический подтип после операции оценен у 34 пациенток. Приобретение РЭ зарегистрировали в 3 случаях, снижение

РЭ — в 5. Повышение РП — в 9 случаях, снижение — в 5. Появление HER2 (+) отметили у 1 пациентки. Повышение Ki67 от 5% до 25% от исходного уровня — в 7 случаях: люминальный А, люминальный В HER2 (-), тройной негативный — по 2 случая; нелюминальный HER2 (+) — 1. Снижение Ki67 — от -3% до -73% — 21 случай: люминальный В HER2 (-) — в 7 случаях; 6 — у люминального А; тройной негативный — 4; люминальный В HER2 (+) и нелюминальный HER2 (+) — по 2 случая. В нашем исследовании молекулярно-биологический тип приобрел характеристики другого в 3 случаях: люминальный В HER2 (-) стал люминальным В HER2 (+); нелюминальный HER2 (+) стал люминальным В HER2 (+); тройной негативный тип стал люминальным А. Никаких изменений в ИГХ-показателях не отметили у 5 пациенток: 3 — люминальный А; 1 — нелюминальный HER2 (+); тройной негативный — 1.

Заключение: В нашем исследовании полный патоморфологический ответ опухоли достигнут при наличии: HER2 (+); Ki-67 >20%; стадия заболевания IIA–IIB. В подгруппах люминального А и люминального В HER2 (-) pCR и RCB I не достигнуты. Повышение Ki67 в равных количествах отметили для люминального А, люминального В HER2 (-) и тройного негативного подтипов. Снижение уровня Ki67 после НАХТ преобладает для люминального В HER2 (-) и люминального А подтипов.

АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 20 ЛЕТ

И. В. Удовиченко¹, И. А. Аксенова¹, А. С. Доможирова², Е. В. Ратнер¹, О. С. Терешин¹, И. И. Важенина¹, Д. Н. Булынский¹, В. В. Самылов¹, Н. В. Мигранова¹

Место работы: 1. ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск; 2. ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

Эл. почта: udovichenko76@mail.ru

Цель: Анализ эпидемиологической ситуации рака молочной железы в Челябинской области за период 1997–2018 гг.

Материалы и методы: База данных Челябинского популяционного ракового регистра за 1997–2018 гг.

Результаты: За последние два десятилетия грубый показатель заболеваемости РМЖ в Челябинской области увеличился вдвое (1997 г. — 53,3 на 100 тыс. женского населения, в 2018 г. — 99,3). В структуре женской заболеваемости ЗНО и в 1997 году и в 2018 году занимал наибольший удельный вес (19,1% и 20,6% соответственно), что свидетельствует об актуальности исследуемой проблемы. Вместе с грубыми показателями заболеваемости РМЖ увеличивается и стандартизованный показатель (увеличение на 58%). В 1997 г. он составлял 36,3 на 100 тыс. женского населения, в 2018 г. — 57,0. Таким образом, увеличение данного показателя свидетельствует об увеличении количества случаев во всех возрастных группах, но особенно это выражено в возрастной

Рак молочной железы

группе 60–69 лет. Удельный вес I–II стадий постепенно увеличивается (с 55,5% до 68,0%), таким образом уменьшается доля пациенток с запущенными формами РМЖ. Значительно снизился процент больных с IV стадией, что можно объяснить увеличением числа профосмотров (маммографического скрининга). Удельный вес больных, выявленных активно, значительно вырос за последние 20 лет. В 1997 г. он составлял 20,2%, в 2003 г. — 25,9%; в 2007 г. — 27,2%; в 2014 г. — 50,7%, в 2018 — 55,6%. Очевидно, что маммографический скрининг способствует выявлению локализованных РМЖ в регионе. Доля больных выявленных с I–II стадией РМЖ при маммографическом скрининге значительно выше, чем во всей популяции. Несмотря на то, что грубые показатели смертности от РМЖ имеют незначительную тенденцию к росту (в 1997 году — 27,1, в 2018 г. — 31,9 на 100 тысяч населения), особо стоит отметить резкое увеличение коэффициента заболеваемость/смертность с 1,97 в 1997 году до 3,11 в 2018 году, что свидетельствует о нарастающем ежегодном приросте контингента пациенток с РМЖ.

Заключение: РМЖ во всех странах мира, в том числе и в РФ и ее регионах является актуальнейшей проблемой для системы здравоохранения. Особую роль на данный момент играет маммографический скрининг, который способствовал увеличению доли выявления РМЖ на ранних стадиях, что предопределяет большую выживаемость пациенток и увеличение контингента женщин с РМЖ, состоящих на учете у онколога.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О. И. Кит, Л. Ю. Л. Ю. Владимирова, Ю. С. Шатова, Е. Н. Колесников, А. Э. Сторожакова, А. В. Снежко, М. Н. Черняк, Т. А. Снежко, Н. Ю. Саманева, И. С. Корнилова, Я. В. Светицкая

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону
Эл. почта: tatyana_snezhko@mail.ru

Цель: Провести анализ непосредственных результатов лечения у пациенток с метастазами в печень рака молочной железы.

Материалы и методы: В ФГБУ РНИОИ МЗ РФ в 2015–2018 годах проведено открытое проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование с участием 60 пациенток, у которых был диагностирован метастатический рак молочной железы с поражением печени. Диагноз был подтвержден путем трепан-биопсии первичной опухоли и метастазов в печени, с проведением морфологического и иммуногистохимического исследований. По результатам комплексного обследования метастатические очаги в пече-

ни являлись нерезектабельными. Больные были разделены на 2 группы: 34 (основная) и 26 (контрольная). Комплексное лечение по поводу рака молочной железы с включением системной химиотерапии ранее было проведено 32 больным основной группы и 17 больным из группы контроля. Все больные первым этапом лечения получали системную химиотерапию с включением таксанов. Основной схемой лечения была монотерапия доцетакселом в режиме 75–100 мг/м² внутривенно капельно каждые 3 недели, ее получали 46 больных (76,6%). 2 больных (5,8%) в основной группе и 3 (11,5%) в контрольной получали терапию по схеме паклитаксел 175 мг/м² внутривенно капельно карбоплатин AUC 5–6 внутривенно капельно каждые 3 недели. 9 человек (15%) получали монотерапию паклитакселом. 14 больных (23,3%) имели гиперэкспрессию HER2/neu в опухоли, в связи с чем получали дополнительно к химиотерапии трастузумаб в режиме 6 мг/кг внутривенно капельно каждые 3 недели. В основной группе после проведения 6–12 курсов системной химиотерапии были выполнены 1–2 процедуры ТАХЭ (доксорубин 30 мг/м², 5-фторурацил 600 мг/м², 10 мл липиодола и 1–2 мл микросфер НераSphere диаметром 300–500 мкм). В группе контроля все пациентки получали только химиотерапию с использованием таксан-содержащих режимов, также от 6 до 12 курсов. Возраст больных составил от 32 до 66 лет, средний возраст пациенток основной группы — 49,4 года, группы контроля — 55 лет. Среди выявленных биологических подтипов рака молочной железы преобладал люминальный В HER2-негативный подтип. Первично-генерализованный рак молочной железы с нерезектабельными метастазами в печень диагностирован у 3 человек в основной группы и у 6 человек контрольной группы. Прогрессирование первичного процесса после ранее проведенной терапии отмечалось у большинства больных, в основной группе у 91,2% (31 человек), в контрольной у 76,9% (20 человек). Размеры метастатических очагов в печени варьировали от 2,7 см до 7,3 см, их среднее количество составило 7,5. Чаще отмечалось билобарное метастазирование. Также часто отмечалось сочетание вторичного поражения печени с метастазами в кости, внутригрудные лимфатические узлы, лёгкие и плевру.

Результаты: Всего в основной группе было выполнено 46 процедур ТАХЭ. Эмболизации подвергалось максимальное количество метастатических очагов, в обязательном порядке — прогрессирующие на фоне системной терапии очаги, при возможности — все наиболее крупные. Постэмболизационный синдром после выполнения ТАХЭ наблюдался в 60,86% случаев (после 28 процедур), купировался на фоне консервативной терапии в течение 2–7 суток, желтуха (паренхиматозная и/или механическая) не отмечалась. В основной группе удалось достичь контроля над очагами в печени у 94,1% больных против 80,6% больных в группе контроля, при этом выявлено достоверное отличие в достижении частичного ответа на лечение (44,1% и 15,3% соответственно, $p < 0,05$). Достигнутый ответ в печени сохранялся в течение 13,4 месяцев

в основной группе и 9,3 месяцев в контрольной (различия достоверны, $p < 0,05$). Полного ответа достигнуть не удалось ни в одном наблюдении. Медиана наблюдения за больными составила 17 месяцев. 3-летняя общая выживаемость составила для основной группы больных — 63,2%, для 2 группы — 43,8% ($p = 0,039$). Таким образом, у больных в группе применения системной химиотерапии в сочетании с ТАХЭ доксорубицином и 5-фторурацилом достигнуто достоверное улучшение общей выживаемости. **Заключение:** Полученные результаты связаны с лучшим непосредственным ответом на проводимое лечение очагов в печени за счет выполнения ТАХЭ, что позволило улучшить непосредственный эффект от лечения и увеличить его длительность. Таким образом, метод ТАХЭ может быть включен в протокол лечения пациентов с метастазами в рак молочной железы с частичным ответом/стабильным заболеванием после химиотерапии для консолидации полученного эффекта.

ТОЧНОСТЬ ДООПЕРАЦИОННОЙ ОЦЕНКИ ПОРАЖЕНИЯ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ УЛЬТРАЗВУКОВЫМИ МЕТОДАМИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В. В. Самылов, О. С. Терешин, Н. В. Мигранова, И. И. Важнина, Д. Н. Булынский, И. В. Удовиченко

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск

Эл. почта: vsamylov@gmail.com

Цель: Оценка точности ультразвуковой диагностики при определении местной распространенности рака молочной железы на дооперационном этапе у пациенток, подвергшихся хирургическому лечению.

Материалы и методы: Нами был проведен ретроспективный анализ по оценке чувствительности и специфичности ультразвуковой диагностики как метода определения местной распространенности у пациенток с раком молочной железы I–III C стадий, прооперированных в онкологическом отделении опухолей молочной железы ГБУЗ ЧОКЦО И ЯМ в 2017 г. Ультразвуковые исследования проводились как на базе ГБУЗ ЧОКЦО И ЯМ, так и на базе лечебных учреждений Челябинской области. В исследование были включены 480 женщин с I–III C стадиями рака молочной железы. Из выборки были исключены пациентки, прооперированные по поводу рецидивов рака молочной железы, а также пациентки с метастатическим раком. 75% ($n=360$) — пациентки у которых на дооперационном этапе критерий N по системе TNM был оценен верно, что подтвердилось при исследовании операционного материала патоморфологами, 21,25% ($n=102$) составили женщины, у которых по результатам хирургического лечения произошло изменение стадии в большую сторону за счет обнаружения метастатически измененных лимфоузлов. 3,5% ($n=17$) составили пациентки,

у которых по результатам патоморфологического исследования стадия заболевания была изменена в меньшую сторону. При оценке чувствительности из выборки были исключены пациентки с проведенной неоадьювантой химиотерапией либо гормонотерапией с учетом вероятности полного опухолевого патоморфоза в регионарных лимфоузлах по результатам предоперационного лечения. При анализе групп пациенток на обоих этапах были оценены также: биологический подтип опухоли, массивность метастатического поражения регионарных лимфоузлов, наличие либо отсутствие выявленных изменений регионарных лимфоузлов по данным УЗИ, интерпретированных как доброкачественные. Пациентки были разделены на подгруппы, исходя из молекулярно-биологического подтипа опухоли: люминальный A 39,6% ($n=190$), люминальный B (HER2 отрицательный) 31,5% ($n=151$), люминальный B (HER2 положительный) 11,7% ($n=56$), HER2 положительный (не люминальный) 7,9% ($n=38$), базальноподобный 9,3% ($n=45$).

Результаты: По результатам исследования чувствительность метода составила 77,9%, специфичность — 95,4%. Чувствительность для люминального A: 78,1%, люминального B: 69,6%, тройного негативного: 84,6%, Her2-мутированного нелюминального: 85,1%, Her2-мутированного люминального: 64,1%. Специфичность для люминального A: 95,7%, люминального B: 96,4%, тройного негативного: 97,8%, Her2-мутированного нелюминального: 100%, Her2-мутированного люминального: 98,5%. Критерий достоверности при этом не превысил показателя 1,94, за исключением исследования специфичности Her2-мутированного нелюминального подтипа (критерий достоверности 4,8), Her2-мутированного люминального (критерий достоверности 2,26).

Заключение: По результатам исследования чувствительность метода УЗИ при оценке поражения регионарных лимфоузлов составила 77,9%, специфичность — 95,4%. Наибольшую чувствительность УЗИ показало при тройном негативном и нелюминальном Her2-мутированном. Наименьшая чувствительность — при люминальном B раке и Her2-мутированном люминальном раке. Однако, разница в чувствительности недостоверна для всех молекулярно-биологических подтипах. Достоверно выше оказалась только разница в специфичности для HER2-мутированного рака. Таким образом можно оговорить о том, что чувствительность УЗИ как метода оценки местной распространенности рака молочной железы в рамках данного исследования не зависит от молекулярно-биологического типа опухоли, а специфичность оказалась достоверно выше у HER2-мутированного рака.

УЛУЧШЕНИЕ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ НОВЫХ ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ФОРМИРОВАНИЯ ГРУПП ОНКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА

А. Ф. Лазарев, В. Д. Петрова, С. А. Лазарев, В. А. Марчков,
В. П. Покорняк

Место работы: ФГБОУ ВО «Алтайский государственный меди-
цинский университет» Минздрава России, Барнаул

Эл. почта: evp59@bk.ru

Несмотря на широкое использование скринингов, новых методов диагностики, запущенность рака молочной железы сохраняется на высоких уровнях. Это связано с невысокой разрешающей способностью УЗИ и маммографии; дороговизной и малой доступностью МРТ и ПЭТ-КТ, организационными проблемами.

Цель: Улучшить раннюю диагностику рака молочной железы, благодаря применению новых цифровых технологий для формирования групп высокого онкологического риска.

Материалы и методы: Нами разработана автоматизированная Программа для определения индивидуальных факторов риска и установления персонального уровня риска развития РМЖ. В ее основе лежит «Метод целевой профилактики рака молочной железы по Лазареву» (патент № 2651131). Для реализации Программы было разработано Веб-приложение. Метод включает несколько этапов: составление индивидуальной карты рисков рака молочной железы (известно 32), формирование таблицы онкорисков с определением степени влияния каждого фактора (в баллах), их совокупного воздействия и затем по оригинальной формуле рассчитывается персонализированный уровень риска возникновения РМЖ. Всего уровней риска шесть: от нулевого (0%) до абсолютного (100%). Затем, на следующем этапе, в группе высокого риска (IV–V–VI уровни) проводится целевой углубленный поиск рака молочной железы с использованием новейших методов обследования (МРТ, ПЭТ-КТ). Всем пациентам выдают рекомендации по диспансеризации (периодичности определения онкориска и мероприятиям по его снижению). На основе полученных данных формируется Регистр пациентов по рискам РМЖ.

Результаты: Пилотное исследование по данной методике сформировало регистр предрака молочной железы из 145 пациенток, среди которых при углубленном обследовании, в динамике было выявлено 12 больных раком молочной железы (8,3%), все в I–II стадии. 1 случай был выявлен в фазе *in situ*.

Заключение: Использование современных цифровых технологий повышает качество формирования групп высокого риска развития рака молочной железы, позволяет повысить эффективность профилактических осмотров, снизить контингент пациенток на дорогостоящие исследования, выдать персонализированные рекомендации по профилактике РМЖ.

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ПРОГРАММА ФОРМИРОВАНИЯ ГРУПП ОНКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА

А. Ф. Лазарев

Место работы: КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический
диспансер», Барнаул

Эл. почта: evp59@bk.ru

В настоящее время формирование групп онкориска основано на обнаружении какого-либо одного или нескольких факторов, влияющих на развитие ЗНО: отягощенная наследственность, наличие раковой мутации, работа во вредных условиях труда, наличие вредных привычек (курение) и т.п. Но в тоже время практически невозможно найти человека с отсутствием таких факторов и наоборот, имеется множество примеров, когда пациент из «раковой семьи» или интенсивно курит, употребляет алкоголь, работает во вредных условиях, имеет различные хронические заболевания (хронический гастрит, колит, полипоз и другие, относящиеся к предраковым состояниям) вместе с тем, достигает преклонного возраста и не заболевает раком. Это препятствует формированию групп высокого онкориска только по наличию тех или иных признаков и точному определению пациентов, у которых действительно риск развития ЗН велик, и где необходимо обязательное проведение профилактических мероприятий. Нами предложена автоматизированная «Программа определения величины онкологического риска» у конкретного пациента, основанная на определении у него всего перечня известных факторов риска, совокупного их влияния на развитие того или иного ЗНО (а именно: рака легкого, желудка, толстой и ободочной кишки, почки, предстательной железы, молочной железы). Данная Программа позволяет определить лиц с высоким уровнем онкориска, сделать конкретные рекомендации таким пациентам по его снижению и предотвращению развития ЗН. В основе Программы лежит метод Персонализированной целевой профилактики ЗНО (патент № 2651131). Для реализации методики разработано функциональное Веб-приложение. Метод включает два этапа. На первом осуществляется отбор пациентов в группу риска путем: 1) составления Индивидуальной карты онкорисков; 2) формирования таблицы значимых из них, с определением степени влияния каждого фактора (в баллах) и их совокупного воздействия; 3) по оригинальной формуле рассчитывается персонализированный уровень риска ЗН. Всего уровней риска шесть — от нулевого (0%) до абсолютного (100%). На втором этапе в группе высокого риска, сформированной из пациентов с IV–VI уровнями риска, проводится углубленный поиск рака с использованием новейших методов обследования (МРТ, ПЭТ-КТ, МСКТ и др.). Всем пациентам выдают рекомендации по диспансеризации (периодичности определения уровня онкориска и мероприятиям по его снижению). На основе полученных данных формируется Регистр пациентов с высоким уровнем онкориска.

**РОЛЬ МАММОГРАФИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТИ
КАК СУРРОГАТНОГО МАРКЕРА РИСКА
РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ,
И ЕЁ НЕГАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ НА
ЭФФЕКТИВНОСТЬ СКРИНИНГА**

Н. А. Захарова

Место работы: БУ ВО «ХМАО Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск

Эл. почта: nataly.okb@googlemail.com

В течение трех последних десятилетий особый интерес представило изучение такого фактора риска развития рака молочной железы, как маммографическая плотность (рентгенологическая плотность ткани молочных желез — далее МП). На сегодняшний день, высокая МП является доказанным фактором, повышающим риск развития рака молочной железы в 4–6 раз. Особый интерес представляет то, что МП тесно связана и может изменяться под влиянием других факторов, таких как гормональный фон, масса тела, беременность и роды. Плотность ткани молочной железы легко визуализируется на маммограммах и представляет собой соотношение фиброзно-железистого и жирового компонентов. Существует несколько классификаций МП — Wolf, Boyd, BIRADS. Указанные классификации стали использоваться для визуальной оценки аналоговых снимков. Далее появились частично автоматизированные способы вычисления МП — Wolfe's expert outlining method и Cumulus, последний был отнесен к «золотому стандарту». В настоящее время используются программные обеспечения для обработки информации об изображении для последующего процентного расчета объемной МП — Quantra и Volpara. Достоинствами указанных методик является подсчет показателя для объемного органа в 3D, а также их полная автоматизированность, минимизирующая влияние человеческого фактора — необходимость личного участия врача при работе с изображением. Мета-анализ уже завершенных и опубликованных исследований показал, что явный подъем риска развития рака наблюдается при увеличении МП. Относительный риск развития заболевания у женщин с МП 75% (и выше) в 4–6 раз выше, чем у женщин с плотностью менее 5%. Другим важным выводом является то, что при высокой МП значительно увеличивается риск потери опухоли на снимке на фоне железисто-фиброзной ткани, то есть снижается эффективность скрининговой маммографии. Так, согласно исследованиям, интервальные раки молочной железы обнаруживаются в 18 раз чаще при высокой МП. Таким образом, данный показатель может быть учтен для персонализации программы скрининга (исследования DENSE и WISDOM). Так, для женщин с высокой МП может быть предложен томосинтез вместо маммографии, либо дополнительное ультразвуковое исследование (в том числе ABUS), либо MPT в дополнение к основному скрининговому методу. В плане совершенствования первичной профилактики рака молочной железы, также проводятся исследования (nested

case-control study по данным IBIS-1, nested case-control study по данным Women's Health Initiative trial), основная цель которых установить, снизит ли в будущем риск развития заболевания уменьшение МП, например, путем влияния на гормональный статус женщины (Тамоксифен, ЗГТ). МП официально включена в лицензированные программы для оценки индивидуального риска развития РМЖ — Breast Cancer Surveillance Consortium, Tyrer-Cuzick model.

■ Рак легкого**РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ
СТАНДАРТИЗИРОВАННОГО ПРОТОКОЛА
ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ
ВИДЕО-АССИСТИРОВАННЫХ
ЛОБЭКТОМИЙ ПРИ РАКЕ**

А. К. Качур¹, В. К. Лядов^{2,3}, Р. Т. Ядута¹, Ю. С. Есаков^{2,4}

Место работы: 1. Клиническая больница № 1 «МЕДСИ», Москва; 2. ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ», Москва; 3. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва; 4. ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва

Эл. почта: vlyadov@gmail.com

Цель: Практическое внедрение и оценка эффективности протокола ускоренного выздоровления (ПУВ) пациентов после видео-ассистированных лобэктомий при раке легкого.

Материалы и методы: В практику отделения хирургической онкологии ФГАУ «ЛРЦ» МЗ РФ с 2014 по 2017, отделения торакоабдоминальной онкологии Клинической больницы № 1 ГК «Медси» и торакальной хирургии ГКОБ № 1 ДЗМ внедрен протокол периоперационного ведения пациентов при выполнении видео-ассистированных лобэктомий, основанный на изучении исследований с высокой степенью доказательности. Предоперационный период: 1) Детальное информирование пациента и его родственников. 2) Оценка и при необходимости коррекция питательного статуса. 3) Мотивирование к отказу от курения. 4) Тщательная коррекция сопутствующей патологии. 5) Осмотр анестезиологом на догоспитальном этапе. 6) Госпитализация пациентов накануне вмешательства. 7) Подготовка к операции: душ вечером, профилактика тромбозомболических осложнений, отказ от длительного предоперационного голодания и механической подготовки кишечника, антибиотикопрофилактика вместо антибактериальной терапии. Интраоперационный период — анестезиологические аспекты ПУВ: 1) Отказ от рутинного применения центральных венозных катетеров. 2) Установка перидурального катетера только при высокой вероятности

Рак легкого

торакалотомии. 3) Мочевой катетер при ожидаемой длительности операции более 2 ч. 4) Ранняя, предпочтительно на операционном столе, экстубация. Хирургические аспекты ПУВ: 1) 3-портовая торакоскопия с извлечением препарата через отдельный субксифоидальный доступ. 2) Разделение бронхов сшивающими аппаратами, сосудов малого калибра клипсами. 3) Разделение междолевых борозд сшивающими аппаратами. 4) Один дренаж. Послеоперационные аспекты ПУВ: 1) Мультиmodalное обезболивание с минимальным использованием опиатов. 2) Активный двигательный режим со дня операции. 3) Обязательная дыхательная гимнастика. 4) Питание с вечера дня операции. 5) Раннее удаление плеврального дренажа. 6) При сбросе воздуха более 7 суток переход на амбулаторное дренирование плевральной полости клапаном Heimlich. 7) Выписка по достижении пациентом следующих критериев: отсутствие потребности в наркотических и парентеральных анальгетиках, первичное заживление раны, желание пациента.

Результаты: Изучены результаты лечения 79 пациентов, перенесших видео-ассистированные лобэктомии со стандартизированным объемом лимфодиссекции с 2014 по 2018 гг. Средняя длительность операции составила 175 мин (от 120 до 260 мин). Средний объем кровопотери составил 100 мл, при этом ни у одного пациента не превысил 250 мл. Осложнения выявлены у 13 пациентов (18,7%), в т.ч. у 8 пациентов развилось более 1 осложнения. Преимущественно отмечались осложнения степени II по классификации Dindo-Clavien — пневмонии, требующие назначения антибактериальной терапии. Лишь у одного пациента возникла необходимость в проведении продленной ИВЛ на фоне дыхательной недостаточности. Летальных исходов в течение 90 суток после операции не было. Средняя продолжительность послеоперационного койко-дня составила 5 ± 2 суток. **Заключение:** Стандартизированный протокол ускоренного выздоровления способствует снижению числа осложнений и, следовательно, продолжительности госпитализации после видео-ассистированных лобэктомий при раке легкого.

ПРЕДСКАЗАНИЕ ВРЕМЕНИ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ (ВБП) С ПОМОЩЬЮ ДИНАМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛЕВОЙ ДНК (ЦОДНК) У БОЛЬНЫХ EGFR МУТИРОВАННЫМ НМРЛ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ОСИМЕРТИНИБОМ

Ф. В. Моисеенко^{1,2}, М. Л. Степанова¹, А. С. Жабина¹,
В. В. Клименко¹, Н. А. Рысев¹, А. В. Мыслик¹, К. С. Козырева²,
К. В. Шелехова¹, А. А. Богданов¹, Н. М. Волков¹, В. М. Моисеенко¹

Место работы: 1. ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург; 2. ФГБУ

«НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Эл. почта: stepanova100992@mail.ru

Цель: При использовании ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) 1-го или 2-го поколений в первой линии лечения у больных EGFR-мутированным НМРЛ в среднем через 8–12 месяцев возникает резистентность. Наиболее частым (49–60%) механизмом является возникновение мутации T790M. Ее определение возможно за счет исследования цоДНК с вероятностью ложноотрицательного результата 23% и ткани опухоли с чувствительностью 88%. Назначение осимертиниба во второй линии позволяет увеличить не только частоту объективного ответа (ЧОО), но и время без прогрессирования (ВБП) относительно стандартной химиотерапии (ХТ).

Материалы и методы: В ретроспективном одноцентровом исследовании выполнена оценка связи ВБП и динамического изменения цоДНК. В работу были включены пациенты с метастатическим EGFR-ассоциированным НМРЛ, у которых при прогрессировании на фоне ИТК 1–2-го поколений выявлена мутация T790M. Больные получали терапию осимертинибом 80 мг/сут, ежедневно, до прогрессирования. До начала лечения, а затем каждые 2 месяца проводилось взятие цельной крови, для проведения качественной оценки цоДНК в динамике методом RT-PCR.

Результаты: С августа 2016 по декабрь 2018 г. в Санкт-Петербургском КнПЦСВМП(о) T790M-ассоциированное прогрессирование EGFR НМРЛ было выявлено у 22 пациентов. Из них 81,9% (18/22) женщины, 18,1% (4/22) мужчины. Средний возраст 61,2 года (50–75). 1/22 имел стаж курения более 30 лет, остальные никогда не курили. Молекулярно-генетический профиль у 16/22 (72,7%) представлен ex19del, 5/22 (22,7%) L858R, 1/22 (4,5%) — комбинацией редких мутаций G719S S768I. Медиана ВДП на фоне первой линией ИТК составила 22,7 (9,2–47,2) мес. Прогрессирования в 59,1% (13/22) характеризовалось появлением новых метастазов, 40,9% (9/22) — увеличением ранее выявленных очагов. Эффект терапии оценен у 20/22 пациентов. Частичный регресс и стабилизация заболевания зарегистрированы у 9/20 (45%) и 10/20 (50%) соответственно. Медиана ВДП — 16,7 мес. (ДИ 95%, 11,4–22,0). У 12/22 пациентов отмечено исчезновение цоДНК T790M через 2 мес. терапии осимертинибом. ВДП у пациентов с отсутствием мутации на втором месяце лечения составляет 18,9 мес. (ДИ 95%, 14,8–19,7) по сравнению с группой у которых определялась цоДНК 8,0 мес. (ДИ 95%, 4,2–11,8) ($p = 0,015$). Корреляционный анализ не выявил клинических факторов, ассоциированных с исчезновением цоДНК. **Заключение:** Исчезновение цоДНК в плазме через 2 месяца терапии осимертинибом позволяет выделить группу больных с большей длительностью ВБП и может рассматриваться как предиктивный маркер у больных с EGFR T790M с метастатическим НМРЛ.

Работа проведена при поддержке гранта RUSSCO/RakFond 2018–01-YS-ECI.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ОСИМЕРТИНИБУ У БОЛЬНЫХ Т790М-АССОЦИИРОВАННЫМ НМРЛ

М. Л. Степанова¹, Ф. В. Моисеенко^{1,2}, А. С. Жабина¹,
В. В. Клименко¹, Н. А. Рысев¹, А. В. Мыслик¹, К. С. Козырева²,
К. В. Шелехова¹, А. А. Богданов¹, Н. М. Волков¹, В. М. Моисе-
енко¹

Место работы: 1. ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Эл. почта: stepanova100992@mail.ru

Цель: Осимертиниб (Оси) — селективный ИТК третьего поколения, проникающий через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), который показал эффективность как во второй, так и в первой линиях лечения у больных НМРЛ с мутацией EGFR. При использовании Оси во второй линии у больных с Т790М-ассоциированным прогрессированием на фоне терапии более ранними ИТК, медиана ВБП составила 10,1 мес. Длительность лечения может значительно отличаться для каждого пациента. Изучение механизмов резистентности к ИТК 3-го поколения является предметом клинических исследований, среди наиболее частых вариантов устойчивости — появление gate-keeper-мутации С797S — в 7% случаев.

Материалы и методы: Мы исследовали резистентность к Оси у больных, получавших лечение в проспективном одноцентровом исследовании. Поиск мутации С797S производился с помощью оригинальной диагностической платформы на основе ПЦР в реальном времени на амплификаторе BioRad Real-Time CFX96. Праймеры и флуоресцентные зонды были синтезированы компанией Applied Biosystems. В работу были включены пациенты с прогрессированием на фоне терапии Оси. До начала лечения, а затем каждые 2 мес. до прогрессирования включительно проводился забор цельной крови, для проведения качественной оценки цодНК (ex19del, L858R, T790M, С797S).

Результаты: С августа 2016 по август 2019 в СПбКнПЦСВМП (о) прогрессирование заболевания на фоне Оси выявлено у 12/22 больных. Из них 66,7% (7/12) женщины, 33,3% (4/12) мужчины. Средний возраст 64,6 года (55–80). 1/12 курил более 30 лет. Молекулярно-генетический профиль у 58,3% (7/12) пациентов представлен ex19del, 33,3% (4/12) L858R, 8,4% (1/12) — комбинацией редких мутаций G719S S768I. Медиана ВБП на фоне Оси составила 9,6 мес. (0,7–18,4). Анализ цодНК был выполнен 11/12 больных: активирующая мутация выявлена во всех случаях, 1/12 зафиксирована мутация С796S (NGS), Т790М и С797S (cis/trans) не обнаружены. Гистологический материал взят у 4/12 пациентов, у 2 из которых выявлена трансформация опухоли в мелкоклеточный рак легкого.

Заключение: Исследование механизмов резистентности при прогрессировании на фоне терапии осимертинибом не выявило мутации EGFR С797S, что может быть связано с небольшим числом включенных в исследование пациентов. Работа проведена при поддержке гранта RUSSCO/RakFond 2018–01-YS-ECI.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВАТС ЛОБЭКТОМИИ С СИСТЕМАТИЧЕСКОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛИМФОДИССЕКЦИЕЙ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

А. В. Подобед

Место работы: ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», Минск

Эл. почта: a_podobed@icloud.com

Цель: Изучить непосредственные результаты ВАТС лобэктомии с систематической медиастинальной лимфодиссекцией в лечении немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ). **Материалы и методы:** Проведен ретроспективный анализ данных 83 пациентов с НКРЛ, которым выполнены ВАТС лобэктомии с систематической медиастинальной лимфодиссекцией — моноблочным удалением клетчатки и лимфатических узлов на стороне опухоли. Из унипортального доступа операция выполнена 44 (53%) пациентам, из трехпортального (традиционного) — 39 (47%). Анализировалось время оперативного вмешательства, интраоперационная кровопотеря, послеоперационные осложнения, необходимость в наркотических анальгетиках, длительность дренирования, нахождения в стационаре и системного приема обезболивающих препаратов в зависимости от типа доступа, сопутствующей патологии и состояния плевральной полости.

Результаты: Средний возраст пациентов 61,4±10,6 лет. Мужчин было 54 (65,1%), женщин 29 (34,9%). Средний размер удаляемой опухоли составил 23,3±10,8 мм. Спаечный процесс в плевральной полости отмечен у 25 (30,1%). Наиболее частыми гистологическими типами опухоли были аденокарцинома — у 56 (67,5%) и плоскоклеточный рак — у 16 (19,3%). У 22 (26,5%) N-статус не соответствовал предоперационному: поражение лимфатических узлов pN1 выявлено у 9 (10,8%), pN2–13 (15,7%). Распределение по стадиям было следующим: Ia — 42 (50,6%), Ib — 12 (14,5%), IIa — 1 (1,2%), IIb — 10 (12%), IIIa — 18 (21,7%). Средняя длительность операции составила 188,6±88,2 мин, интраоперационная кровопотеря 96,2±19,3 мл. Послеоперационные осложнения развились у 26 (31,3%) пациентов. Однако, как правило, это были осложнения I–II степени. 90-дневной летальности не было. Факторами риска послеоперационных осложнений явились ХОБЛ (p=0,044) и спаечный процесс в плевральной полости (p=0,026). При сравнении унипортального и традиционного доступов выявлено снижение количества осложнений до 20,5% против 48,6% (p=0,014), кровопотери 61,9±46,1 против 180,5±71,2 мл (p=0,03), необходимости

Опухоли желудочно-кишечного тракта

в наркотических анальгетиках ($p=0,015$) и длительности системного приема обезболивающих препаратов ($p=0,000$).

Заключение: Применение однопортового доступа способствует снижению болевого синдрома, интраоперационной кровопотери и осложнений у пациентов с НКЛРЛ. Систематическая медиастинальная лимфодиссекция должна выполняться даже при небольших опухолях, т.к. у 15,7% пациентов при послеоперационном гистологическом исследовании выявляются метастазы в лимфатических узлах средостения не определяемые при КТ и ПЭТ/КТ.

ПРИМЕНЕНИЕ АНАЛИЗА ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ МАРКЕРОВ РАКА ЛЕГКИХ

Э. М. Гашимова¹, А. З. Темердашев¹, В. А. Порханов², И. С. Поляков², Д. В. Перунов², А. А. Азарян¹, Е. В. Дмитриева¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», Краснодар; 2. Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. С. В. Очаповского, Краснодар

Эл. почта: perunov007@rambler.ru

Цель: В последние годы анализ выдыхаемого воздуха привлекает все большее внимание для целей медицинской диагностики и является перспективным подходом для выявления новых маркеров рака легких, так как диагностика в данном случае особенно затруднительна. С практической точки зрения анализ выдыхаемого воздуха удобен при массовых обследованиях в медицине, так как процедура анализа является простой, неинвазивной и экспрессной. Целью данной работы является идентификация маркеров рака легких среди летучих органических соединений из выдыхаемого воздуха методами газовой хроматографии с пламенно-ионизационным и масс-спектрометрическим детектированием.

Материалы и методы: Исследования выдыхаемого воздуха проводились с участием 2 групп добровольцев: 75 больных раком легких различных гистологических типов и 75 здоровых людей. Пробы выдыхаемого воздуха 6 пациентов отобраны до начала лечения, отбор остальных проб производился в течение курса химиотерапии. Диагноз всех пациентов был подтвержден биопсией. От всех добровольцев получено согласие на проведение исследований. В качестве объекта исследования использовали профиль летучих органических соединений. Для отбора проб выдыхаемого воздуха доброволец наполнял пробоотборный пакет объемом 5 л., после чего летучие органические соединения пробы концентрировали в сорбционных трубках, которые анализировали с применением методов газовой хроматографии. Исследованы профили летучих органических соединений из выдыхаемого воздуха больных и здоровых людей, проведена статистическая обработка данных, построена прогностическая модель с применением нейронных сетей.

Результаты: Статистически значимая корреляция в отношении заболевания наблюдалась в случае следующих летучих органических соединений: ацетонитрил, изопрен,

бутаналь, 2-бутанон, гексан, бензол, пентаналь, толуол. Данные соединения использовались в качестве переменных для построения прогностической модели, чувствительность и специфичность которой на обучающей выборке составили 98% и 88% соответственно, 90% и 90% — на контрольной выборке, в случае тестовой выборки удалось правильно классифицировать все наблюдения.

Заключение: Изучение изменений в содержаниях различных летучих органических соединений с последующей статистической обработкой данных, вероятнее всего, можно применять для предварительного неинвазивного скрининга. Однако, для повышения точности и надежности полученных результатов необходимо протестировать данный подход на большем количестве людей, что впоследствии позволит применять анализ выдыхаемого воздуха в клинической практике.

Исследования проводились в рамках выполнения проекта № 4.2612.2017/ПЧ Минобрнауки РФ и при финансовой поддержке РФФИ, проект № 18-33-20009 мол_а_вед, с использованием научного оборудования ЦКП «Эколого-аналитический центр» Кубанского госуниверситета, уникальный идентификатор RFMEFI59317X0008.

■ Опухоли желудочно-кишечного тракта

САРКОПЕНИЯ — ВЕДУЩИЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ХИРУРГИИ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

В. К. Лядов^{1,2}, В. Г. Полушкин³

Место работы: 1. ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ», Москва; 2. ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; 3. ООО «МЦВЛ», Москва

Эл. почта: vlyadov@gmail.com

Цель: Изучить предикторную роль саркопении, или истощения скелетной мускулатуры, в контексте хирургического лечения пациентов раком ободочной кишки.

Материалы и методы: Изучены результаты лечения пациентов, оперированных по поводу рака ободочной кишки в отделении хирургической онкологии ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России с 2009 по 2015 гг. Проведено 347 резекций ободочной кишки: 96 — у пациентов в возрасте 75 лет и старше (28%), 164 — у больных в возрасте от 60 до 74 лет (47%) и 87 — у более молодых пациентов (25%). В многофакторный анализ включены такие факторы, как пол, возраст, индекс массы тела, наличие саркопении, наличие саркопенического ожирения, балл по шкале NRS2002, баллы коморбидности Чарлсон, сумма баллов и индекс CIRS, показатели ASA и ECOG, лапароскопический оперативный доступ, опыт хирурга, про-

должительность операции, объем кровопотери, использование протокола ускоренного выздоровления. Изучали влияние данных факторов на госпитальную летальность, наличие осложнений по классификации Dindo-Clavien, послеоперационный койкодень. Наличие саркопении оценивали по площади скелетной мускулатуры на аксиальном срезе нативной фазы КТ исследования на уровне L3-позвонка (L3). Измерение проводили с использованием программы Slice-O-Matic 4.3, версия 10. Диапазон единиц Хаунсфильда (HU) для скелетных мышц от 150 до -29 HU. На основании полученных данных проведён линейный автоматизированный регрессионный анализ коэффициентов по значимости в отношении всех показателей, для которых получены достоверно значимые данные и ковариаты. Полученные значения скорректированы с учётом разностей предсказанных и индивидуальных значений с исключением статистических выбросов. Оставленные значения отфильтрованы по уровню значимости выше 0,05 и редуцированы до двух с приоритетом возрастного показателя для формирования балльной модели рисков. После этого Q-критерием Диксона были исключены выбросы и сформированы скорректированные средние значения, которые были использованы в качестве реперных точек.

Результаты: Была сформирована трехфакторная предикторная шкала, позволяющая на дооперационном этапе прогнозировать вероятность развития тяжёлых осложнений (степени III-V по Clavien-Dindo) у пациентов раком ободочной кишки на основании наличия или отсутствия у пациента саркопении, пола и возрастного коэффициента (0 — <40 лет, далее по 1 баллу на каждую последующую декаду жизни). Предложенная модель позволяет прогнозировать риск развития послеоперационных тяжелых осложнений в диапазоне от <5% до >45% у мужчин, от <5% до >33% у женщин.

Заключение: Наличие саркопении наряду с мужским полом и увеличением возраста является ведущим предиктором развития тяжелых осложнений при резекциях ободочной кишки по поводу рака. Диагностика саркопении может служить одним из критериев включения в программы реабилитации у пациентов с высоким риском развития осложнений.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ДИСSEМИНИРОВАННЫМИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

О. Б. Абу-Хайдар

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Эл. почта: abouhaidar@yandex.ru

Цель: Выделить категории больных диссеминованными ГИСО, которым показано выполнение циторедуктивной

операции на фоне таргетной терапии на основании обзора литературы и собственного материала.

Материалы и методы: В группу диссеминованные ГИСО принято включать больных, у которых исходно зафиксирована клиничко-рентгенологическая картина множественных опухолевых новообразований (первично диссеминованные ГИСО), и больных, у которых возникло прогрессирование болезни после хирургического лечения локализованной ГИСО. Кроме того, в эту группу включены пациенты с местно-распространенными первично не резектабельными ГИСО, у которых на фоне терапии иматинибом возникли метастазы. Выживаемость больных диссеминованными ГИСО не зависит от варианта развития диссеминации, что позволяет объединить всех больных в одну группу.

Результаты (на основании анализа зарубежной литературы и собственных данных, а так же рекомендаций NCCN и ESMO): Комбинированное лечение улучшает показатели выживаемости больных диссеминованными ГИСО по сравнению с исключительно лекарственным лечением у больных с положительным ответом на ТКИ. Отдаленные результаты хирургического лечения зависят от эффекта таргетной терапии на момент выполнения операции. Наилучший показатель общей 5-летней выживаемости отмечен при выполнении циторедуктивной операции на фоне отсутствия прогрессирования (медиана выживаемости без прогрессирования по разным данным достигает 30 месяцев, 5-летняя послеоперационная общая выживаемость 71%, общая выживаемость достигает 144 мес. Циторедуктивная операция на фоне очагового прогрессирования оправдана. При диффузном прогрессировании на фоне терапии иматинибом показания к хирургическому лечению должны быть ограниченными, так как операция не улучшает показатели выживаемости по сравнению с исключительно таргетной терапией. У данной категории пациентов показана терапия сунитинибом.

Заключение: Современные исследования показывают, что лечение всех больных диссеминованным ГИСО должно начинаться с таргетной терапии иматинибом. У больных с положительным эффектом после таргетной терапии, приводящей к возможности выполнения операции R0/R1, показано хирургическое лечение (в интервале 6–8 месяцев с момента начала таргетной терапии, т.е. на фоне максимального эффекта). В случае, если по данным комплексного обследования R0 вмешательство невыполнимо, терапия иматинибом должна быть продолжена до прогрессирования болезни. В дальнейшем у больных с очаговым прогрессированием показана циторедуктивная операция с обязательным удалением прогрессирующих очагов. При диффузном прогрессировании показана альтернативная таргетная терапия.

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ПАПИЛЭКТОМИЯ ПРИ НЕИНВАЗИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ БДС

В. А. Романов, А. А. Шестаков

Место работы: ФГБУ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий» ФМБА России, Москва

Эл. почта: dr.v.romanov@yandex.ru

Цель: Изучить возможность и безопасность клинического применения эндоскопической папилэктомии при доброкачественных и неинвазивных злокачественных новообразованиях БДС.

Материалы и методы: С 2001 по 2018 годы нами проведено эндоскопическое локальное удаление большого дуоденального соска у 11 больных с диагнозом: доброкачественная аденома — у 4 больных, дисплазия тяжелой степени — у 3, тяжелая дисплазия с элементами малигнизации — у 4 больных. Мужчин — 7, женщин — 4, возраст больных — от 50 до 75 лет. Размеры образований колебались от 1,5 до 6 см.

Результаты: Во всех случаях техника применялась по типу петлевой эндомукозальной резекции. У 6 пациентов из 11 проводилось стентирование холедоха и вирсунгова протока. Стенты устанавливались с целью сохранить проходимость трубчатых структур после рубцевания, а также для предотвращения поздних кровотечений, так как спонтанное истечение желчи и панкреатического сока растворяют микротромбы операционной раны. Осложнение в виде профузного кровотечения наблюдалось у 2 больных и было остановлено инъекцией сосудосуживающих средств с клипированием кровоточащих сосудов. Отдаленные результаты прослежены у 9 больных в течение 5 лет. Признаков рецидива не установлено. Наблюдалось выделение желчи и панкреатического сока.

Заключение: Эндоскопическая папилэктомия весьма эффективна при поверхностных поражениях БДС. Эндоскопическая папилэктопия с целью определения глубины прорастания опухоли, является обязательной и служит залогом успеха. Использование современных электрохирургических приборов фирмы ERBE с опцией ENDO CUT снижают риск перфорации и кровотечения.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

А. З. Исянгулова^{1,2}, Р. Ш. Хасанов^{1,3}, Р. Ф. Еникеев²

Место работы: 1. Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань; 2. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ, г. Казань; 3. Приволжский филиал «НМИЦ Онкологии им Н. Н. Блохина» Минздрава России, Казань

Эл. почта: a.isyangulova@rambler.ru

За последние четыре десятилетия заболеваемость нейроэндокринными опухолями (НЭО) увеличилась в несколько раз. Ограниченный выбор методов лечения, ши-

рокая клиническая вариабельность синдромов объясняет возросший интерес к НЭО.

Цель: Проведение анализа заболеваемости пациентов с нейроэндокринными опухолями (НЭО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в зависимости от степени злокачественности.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ 11728 пациентов с диагнозом опухоли ЖКТ, поджелудочной железы и печени, получавших лечение в ГАУЗ РКОД МЗ РТ в период с 2011 по 2018 гг. Из них 218 пациентов — с диагнозом НЭО ЖКТ, что составляет 1,85% из общего числа опухолей данных локализаций. У женщин диагноз НЭО выставлялся чаще (56%). Средний возраст пациентов — 57 (± 1) лет (от 24 до 82 лет).

Результаты: В структуре заболеваемости НЭО чаще встречались поджелудочной железы (28,9%), желудка (22,9%) и толстой кишки (22%), реже встречались НЭО тонкой и подвздошной кишки (15,6%), печени (7,8%) и аппендикса (2,8%). На момент установки диагноза 44,5% пациентов имели IV стадию заболевания независимо от локализации и степени дифференцировки, 33,8% — I стадию, 15% — II стадию, 6,7% — III стадию. Высокодифференцированные опухоли G1 встречались в половине случаев при всех локализациях НЭО (54%). Низкая степень дифференцировки G3 встречалась у каждого 4 пациента (23%). У 17% пациентов — G2 и 6% — Gx. В группе с G1 1-летняя выживаемость достигла 97%, 3-летняя — 75%, 5-летняя — 57%. У пациентов с G2 1-летняя выживаемость составила 89%, 3-летняя — 54%, 5-летняя выживаемость не достигнута. В группе с G3 средняя продолжительность составила 5,1 месяцев. В тонкой кишке высокая степень дифференцировки G1 встречалась у 70% пациентов. 1-летняя выживаемость у пациентов с НЭО тонкой кишки составила 92,8%, 3-летняя выживаемость — 80%, 5-летняя — 50% независимо от степени дифференцировки опухоли.

Заключение: НЭО являются редкими опухолями, которые в половине случаев диагностируются лишь на распространенной метастатической стадии, что связано с частым бессимптомным и индолентным течением. 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. Более благоприятным течением обладает НЭО тонкой кишки, где G1 встречается в 70% случаев.

КЛЕТОЧНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. В. Прохоров

Место работы: *Белорусский государственный медицинский университет, Минск*

Эл. почта: *getur@tut.by*

Цель: Оценить первичные результаты комплексного лечения больных раком поджелудочной железы с применением клеточной иммунотерапии.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ историй болезни 26 пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы, которым в 2017–2018 г. в Минском городском клиническом онкологическом диспансере проводилось комплексное лечение с применением клеточной иммунотерапии. Среди пациентов было 15 женщин и 11 мужчин. Средний возраст составил $61,9 \pm 8,6$ (36–74) лет. Химиотерапия с применением гемцитабина, капецитабина, оксалиплатина (1–18 курсов) была проведена 21 пациенту, одновременно с применением аутологичных дендритных клеток, праймированных лизатом опухолей и короткоцепочечными пептидами антигенов MUC-1 и WT-1. Контроль эффективности комплексного лечения проводился на основе определения количества циркулирующих опухолевых клеток в 1 мл крови. Прогностически благоприятным в отношении эффективности лечения считали отсутствие циркулирующих опухолевых клеток в периферической крови или их содержание менее 1 кл./мл. В программу мониторинга включались УЗИ ОБП, КТА, определение онкомаркеров СА 19–9 и РЭА. Период наблюдения за пациентами составил 1–2 года.

Результаты: Первичная опухоль локализовалась в головке поджелудочной железы у 18 (69,2%) пациентов, в области тела — у 4, в области хвоста — у 4 (15,4%) пациентов. Первичная опухоль соответствовала категории Т3 у 17 (65,4%) пациентов, Т4 — у 2 (7,7%), Т2 — у 5 (19,2%), Т1 — у 2 (7,7%). Метастазы в лимфоузлы были выявлены у 12 (46,2%) пациентов, отдаленные метастазы в печень — у 4 (15,4%). Хирургическое лечение в объеме панкреатодуоденальной резекции ($n=14$), дистальной резекции ($n=5$) и панкреатэктомии ($n=1$) выполнено 20, симптоматические и диагностические операции — 6 пациентам. У 1 пациента произведена синхронная резекция печени. Химиотерапия с применением гемцитабина, оксалиплатина (1–18 курсов) была проведена 17 пациентам. Всем пациентам проведена клеточная иммунотерапия с применением дендритных клеток (1–13 курсов по 5 инъекций на курс лечения). Клинически значимых побочных реакций и осложнений на фоне применения дендритных клеток выявлено не было. Из радикально оперированных пациентов у 17 в период от 1,5–2 года наблюдалось бессобытийное течение с уровнем циркулирующих опухолевых клеток в крови от 0 до 5 кл./мл. При этом определяемые онкомаркеры оставались в пределах нормы. Одногодичная летальность составила 11,1%.

Заключение: Клеточная иммунотерапия с применением аутологичных дендритных клеток является перспективным методом в комплексном лечении больных раком поджелудочной железы. Дальнейшие исследования необходимы для оценки эффективности и проведения статистического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. В. Прохоров, Г. Е. Тур, М. Н. Шепетько, С. В. Смянович, А. В. Вазюро

Место работы: *Белорусский государственный медицинский университет, Минск*

Эл. почта: *getur@tut.by*

Цель: изучить результаты химиолучевого лечения больных нерезектабельным раком поджелудочной железы.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ историй болезни 202 пациентов, которым в период 2008–2017 г. в Минском городском клиническом онкологическом диспансере было проведено химиолучевое лечение по поводу нерезектабельного рака поджелудочной железы. Среди пациентов было 86 женщин (42,6%) и 116 мужчин. Средний возраст составил $65,6 \pm 10,6$ (37–83) лет.

Результаты: По классификации TNM первичная опухоль соответствовала категории Т4 у 82 (40,6%) пациентов, Т3 — у 120 (59,4%). Метастазы в лимфоузлах были выявлены у 109 (54%) больных. Отдаленные метастазы в печени, парааортальных лимфоузлах, на париетальной и висцеральной брюшине были выявлены у 139 (68,8%) пациентов. Цитологическая верификация диагноза после пункционно-аспирационной биопсии была получена у 64 (31,7%) пациентов, гистологическая — у 138 (68,3%). Симптоматические и паллиативные операции в виде билиодигестивных анастомозов, гастроэнтеростомии произведены 105 (52%) пациентам. Химиотерапия, 2–18 курсов, с применением гемцитабина, оксалиплатина, капецитабина, этопозиды была проведена 170 (83,2%) пациентам, химиолучевое лечение, при отсутствии отдаленных метастазов, — 32 (15,8%) пациентам. Дистанционная лучевая терапия была проведена в дозе 60 Гр, разовая доза составляла 2 Гр. Одногодичная летальность составила 83,7%, медиана выживаемости — 247 дней, трехлетняя выживаемость — 2%, пятилетней выживаемости не было.

Заключение: В исследуемой группе пациентов метастазы в лимфоузлах были выявлены у 54%, отдаленные метастазы — у 68,8% пациентов. Одногодичная летальность составила 83,7%, медиана выживаемости — 247 дней, трехлетняя выживаемость — 2%. Результаты химиотерапии как самостоятельного метода лечения, либо в комбинации с лучевой терапией при нерезектабельном раке поджелудочной железы не выглядят убедительными. Целесообразность проведения лечения, по нашему мнению, должна быть определена персонально для каждого пациента (персонификация).

ЛЕЧЕБНАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАННЕМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

В. А. Романов, А. В. Решетников, А. А. Шестаков

Место работы: ФГБУ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий» ФМБА России, Москва

Эл. почта: dr.v.romanov@yandex.ru

Цель: Показать возможности ФДТ при раке желудка и рекомендовать этот метод для клинического применения.

Материалы и методы: Фотодинамическая терапия (ФДТ) при раннем раке желудка с 2002 по 2019 годы применена нами у 67 больных. Мужчин было 47 (71%), женщин — 20 (29%). Средний возраст 70 лет. Показаниями для ФДТ послужили высокий риск операции у 50 (74,6%) больных и отказ от оперативного лечения у 17 (25,4%). Размеры опухоли колебались от 5 мм до 6 см в диаметре. 42 больным (76%) с поверхностными типами раннего рака (IIb, IIc) ФДТ проведена в качестве монотерапии. При экзофитных формах (тип I, тип IIa) у 13 больных ФДТ сочетали с эндомукозальной резекцией и диссекцией подслизистого слоя. Всего проведено 250 курсов ФДТ (от 1 до 5 у одного больного). Лечение проводили в стационаре. В качестве фотосенсибилизатора использовали «Бремахлорин», производимый в Нидерландах из субстанции «Радахлорин».

Результаты: Терапевтический эффект ФДТ имел место в 100% случаев. Полная резорбция (ПР) отмечена у 23 больных (34%), частичная резорбция (ЧР) — у 44 (46%). Исхода «без эффекта» и прогрессирования процесса не наблюдали. Больным с ЧР проводили повторные курсы ФДТ: 3 и более курсов в год до отрицательных результатов биопсии. В результате повторных курсов ФДТ в течение года ЧР переходила в ПР и процент излечений увеличился до 82%. Обследование больных проводили в течение первого года через каждые 3 месяца с взятием биопсии, а в последующем через каждые 6 месяцев. Сроки наблюдения составляли от 1 года до 12 лет. Рецидивы были диагностированы у 12 больных (21,8%) в сроки от 1 до 9 лет. У 9 больных с успехом применили повторные курсы ФДТ. 3 больных с рецидивами, при наличии низкодифференцированного рака, перед ФДТ были подвергнуты гипероксигенации в барокамере.

Заключение: ФДТ является эффективным методом лечения больных раком желудка на ранних стадиях заболевания независимо от возраста. При местно-распространенных опухолях за пределы слизистой оболочки желудка возможно применение данного метода с целью стабилизации опухолевого процесса в комплексе с другими противоопухолевыми средствами. При низкодифференцированных образованиях, в связи с недостатком тканевого кислорода и предотвращением рецидивов, показана предварительная оксигенация в барокамере. ФДТ является безопасным методом лечения, к важным достоинствам которого можно отнести возможность с успехом проведения повторных сеансов.

МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ РАКА ПИЩЕВОДА

У. Б. Урмонов, А. Ю. Добродеев, С. Г. Афанасьев

Место работы: Научно-исследовательский институт онкологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск

Эл. почта: UrmonovUB@oncology.tomsk.ru

Цель: Изучить результаты комбинированного лечения рака пищевода (РП) с использованием предоперационной химио- и химиолучевой терапии.

Материалы и методы: В проспективное исследование было включено 64 больных с морфологически верифицированным РП II–III стадии, которые были разделены на 3 группы: 1 группа — предоперационная химиотерапия по схеме гемцитабин/цисплатин и радикальная операция (n=22); 2 группа — предоперационная химиотерапия по схеме гемцитабин/цисплатин и лучевая терапия по 2 Гр в день до СОД 40–44 Гр, радикальная операция (n=22); 3 группа (контроль) — только хирургическое лечение (n=20). По морфологическому строению преобладал плоскоклеточный рак — 58 (90,6%), реже встречалась аденокарцинома — 6 (9,4%). Распространенность опухолевого процесса: II стадия — 35 (54,7%) и III стадия — 29 (45,3%).

Результаты: Непосредственная общая эффективность предоперационного лечения в 1 и 2 группах составила 50,0% и 59,1% соответственно. Переносимость химио- и химиолучевой терапии была удовлетворительной. Хирургическое лечение (RO) проведено у всех больных — выполнялась расширенная субтотальная резекция пищевода с 2-зональной (2F) лимфодиссекцией из комбинированного лапаротомного и правостороннего торакотомного доступа с одномоментной эзофагопластикой. Наиболее часто использовался широкий желудочный стебель (операция типа Льюиса) — 66,7%, значительно реже изоперистальтическая пластика проводилась левой половиной толстой кишки — 23,3% или тонкой кишкой — 10%. Послеоперационные осложнения в 1 группе развились у 4 (22,2%) больных, во 2 группе — у 5 больных (22,7%) и в группе контроля — у 5 (25%) больных. Наиболее грозными осложнениями являлись недостаточность внутригрудного анастомоза или нарушения трофики интра-торакальных трансплантатов с последующим частичным и/или тотальным некрозом, что в 8,3% случаях привело к развитию эмпиемы плевры на стороне поражения. Послеоперационная летальность: в 1 группе — 2 (9,0%) больных, во 2 группе — 2 (9,0%) и в группе контроля — 1 (5%). Значимых различий в группах с предоперационным лечением и в контрольной группе зафиксировано не было (p>0,05). В группах с предоперационной химио- и химиолучевой терапией местных рецидивов не отмечено, а количество отдаленных метастазов было достоверно снижено — 12,5% и 5% соответственно относительно только хирургического лечения: рецидивы — 15,8% и гематогенные метастазы — 36,8% (p<0,05). Общая 2-летняя выживаемость в 1 и 2 группах составила 85,7% и 95% со-

ответственно, что достоверно выше относительно группы контроля — 55,0% ($p < 0,05$).

Заключение: Предоперационная химио- и химиолучевая терапия при отсутствии серьезных негативных побочных реакций демонстрирует высокую непосредственную эффективность, не оказывая при этом существенного влияния на течение послеоперационного периода и летальность. Мультимодальное лечение рака пищевода II–III стадии с использованием предоперационной химио- и химиолучевой терапии обеспечивает надежный локорегионарный контроль, снижает количество отдаленных метастазов и позволяет улучшить выживаемость больных.

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

*М. Д. Ханевич, П. Н. Ромащенко, Г. Н. Хрыков, А. В. Хазов,
Н. Н. Бурлов, Т. А. Архипченко*

Место работы: СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург; ФГБВОУ ВО МО РФ Военно-Медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Эл. почта: khirurg@bk.ru

Цель: Оценить диагностическую эффективность определения С-реактивного белка в выявлении ранних послеоперационных осложнений у больных колоректальным раком.

Материалы и методы: В проспективное двухцентровое обсервационное исследование было включено 96 пациентов. Пациенты были разделены на 2 группы: «без осложнений» ($n=76$) и «с осложнениями» ($n=20$). Критериями исключения являлись: проведенная неоадьювантная химиотерапия, наличие очагов хирургической инфекции на момент поступления. Объем исследования каждого больного включал в себя общеклинические и специальные методики, согласно клиническим рекомендациям RUSSCO. В обеих группах проводился сравнительный анализ уровня С-реактивного белка до операции, на 2-е, 4-е, 6-е и 7-е сутки после операции. В качестве статистических показателей использовалась медиана, как оптимальный показатель при ненормальном распределении полученных данных. Для характеристики хирургических осложнений после операции использована классификация Clavien-Dindo. Статистически оценивались среднее значение, стандартное отклонение, ошибка среднего, медиана, квартили 25 и 75, график Box-plot, Рос-кривая, площадь под ROC-кривой (AUC), отношения шансов, 95% доверительный интервал. Нормальность распределения полученных данных проверялось критерием Шапиро-Уилка. Для оценки данных, имеющих нормальное распределение, применялся точный критерий Фишера, а для данных, имеющих ненормальное распределение, U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок. Достоверным считался уровень значимости p менее 0,05.

Результаты: Достоверных различий в группах по гендерному соотношению, возрасту, индексу коморбидности Charlson, стадиям опухолевого процесса, статусу по классификации ASA, типам и методикам проведения хирургических вмешательств не получено. В обеих группах преобладали пациенты женского пола (более 50%), большинство пациентов пожилого и старческого возрастов (старше 60 лет), в 70% случаев диагностировано поражение ободочной кишки, большая часть пациентов с высокой и крайне высокой степенью операционно-анестезиологического риска. Большинство пациентов (80%) имели индекс коморбидности Charlson больше 6-ти баллов. По классификации Clavien-Dindo большинство послеоперационных осложнений относились к I–II степени (более 80%). Стандартным лабораторным методом диагностики осложнений является уровень лейкоцитов до операции и в послеоперационном периоде (на 1-е, 3-е и 5-е сутки после операции). Установлено, что уровень лейкоцитов не превышал верхнюю границу нормальных значений на всем протяжении послеоперационного наблюдения, что подтверждалось незначимыми различиями при подсчете p -уровня значимости. Однако, по полученным данным p -уровня ($p=0,020$) отмечается статистически значимое изменение концентрации лейкоцитов на 5-е послеоперационные сутки в группе «с осложнениями», при этом уровень лейкоцитов оставался в пределах нормальных значений ($8,6 \times 10^9/\text{л}$). По анализу клинических данных (температура тела, ранняя мобилизация) в послеоперационном периоде обе группы сопоставимы, все показатели также находились в пределах референсных значений. В то же время, в группе «с осложнениями» на всем протяжении послеоперационного течения был значительно повышен уровень С-реактивного белка. Высокий уровень СРБ сохранялся с 4-е по 6-е сутки послеоперационного периода. Доказано, что значение СРБ на 4-е и 6-е п/о сутки (102,22 и 88,09 мг/л) в группе с осложнениями являлось статистически значимым ($p=0,037$ и $p=0,003$). С учетом полученных результатов, для значений СРБ на 4-е и 6-е послеоперационные сутки выполнен ROC-анализ. Результаты ROC-анализа подтверждают результаты теста Манна-Уитни: значимые различия только для 4-х ($p=0,037$) и 6-х послеоперационных суток ($p=0,003$). На основе ROC-кривых рассчитаны точки отсечения СРБ для 4-х и 6-х п/о суток, также подсчитаны отношения шансов развития осложнений с 95% ДИ. Установлено, что значение уровня СРБ на 4-е п/о сутки более 66 мг/л увеличивает риск развития осложнений в 4 раза, на 6-е п/о сутки более 42 мг/л — в 7 раз. Проведенный анализ показал, что использование только уровня лейкоцитов в совокупности с клиническими данными в качестве критерия нормального течения послеоперационного периода может приводить к диагностическим ошибкам.

Заключение: Согласно полученным результатам наиболее значимыми являются значения уровня СРБ на 4-е и 6-е п/о сутки. Также важно определять концентрацию СРБ за сутки до операции, чтобы на основе базового уровня удостовериться в росте уровня белка в послеоперационном периоде. Помимо этого, не стоит исключать оценку уровня

Опухоли желудочно-кишечного тракта

СРБ на 2-е п/о сутки, так как по литературным источникам данный результат является максимальным значением в послеоперационном периоде, что подтвердилось в нашем исследовании. Значение на 2-е, 4-е и 6-е сутки после операции будет основополагающим для оценки динамики снижения уровня СРБ. Доказано, что повышение уровня СРБ предшествует клиническим проявлениям, что в свою очередь помогает избежать увеличения тяжести осложнений и необходимости повторной госпитализации при ведении пациентов по программе ускоренного выздоровления.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МИНЗДРАВА РФ ПО ЛЕЧЕНИЮ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: ОПЫТ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

А. В. Хазов, М. Х. Фридман

Место работы: СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

Эл. почта: khirurg@bk.ru

Цель: Обоснование предложений по дополнению клинических рекомендаций Минздрава РФ.

Материалы и методы: В исследовании проанализированы особенности диагностики и лечения 1000 первичных пациентов с колоректальным раком, проходивших все этапы диагностики и лечения на базе СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». Изучено соотношение осложнённых и неосложнённых форм колоректального рака. Проведена детальная оценка сроков обследования и особенностей лечения больных колоректальным раком в условиях городского бюджетного учреждения здравоохранения, являющегося одним из ключевых звеньев онкослужбы Санкт-Петербурга.

Результаты: Подавляющее число пациентов составили лица пожилого и старческого возраста (старше 60-ти лет) — 726 (72,6%) человек. В гендерном соотношении преобладали пациенты женского пола — 549 (54,9%). Рак ободочной кишки был в 553 (55,3%) случаях, у остальных 447 (44,7%) пациентов диагностирован рак прямой кишки. Количество осложнённых форм колоректального рака превысило 85%. В частности, у 361 (36,1%) пациента имелись явления токсико-анемического синдрома различных степеней. У 452 (45,2%) больных течение опухолевого процесса на этапе плановой диагностики осложнялось наличием различных степеней нарушения кишечной проходимости. Ещё у 69 (6,9%) имелось сочетание токсико-анемического синдрома и синдрома нарушения кишечной проходимости. Сроки проведения диагностических мероприятий составляли от 4 до 36 календарных дней. В соответствии с существующим порядком оказания помощи по профилю «онкология», а также с учетом особенностей взаимодействия со страховыми компаниями подавляющее большинство необходимых диагностических процедур и манипуляций выполнялось пациентам амбулаторно.

Заключение: Осложнённые формы колоректального рака являются крайне распространёнными и при этом наиболее сложными с точки зрения организационных и клинических аспектов лечения. Существующие клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ не содержат классификаций и рекомендаций по диагностике и лечению больных осложнёнными формами колоректального рака. На основании проделанной работы сформулированы предложения по дополнению имеющихся клинических рекомендаций.

ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ РТ-ГЕНОВ В ОПУХОЛЯХ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Д. С. Кутилин, К. И. Солдатова, О. И. Кит

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

Эл. почта: k.denees@yandex.ru

Цель: Раково-тестикулярные антигены (РТА) могут быть использованы для иммунотерапевтических подходов и раннего выявления злокачественных опухолей. Несмотря на многочисленные исследования экспрессии РТА в опухолях различных локализаций, их транскрипционная активность и её регуляция при раке толстой кишки остаются недостаточно изученными. Целью исследования стал анализ экспрессии генов РТА (РТ-генов) и её регуляции в опухолях толстой кишки.

Материалы и методы: В исследовании использовали опухолевые и нормальные ткани толстой кишки 60 больных. РНК выделяли по методу Chomczynski и Sacchi (2006). Для синтеза кДНК использовали набор реагентов «РЕБЕРТА-L». Определение экспрессии 16 РТ-генов (MAGE-A1, -A2, -A3, -A4, MAGE-B1, -B2, GAGE-1, -3, -4, MAGEC1, BAGE, XAGE3, NYESO1, SSX2, SCP1, PRAME1), экспрессии и копийности 3 генов ДНК-метил-трансфераз (DNMT-1, -3A, -3B) проводили методом RT-qPCR (референсные гены — GAPDH, GUSB). Количественное метилирование CpG-сайтов LINE-1 оценивали методом пиросеквенирования. Для проведения кластерного анализа использовали собственные скрипты на языке R. Оценку различий проводили с использованием критерия Манна-Уитни, корреляционный анализ — с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты: Обнаружено увеличение ($p < 0,05$) экспрессии РТ-генов SSX2 и PRAME1 в 1,8 и 2,9 раза соответственно, и снижение экспрессии BAGE в 2,4 раза в опухолевой ткани относительно нормальной. Также обнаружено увеличение ($p < 0,05$) экспрессии и копийности гена DNMT3A в 1,5 и 2 раза соответственно и снижение ($p < 0,005$) экспрессии и копийности гена DNMT3B в 2 раза в опухолевой ткани относительно нормальной. При этом копийность и экспрессия гена DNMT1 не изменяется. Наблюдается сильная положительная корреляция ($r = 0,996$) между экспрессией и копийностью генов ДНК-метил-трансфераз. С помощью кластерного анализа (Hierarchical Clustering, Euclidean distance) было выделено 2 кластера образцов KPP, отличающихся по экспрессии

PT-генов и генов ДНК-метил-трансфераз: в 1-ом повышена экспрессия генов ДНК-метил-трансфераз и снижена экспрессия BAGE, SSX2, PRAME1; во 2-ом снижена экспрессия генов ДНК-метил-трансфераз и повышена экспрессия BAGE, SSX2, PRAME1. Так же обнаружена положительная корреляционная связь между гипометилированием LINE-1 и снижением экспрессии DNMT1, DNMT3A, DNMT3B, и отрицательная корреляционная связь между гипометилированием LINE-1 и гиперэкспрессией PT-генов.

Заключение: Таким образом, обнаруженная aberrантная экспрессия PT-генов BAGE, SSX2, PRAME1 в опухолевой ткани толстой кишки зависит от экспрессии DNMT1, DNMT3A, DNMT3B, которая в свою очередь зависит от копийности соответствующих генов и уровня гипометилирования LINE-1. Полученные данные можно использовать для коррекции иммунотерапевтических подходов в лечении опухолей толстой кишки, направленных на определенный паттерн ПТА.

РОЛЬ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ

Д. И. Гриднев¹, М. М. Трандофилов¹, А. Г. Жевелюк¹, Д. Ф. Исламова¹, В. А. Макаров¹, А. Ю. Попов¹, Э. К. Возный¹, А. Кудрявцева², С. В. Костырев¹, М. Н. Рудакова¹, К. Ю. Рябов¹, А. Сизова¹

Место работы: 1. ГБУЗ «ГКБ им. Д. Д. Плетнёва ДЗМ», Москва; 2. ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В. А. Энгельгардта РАН», Москва

Эл. почта: gridnev1986dan@gmail.com

Цель: Оценить эффективность комбинированного лечения метастатического колоректального рака у пациентов с метастазами в печень.

Материалы и методы: В анализ были включены 132 пациента с диагнозом мКРР, имеющие mts в печени, которых лечили с 2015 по 2018 год. Из них 62 (47%) были мужчинами и 70 (53%) женщинами. Средний возраст пациентов составил 63 года. В начале лечения общее состояние всех пациентов соответствовало ECOG 0–1 баллов. Первичный мКРР был выявлен у 93 (71%) пациентов. У 39 (29%) пациентов прогрессирование первично местно-распространенного заболевания. «Правосторонняя» локализация первичной опухоли у 25 пациентов (18,9%), «левосторонняя» — у 107 (81,1%). У 73 (55,3%) пациентов метастазы были обнаружены только в печени, у остальных 59 (44,7%) — были поражены другие органы, кроме печени. Различные виды хирургического лечения метастазов в печени получили 32 (24,2%) пациента. Решение о выборе химиотерапии было принято лечащим врачом на основании рекомендаций ESMO и RUSSCO с учетом молекулярно-генетических особенностей опухоли. Решение о выборе метода хирургического лечения принималось совместно с хирургом.

Результаты: Из общей популяции пациентов, получающих комплексную терапию, были определены 2 группы, ме-

жду которыми было проведено сравнение. Первую группу (группу А) составили 32 (24,2) пациента, которым проводилось хирургическое лечение печени. Вторая группа (группа В) включала 100 (75,8%) пациентов, которые по тем или иным причинам не получали никакого хирургического лечения. Группы достаточно однородны по своим характеристикам. Медиана общей выживаемости (ОС) в группе А составила 35,1 месяца, а в группе В — 17,3 месяца. Аналогичная тенденция сохраняется в анализе подгрупп. Расчет ВДП осложняется тем, что хирургические операции давались на разных этапах комплексного лечения. Трехлетняя выживаемость в группе А составляет примерно 50%, а в группе В — 28%.

Заключение: Таким образом, включение современных хирургических методов в комплексную терапию мКРР, по возможности, на любом этапе, может значительно увеличить продолжительность жизни пациентов.

РОЛЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ЛИНИЯХ СИСТЕМНОГО ЛЕЧЕНИЯ МКРР

Д. И. Гриднев¹, Д. Ф. Исламова¹, В. А. Макаров¹, А. Ю. Попов¹, Э. К. Возный¹, А. Г. Жевелюк¹, А. Кудрявцева², С. В. Костырев¹, М. Н. Рудакова¹, Д. А. Оскирко¹

Место работы: 1. ГБУЗ «ГКБ им. Д. Д. Плетнёва ДЗМ», Москва; 2. ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В. А. Энгельгардта РАН», Москва

Эл. почта: gridnev1986dan@gmail.com

Цель: Оценить эффективность поддерживающей химиотерапии в первой и второй линиях системного лечения мКРР.

Материалы и методы: В анализ были включены 192 пациента с диагнозом мКРР, которые получали лечение в период между 2014 и 2018 годами. Средний возраст пациентов составил 62 года. В начале лечения общее состояние всех пациентов было ECOG1. Первично диссеминированный КРР был у 129 (67%) пациентов. У 63 (33%) пациентов, которые были включены в исследование после прогрессирования, впервые было диагностировано местно-распространенное заболевание. ВДП и ОВ для всех пациентов были рассчитаны с начала 1-й линии. Локализация первичной опухоли у пациентов 42 (22%) была в «правой» части толстой кишки, а в «левой» части — у 149 (78%) и у 1 больного первичная опухоль не обнаружена. Среди пациентов с первичным метастазированием 100 (52%) имели изолированные метастазы, остальные 92 (48%) имели 2 или более локализаций. Различные виды хирургического лечения метастазов в печени получили 41 (21%) пациент. 119 пациентов никогда не получали поддерживающей химиотерапии (с любым количеством линий) и составили группу сравнения (А). 73 пациента получали поддерживающую терапию по крайней мере в одной из линий химиотерапии (В). 12 пациентов получили поддерживающую химиотерапию на 1 и 2 линиях химиотерапии (С). Эти группы являются однородными с точки зрения пола, возраста, ECOG, доступности хирур-

Опухоли желудочно-кишечного тракта

гического лечения отдаленных метастазов, мутационного статуса опухоли и доступности таргетной терапии. Оценка эффекта проводилась с использованием критериев RECIST, с интервалами в 3 месяца или при появлении клинических симптомов прогрессирования. Лечение проводилось до прогрессирования. На момент анализа 94 пациента живы и продолжают получать лечение.

Результаты: При сравнении в группах.

	А гр	В гр	С гр
ОВ	12,2	24,6	37,3
ВДП I линии химиотерапии	9,3	13,6	14,2
ВДП I линии химиотерапии	4,4	9,1	9,1

Заключение: Увеличение PFS и OS у пациентов, получавших поддерживающую химиотерапию, по крайней мере, на одном из этапов лечения, и продолжает увеличиваться у пациентов, получающих ее в первых двух линиях химиотерапии. Таким образом, поддерживающий режим химиотерапии является необходимым компонентом лечения мКРР.

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДКА И КИШКИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

О. И. Кит, Ю. А. Геворкян, Н. В. Солдаткина, Д. А. Харазов, А. В. Дашков, Д. О. Каймакчи, С. И. Полуэктов, М. Н. Дурицкий, О. Н. Статешный

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

Эл. почта: snv-rnioi@yandex.ru

Цель: Изучение современного состояния вопроса и подходов к диагностике и лечению гастроинтестинальных стромальных опухолей желудка, тонкой, толстой и прямой кишки.

Материалы и методы: Проведен анализ данных литературы (использовались базы данных PubMed, Scopus, eLIBRARY) и собственных результатов лечения. В нашем исследовании из 2375 больных злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта ГИСО составили 1,4% (33 больных). Женщин было 20 (60,6%), мужчин — 13 (39,4%). Средний возраст пациентов составил 59,5 лет. Гистологически опухоли были преимущественно веретенноклеточного типа (73%), с экспрессией CD117 (97%) и мутациями гена KIT (94%). У 9,1% пациентов ГИСО были выявлены как находки при других операциях. У трети больных раком желудка и у 1 из 2 больных ГИСО прямой кишки выполнены обширные операции в связи с распространенной опухолью. 33 больным гастроинтестинальными стромальными опухолями желудка и кишки выполнены малоинвазивные и открытые оперативные вмешательства в ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ. 39% больных получали адъювантную терапию иматинибом.

Результаты: Результаты исследования установили основные направления диагностики, принципы таргетной терапии и хи-

рургических вмешательств. Сравнительный анализ лапароскопических и открытых операций при гастроинтестинальных опухолях выявил преимущества миниинвазивного доступа относительно снижения интраоперационной кровопотери, частоты послеоперационных осложнений и послеоперационного койко-дня ($p < 0,05$). Так, средняя продолжительность парциальной резекции желудка при миниинвазивном и открытом доступе была 152 и 150 мин соответственно. Средняя кровопотеря при лапароскопии (10 мл) была в 5 раз ниже, чем при лапаротомии (50 мл). Средняя продолжительность дистальной резекции желудка не зависела от доступа: 230 мин при лапароскопии и 218 мин при открытой операции. Средняя кровопотеря при лапароскопии (30 мл), была ниже, чем при открытой операции (250 мл) ($p < 0,05$). Средняя продолжительность лапароскопической резекции тонкой кишки составила 112 мин, открытой — 90 мин. Средняя кровопотеря при лапароскопических вмешательствах (5 мл) была в 5 раз ниже, чем при открытых (25 мл).

Заключение: На современном этапе для диагностики и лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей необходимо наличие мультидисциплинарной команды врачей, включающей патоморфологов, генетиков, радиологов, хирургов, химиотерапевтов, гастроэнтерологов и других специалистов, что является возможным в референсном центре.

ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЙ КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

О. И. Кит, Ю. А. Геворкян, Н. В. Солдаткина, Д. А. Харазов, С. И. Полуэктов, Д. С. Петров, А. В. Дашков, Д. О. Каймакчи, В. А. Донцов

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

Эл. почта: snv-rnioi@yandex.ru

Цель: Изучить некоторые особенности первично-множественного колоректального рака.

Материалы и методы: Из 2497 больных колоректальным раком T1-4N0-2M0-1, подвергшихся оперативному лечению в клинике ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ за последние 5 лет, случаи первично-множественного рака составили 6,01% (150 пациентов), которые и послужили объектом исследования. Проведен анализ клинических, биологических, морфологических особенностей синхронных и метасинхронных опухолей. Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 8.0. Оценку различий проводили с использованием χ^2 -критерия для уровня статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты: Первично-множественный колоректальный рак с локализацией опухолей только в толстой и прямой кишке составил 53,33% от всего первично-множественного рака. В этой группе преобладал синхронный рак (63,75%)

с локализацией опухоли в сигмовидной (62,75%) и прямой кишке (56,86%). При метакронном раке интервал между первой и последующей опухолью у женщин был в 2 раза больше, чем у мужчин (8,31 и 4,46 года соответственно). Метахронные опухоли у женщин преимущественно локализовались в правой половине ободочной кишки (56,25%) и прямой кишке (50%). У мужчин — в прямой и сигмовидной кишке (по 53,85%). Если колоректальный рак выявлялся одновременно с опухолями других органов, то средний возраст больных (67,08 лет) был на 4,22 года больше, чем при выявлении синхронного колоректального рака, а женщины в момент выявления опухолей были на 7 лет моложе мужчин. Синхронные колоректальные опухоли у женщин чаще сочетались с раком молочной железы, у мужчин — с раком почки. Метахронная колоректальная опухоль у мужчин выявлялась в среднем через 4,4 года, чаще после лечения рака желудка (55,0%). У женщин колоректальная опухоль выявлялась через 5,67 лет, преимущественно после лечения опухолей гениталий (79,17%). Все первично-множественные колоректальные опухоли представлены в основном местно-распространенными G2 аденокарциномами.

Заключение: Выявленные особенности первично-множественных колоректальных опухолей возможно учитывать в программах как первичной диагностики, так и диспансерного наблюдения после лечения больных со злокачественными опухолями, что позволит улучшить раннее выявление и результаты лечения онкологических больных.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОПИЙНОСТИ НЕКОТОРЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЛОКУСОВ ПРИ РАКЕ ПИЩЕВОДА

Н. А. Петрусенко, Н. Н. Тимошкина, Д. С. Кутилин, Е. М. Непомнящая, А. Л. Базаев, Е. Н. Колесников

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

Эл. почта: petrusenko-natulya@mail.ru

Цель: Анализ изменения копийности генетических локусов (CNV), ответственных за регуляцию клеточного цикла и репарацию ДНК, в опухолевых и нормальных клетках тканей пищевода для поиска потенциальных онкомаркеров у больных с плоскоклеточным раком пищевода и с аденокарциномой пищевода.

Материалы и методы: Наше исследование включало 38 пациентов в возрасте 33–76 года (12 женщин, 26 мужчин) с диагнозом рак средней трети и рак нижней трети пищевода, T1-4N0-3M0-1, стадия I–IV, проходившим плановое лечение в ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, с гистологически подтвержденным диагнозом плоскоклеточный рак пищевода (n=24), степень дифференцировки G1–3 и аденокарцинома пищевода (n=14), степень дифференцировки G2–3. Материалом для исследования служили срезы тканей из FFPE-блоков толщиной 3мкм, которые фиксировали на предметных стеклах, покрытых

полиэтиленом (MembraneSlide 1,0 PEN), подвергали депарфинизации (о-ксилолом) и окрашивали гематоксилином-эозином. Из окрашенных препаратов с помощью лазерной микродиссекции (Palm MicroBeam, Carl Zeiss, Germany) выделяли опухолевые и нормальные клетки, из которых фенол-хлороформным методом проводили экстракцию ДНК. Методом RT-qPCR (Bio-Rad, CFX96, USA) проводили анализ относительной копийности 9 генетических локусов NF-kB1, CCND1, OCT4, FHIT, MLH1, MSH2, MSH3, PMS2 и C-тус. В качестве референсного гена использовали локусы GAPDH и ACTB. Статистический анализ проводили с использованием критерия Манна-Уитни.

Результаты: Для всех проанализированных генетических локусов было отмечено изменение дозы генов в опухолевых клетках пищевода относительно нормальных: увеличение копийности генов NF-kB1, CCND1, OCT4, FHIT, MLH1, MSH2, MSH3, PMS2 и C-тус. соответственно в 39,5%, 42%, 47%, 24%, 37%, 39,5%, 26%, 68% и 36% случаев и снижение копийности генов NF-kB1, CCND1, OCT4, FHIT, MLH1, MSH2, MSH3, PMS2 и C-тус. соответственно в 32%, 21%, 16%, 16%, 29%, 32%, 24%, 10,5% и 39,5% случаев. Тем не менее, статистически значимое увеличение копийности (p<0,05) было обнаружено только для гена PMS2. При этом в группе с аденокарциномой пищевода увеличение копийности гена PMS2 в 1,88 раз относительно нормальных, а в группе с плоскоклеточным раком пищевода — в 2,12 раз. Статистически значимого изменения копийности других генов не обнаружено.

Заключение: Обнаружено увеличение копийности гена PMS2 в опухолевых клетках пищевода относительно нормальных. Белок, кодируемый этим геном, является ключевым компонентом системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов ДНК (MMR), возникающих во время репликации ДНК и гомологичной рекомбинации. Полученные данные свидетельствуют о потенциале показателя копийности гена PMS2 в качестве онкомаркера аденокарциномы и плоскоклеточного рака пищевода.

ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ЖЕЛУДКА И СМЕРТНОСТИ ПАЦИЕНТОВ ЗА ДЛИТЕЛЬНЫЙ ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ ХАКАСИЯ

О. В. Штыгашева¹, Е. С. Агеева²

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н. Ф. Катанова» Абакан; 2. Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», Симферополь

Цель: Ретроспективный анализ показателей заболеваемости и смертности пациентов с верифицированным диагнозом «рак желудка».

Материалы и методы: Анализ статистических показателей среди пациентов с раком желудка (РЖ): заболеваемость, общая заболеваемость, смертность, 5-летняя выживаемость — в период 2002–2017 г. в Республике Хакасия (РХ) проведен на основании: регистрационная карта больного

Опухоли желудочно-кишечного тракта

злокачественным новообразованием (ф. 030/ГРР); извещение больного с впервые в жизни установленным диагнозом рака или другого злокачественного новообразования (ф. 090/у); статталон для регистрации заключительных (уточненных) диагнозов (ф. 025–2/у) пациентов, находившихся на лечении в Республиканском клиническом онкологическом диспансере. Статистическая обработка выполнена с помощью Statistica 8.0.

Результаты: Генеральная совокупность пациентов с РЖ за 15-летний период (2002–2017 гг.) составила 2295 случаев, женщин — 46,8% (1006 чел.), мужчин — 56,2% (1289 чел.). В последние 5 лет (2013–2017) наметилась тенденция к снижению заболеваемости РЖ: женщин — 44,9% (314 чел.), мужчин — 55,1% (386 чел.). Показатели заболеваемости РЖ на 100 тыс. населения среди мужчин и женщин имели различия, традиционно сохранялись более высокими среди мужчин (15,8 в 2013 г. и 14,7 в 2017 г.), чем у женщин (11,8 в 2013 г. и 9,7 в 2017 г.). При сравнении показателей летальности, выбрав конечные временные точки, 2008 год и 2017 год, отмечалось снижение летальности среди больных РЖ с 93 до 81 случая на 100 тыс. населения. Данные соответствовали 27,6% (2008) и 20,8% (2017) по отношению к больным, находившимся на учете по ЗНО на конец года. При сопоставлении пятилетий (2008–2012 г.) и (2013–2017 г.), средние показатели летальности больных с РЖ составили 82,4 (42–93) случ. на 100 тыс. населения (19,6 + 1,4% по отношению ко всем ЗНО) и 77,8 (72–83) случ. на 100 тыс. населения (23,4 + 7,0%). В течение 1-го года с момента установления диагноза РЖ, умирает 59 (47–69) % взятых на учет в отчетном году пациентов. Показатель пятилетней выживаемости — 46,2 (39–53) % пациентов с РЖ, взятых на учет, в период 2013–2017 г.

Заключение: В структуре смертности населения от злокачественных новообразований в РХ рак желудка занимает вторую позицию и остается одной из наиболее распространенных причин смертности от ЗНО в возрастной группе 50–69 лет. Зафиксирован высокий уровень летальности больных РЖ, на 1-м году с момента установления диагноза, что находится в причинно-следственной связи с высокой долей больных с впервые установленным диагнозом на III–IV стадиях заболевания.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

В. В. Петкау^{1,3}, А. А. Тарханов¹, Е. А. Киселев¹, Д. Л. Цой²

Место работы: 1. ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург; 2. ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург; 3. ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

Эл. почта: vpetkau@yandex.ru

Цель: Оценить эпидемиологию холангиокарциномы (ХК) внутри- и внепеченочных желчных протоков в Свердловской области с 2014 по 2018 год.

Материалы и методы: Ретроспективно изучены данные областного Канцер-регистра, информационной базы Региональной онкологической системы (ОНКОР), амбулаторные карты и истории болезни пациентов, поставленных на учет с кодами диагноза по МКБ-10 C22 и C24 в 2014–2018 годах, протоколы аутопсий и записи о регистрации летальных исходов в областной информационной системе «Танатос». Численность населения для расчета стандартизованных показателей взята из данных Федеральной службы государственной статистики по Свердловской области.

Результаты: Абсолютное число больных ХК за 5 лет составило 276. Грубый показатель заболеваемости увеличился с 1,0 до 1,36 случаев на 100000 населения, при этом стандартизованный показатель (мировой стандарт) за это же время вырос с 0,5 до 0,72. Кумулятивный риск заболеть в течение жизни составил 0,09%. ХК чаще встречалась у женщин (58,7%). Большинство случаев пришлось на возраст старше 70 лет (53,3%). У 25,7% больных диагноз был установлен посмертно. При этом данный показатель был максимальным у пациентов старше 70 лет (32,7%). Удельный вес прижизненной диагностики в течение последних 5 лет имеет тенденцию к росту. Распределение по стадиям остается прежним: преобладают III и IV стадии заболевания. В 2018 году на них пришлось 27,7% и 57,4% случаев соответственно. Грубый показатель смертности от ХК в 2014 году был 0,9 случаев на 100000 населения, а в 2018 году — 1,32 случая. Стандартизованные показатели составили 0,46 и 0,7 соответственно. Одногодичная летальность с 2014 по 2017 год практически не изменилась и составила 67,7% и 68,1%. Среди больных, поставленных на учет в 2014 году, более 5 лет живы только двое. Таким образом, 5-летняя выживаемость не превышает 1%. Специализированное противоопухолевое лечение в течение 5 лет получили 64 пациента (31,2%) из 205, которым диагноз был установлен при жизни. Более чем в 90% случаев лечение включало только паллиативную химиотерапию.

Заключение: ХК внутри- и внепеченочных желчных протоков остается редким заболеванием. Отмечается рост заболеваемости, в основном за счет пациентов старше 60 лет. Сохраняется большой удельный вес посмертной диагностики. Показатели одногодичной летальности остаются неудовлетворительными: год переживают менее 35% больных. Диагностика на поздних стадиях приводит к недостаточному использованию специализированного лечения, что негативно влияет на пятилетнюю выживаемость.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПИЩЕВОДА

Е. А. Тонеев^{1,2}, А. Л. Чарышкин², А. А. Мартынов¹, А. Ш. Зулькарнаев¹, Р. И. Лисютин¹, П. М. Чавкин³

Место работы: 1. ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск; 2. ФГБОУ ВО «Ульяновский Государственный Университет», Ульяновск; 3. Институт медицины,

экологии и физической культуры, Медицинский факультет
им.Т.З. Биктимирова, Ульяновск

Эл. почта: e.toneev@inbox.ru

Цель: Продемонстрировать результаты хирургического лечения пациентов со злокачественными новообразованиями пищевода на базе хирургического торакального отделения ГУЗ Областной клинической онкологической диспансер г. Ульяновска за 2017–2018 годы.

Материалы и методы: за 2017–2018 годы было прооперировано 20 пациентов с верифицированным злокачественным процессом в пищеводе. Плоскоклеточный рак встречался в 13 случаях (65%), аденокарцинома в 7 (35%) случаях соответственно. Мужчин было 16 (80%), женщин 4 (20%), средний возраст пациентов составил 63,7 лет. Предоперационное химиолучевое лечение, включающее в себя 2 курса химиотерапии по схеме: цисплатин 5-фторурацил на фоне дистанционной лучевой терапии СОД 50,4 Гр, получили 13 (65%) пациентов. Хирургическое вмешательство осуществлялось в срок от 4 до 6 недель после завершения химиолучевого лечения. Всем пациентам перед операций оценивался эффект проведенного лечения (МСКТ грудной клетки и брюшной полости, рентгеноскопия пищевода и желудка с водорастворимым контрастом, эндоскопическое исследование, по показаниям проводили ПЭТ-КТ). При выявлении прогрессирования процесса оперативное лечение не выполнялось. 7 (35%) пациентам предоперационное химиолучевое лечение не проводилось по причине ранней стадии заболевания (I–II стадия). Всем пациентам до операции оценивалась протяженность поражения пищевода по данным рентгеноскопии пищевода с водорастворимым контрастом. Средняя протяженность поражения составила 6,8 см (мин 2,7 см, макс 9,8 см). По локализации опухоли в пищеводе: верхнегрудной отдел 1 (5%), среднегрудной 6 (30%), нижнегрудной 13 (65%). Функциональная оценка пациентов оценивалась комплексно, ведущими критериями были следующие: фракция выброса по данным эхокардиографии, данный показатель был вариабелен, медиана составила 63,7% (мин 58%, макс 78%), ОФВ 1 как важный показатель оценки функции внешнего дыхания составил (медиана) 77,2% (мин 62%, макс 89%).

Результаты: Хирургическое вмешательство в объеме эзофагэктомии (операция Mckeown) с анастомозом на шее было выполнено 17 (85%), операция с интраторакальным анастомозом (операция Ivor Lewis) в 3 (15%) случаях. Анастомоз наложен с помощью циркулярного сшивающего аппарата был наложен в 2 случаях (10%), в остальных случаях использовался ручной способ. При операции Mckeown использовалось три доступа (лапаротомия, торакотомия справа, цервикотомия). Средняя продолжительность операции составила 256 мин. Количество удаленных лимфоузлов составило в среднем 16,7. Осложнения послеоперационного периода оценивались по классификации Clavien-Dindo. Осложнения I–II типа не оценивались ввиду их малой клинической значимости. Осложнения IIIA типа возникли у 3 пациентов (15%), которым потребовалось вмешательство в объеме плевральная пункция (2 случая,

10%), и в 1 случае под местной анестезией потребовалось разведение раны после цервикотомии ввиду сформированного наружного свища анастомоза после операции Mckeown. Осложнения IIIB возникли у 1 (5%) пациента после операции Ivor Lewis которому потребовалась реторакотомия по поводу несостоятельности анастомоза, дефект анастомоза был устранен, в дальнейшем пациент в удовлетворительном состоянии выписан домой на 9 суток. Осложнения IV типа в 1 случае (5%) ввиду развившейся у пациента в послеоперационном периоде стойкой аритмии и ввиду этого гипотензии — лечение в условиях реанимации продолжалось 4 суток, с положительным результатом, выписан на 6 стуки после перевода в отделение из отделения реанимации. Умерло в послеоперационном периоде 3 пациентов (15%), причиной смерти стала в 2 случаях острая сердечно-легочная недостаточность, в 1 (5%) случае причиной смерти стала двухсторонняя пневмония. Все пациенты после выписки из стационара прослежены в течении 30 суток, умерших пациентов не было. Патоморфологический результат был следующий: патоморфоз 1–2 степени был у 2 (10%) пациентов, 3 степени — 2 (10%) и 4 степени — в 4 случаях (15%). Таким образом добиться патоморфологического результата удалось у 8 (61,5%) пациентов, из 13 получавших предоперационное химиолучевое лечение.

Заключение: В настоящее время не существует единства в подходе лечения пациентов с злокачественным заболеванием пищевода. Лечение пациента должно проводится в зависимости от клинической ситуации в соответствии с решением мультидисциплинарной бригады онкологов, торакальных хирургов, радиотерапевтов. Предоперационная химиолучевая терапия более чем в половине случаев позволяет добиться положительного эффекта в виде патоморфологического ответа при распространенном раке пищевода, тем самым улучшая отдаленный прогноз для таких пациентов. Высокий уровень тяжелых осложнений после эзофагэктомии требует тщательного отбора пациентов для хирургического лечения, а также эффективной профилактики данных осложнений.

РАЗЛИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

А. З. Исянгулова^{1,2}, Р. Ш. Хасанов^{1,3}, Р. Ф. Еникеев²

Место работы: 1. Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань; 2. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ, Казань; 3. Приволжский филиал «НМИЦ Онкологии им Н. Н. Блохина» Минздрава России, Казань

Эл. почта: a.isyangulova@rambler.ru

Цель: За последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости нейроэндокринными опухолями (НЭО). Низкая чувствительность к химиотерапии оставляет открытым

вопрос оптимального подхода к лекарственной терапии распространенных форм заболевания. В связи с тем, что НЭО имеет высокий уровень экспрессии рецепторов соматостатина в 70–100% случаев, в лечении успешно используются аналоги соматостатина (октреотид, ланреотид). В последнее время изучение различных сигнальных путей выявило, что mTOR-протеинкиназа серин-треониновой специфичности является компонентом патогенеза НЭО. Данный факт послужил основой для назначения ингибиторов mTOR больным с НЭО высокой степени дифференцировки. Прямое сравнения эффективности этих групп препаратов не проводилось. Цель работы — оценка эффективности системной терапии (аналоги соматостатина и таргетная терапия эверолимус) у пациентов с диагнозом высокодифференцированная и умеренно дифференцированная НЭО желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы.

Материалы и методы: Проведен анализ лекарственной терапии пациентов с диагнозом распространенная метастатическая высокодифференцированная и умеренно дифференцированная НЭО аналогами соматостатина (октреотид, ланреотид) и таргетной терапией (эверолимус). Пациенты получали аналоги соматостатина или эверолимус как в первой линии лечения, так и после проведенного ранее лечения. Средний возраст пациентов составил 58,7 (± 1) год. Более половины пациентов составили женщины (64%). 75% пациентов имели умеренно дифференцированный процесс и 25% пациентов высокую степень дифференцировки. Метастатическое поражение печени встречалось в 87,5% случаев, в 12,5% — забрюшинных лимфатических узлах и брюшине, в 12,5% — в костях, у 1 пациента наблюдались метастазы в легких. У большинства пациентов (75%) уровень маркеров (хромогранин А, ГИУК) был в пределах референсных значений. Результаты лечения оценивались с помощью КТ в соответствии с критериями оценки солидных опухолей (RECIST 1.1).

Результаты: В группе пациентов, получавших аналоги соматостатина, среднее время до прогрессирования составило 13,5 месяца, в группе пациентов, получавших таргетную терапию — 11,7 месяца. В группе пациентов, получавших таргетную терапию, основными проявлениями токсичности были гематологическая (50%), гастроинтестинальная (12,5%), стоматит (62,5%), не превышающие 1–2 степень. У пациентов, получавших аналоги соматостатина, явлений токсичности не наблюдалось.

Заключение: В настоящее время не утвержден алгоритм назначения таргетной терапии и аналогов соматостатина пациентам с метастатическими НЭО. Эффект (время без прогрессирования) от таргетной терапии и аналогов соматостатина практически одинаков (разница составила 2 месяца). Но таргетная терапия имеет более высокий спектр токсичности, поэтому назначение аналогов соматостатина является предпочтительным. Еще одним положительным фактором для назначения аналогов соматостатина в первой линии терапии является экономический аспект.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

М. В. Лысанюк, П. Н. Ромащенко, Н. А. Майстренко

Место работы: ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», Санкт-Петербург

Эл. почта: lysanjuk-maksim@rambler.ru

Цель: Обосновать возможность совершенствования лечебно-диагностической тактики у больных нейроэндокринными опухолями.

Материалы и методы: Изучены результаты лечения 309 больных НЭО. Женщин было 57,8%, средний возраст пациентов — 55,8 лет. Опухоли органов ЖКТ выявлены у 180 (58,3%) больных, поджелудочной железы (ПЖ) — у 117 (37,9%), локализация первичной опухоли не установлена у 12 (3,9%) пациентов (НЭО БПО). Онкологический процесс был генерализованным в 35,4% наблюдений. НЭО (G-1, G-2) выявлены у 88,3% больных, нейроэндокринные карциномы (НЭК, G-3) — у 11,7%. Диагностика НЭО включала оценку клинических проявлений, опухолевых маркеров (хромогранин-А, серотонин, 5-ГИУК, инсулин, гастрин), инструментальное обследование (УЗИ, СКТ, МРТ, ПЭТ-КТ с ^{68}Ga , ФГС, ФКС), морфологическое изучение опухоли. Отдаленные результаты лечения в сроки до 10 лет изучены у 87,3% больных.

Результаты: Установлено, что НЭО проявлялись неспецифическими симптомами в 58,4% наблюдений, протекали бессимптомно — в 24%, сопровождалась карциноидным синдромом (КС) — в 10,2%. Генерализованный онкологический процесс выявлен у трети «бессимптомных» пациентов и 84,6% больных с КС. Определено, что в диагностике НЭО чувствительность хромогранина-А не превышает 63%, серотонина и 5-ГИУК у больных с КС достигает 91,3% и 79% соответственно. Наибольшие трудности диагностики представляли НЭО тонкой кишки, чувствительность лучевых методов (УЗИ, СКТ, МРТ) в выявлении которых составила 5,7%. Установлено, что достоверным признаком локализации НЭО в тонкой кишке является опухолевый конгломерат брыжейки, который выявлен у 83,1% обследованных. Наибольшей чувствительностью в его диагностике обладает СКТ — 96,4%. Применение ПЭТ-КТ с ^{68}Ga способствовало выявлению первичной опухоли у 60% обследованных НЭО БПО, уточнению распространенности опухолевого процесса — у 30% соответственно. Рациональное применение лабораторно-инструментальных методов обследования в 3 раза сократило число НЭО БПО, выявив опухоль тонкой кишки в 90,5% случаев, ПЖ — в 9,5%. Дооперационное гистологическое изучение позволило верифицировать НЭО в 73,4% наблюдений, окончательный диагноз установлен в ходе иммуногистохимического исследования у всех обследованных. Хирургическое лечение проведено у 253 (81,9%) больных. Пациентам локализованными НЭО ЖКТ в 56,7% случаев выполнено эндоскопическое

удаление опухоли, при местно-распространенных образованиях — всем проведено хирургическое лечение в объеме резекции органа с лимфаденэктомией. Послеоперационные осложнения при локализованных НЭО ЖКТ развились у 8,1% больных, при местно-распространенных опухолях — у 9,5% ($p > 0,05$), летальных исходов не было. Пациентам локализованными НЭО ПЖ в 62,5% случаев выполнены органосохраняющие вмешательства (преимущественно энуклеация — 54,7%), при местно-распространенных образованиях — хирургическое лечение в объеме резекции ПЖ (дистальной — 55,6%, ПДР — 22,2%) проведено у 77,8% больных. Достоверных различий частоты послеоперационных осложнений у пациентов локализованными и местно-распространенными НЭО ПЖ не установлено — 37,9% и 41,7% ($p > 0,05$), послеоперационная летальность — 3,4%, и 0% соответственно. В группе генерализованных НЭО ($n=109$) комплексный лечебный подход, включающий хирургическое лечение с последующей лекарственной терапией, дополненной у 21 пациента химиоэмболизацией печени (ХЭПА), предпринят у 52 (47,7%) больных. Хирургическое лечение в объеме циторедукции (удаление первичной опухоли с резекцией метастатически пораженной печени) выполнено у 18 (16,5%) пациентов, удаления первичной опухоли — у 34 (31,2%). Лекарственная терапия (ЛТ) в качестве единственного метода лечения использована у 57 (52,3%) больных. Установлено, что хирургическое лечение по сравнению с ЛТ обеспечило увеличение медианы выживаемости (МВ) больных в 1,8 раза (с 24 мес. до 42,4 мес.). Циторедукция по сравнению с удалением первичной опухоли привела к увеличению МВ на 4,5 мес., не сопровождалась достоверным различием частоты послеоперационных осложнений — 15,4% и 16% соответственно ($p > 0,05$). При нерезектабельных метастазах печени проведение ХЭПА позволило увеличить МВ в 1,8 раза ($p < 0,05$). Комплексное лечение по сравнению с ЛТ обеспечило увеличение МВ больных НЭО в 2 раза (с 29,9 мес. до 60 мес.), НЭК — в 2,9 раза (с 10,1 мес. до 28,5 мес.). Общая 5-летняя выживаемость больных локализованными НЭО составила 81,9%, местно-распространенными — 57,1%, генерализованными — 27,6%. Наилучшие показатели 5-летней выживаемости установлены у больных НЭО желудка (81,8%) и тонкой кишки (70%).

Заключение: Выявление НЭО затруднено в связи с неспецифическим и бессимптомным течением заболевания у 82,4% больных. Карциноидный синдром является поздним признаком НЭО ввиду генерализации онкологического процесса у 84,6% пациентов. Информативность опухолевых маркеров в диагностике НЭО определяется распространенностью опухолевого процесса, наличием гиперсекреторных эндокринных синдромов. Достоверным лучевым признаком НЭО тонкой кишки является метастатический опухолевый конгломерат брыжейки, выявляемый у 83,1% больных. Наибольшей информативностью в его выявлении обладает СКТ (96,4%). Применение ПЭТ-КТ с ^{68}Ga обосновано при недостаточной информативности рутинных методов лучевой диагностики в уточнение

локализации НЭО и распространенности опухолевого процесса. Хирургический метод является основным в лечении НЭО. Комплексный лечебный подход увеличивает выживаемость больных генерализованными НЭО в 2 раза.

РАННИЙ ОТВЕТ ОПУХОЛЕЙ ПРЯМОЙ КИШКИ НА НЕОАДЬЮВАНТНУЮ ХИМИЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ

Р. В. Коньков, В. Б. Каушанский, А. Н. Уланов, А. А. Наниз

Место работы: ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар

Эл. почта: MDRadiolog@gmail.com

Цель: Проблема колоректального рака на протяжении десятилетий продолжает оставаться актуальной, что обусловлено как ростом заболеваемости, так и прогрессивными достижениями в лечении. Развитие новых технологий в лучевой терапии и сочетание с химиотерапией позволяет добиваться лучших результатов. Целью работы является оценка ответа опухолевых клеток на проведенную неоадьювантную химиолучевую терапию у пациентов с местно-распространенными формами рака прямой кишки.

Материалы и методы: Критерием включения являлась морфологически подтвержденная аденокарцинома прямой кишки, локализация в средне- и нижнеампулярном отделах, местно-распространенная форма рака (T2–4, N0–2) и проведенная в полном объеме неоадьювантная химиолучевая терапия. В исследование включены 164 пациентов, которым проведена операция в условиях ГБУЗ КОД № 1 в 2018 г. Средний возраст пациентов в группе составил 61 год. По гендерному признаку мужчин было 90 (55%), женщин 74 (45%). Лучевая терапия проводилась на линейном ускорителе электронов Elekta Synergy с применением методов 3D-конформной ЛТ энергиями 6 МэВ и 10 МэВ стандартной бокс-методикой или IMRT при необходимости. СОД составила 50–54 Гр. Химиотерапия проводилась с использованием фторпиримидинов в инфузионной форме (5ФУ) или пероральной (капецитабин). Оценку ответа проводили по рентгенологическому исследованию до операции и по данным патолого-гистологического исследования удаленных во время операции тканей. Спустя 6–8 недель после окончания лечения у всех пациентов было выполнено оперативное лечение в полном объеме. Критериями оценки послужили ответная реакция опухоли на неоадьювантную терапию.

Результаты: По данным рентгенологического исследования полная клиническая регрессия опухоли отмечена у 16 (10%) больных, частичная регрессия опухоли зафиксирована у 68 (42%). Стабилизация процесса была отмечена у 77 (47%) больных. По данным МРТ-исследования лечебный патоморфоз выражался в виде уменьшения опухоли и нарастания фиброзной ткани, увеличение расстояние от края опухоли до мезоректальной фасции, в сокращении

Опухоли желудочно-кишечного тракта

метастатических л/у. По результатам гистологического исследования удаленных тканей лечебный патоморфоз I–II степени наблюдался у 82 (50%) пациентов, III–IV степени — у 46 (28%) больных и среди них у 10 (6%) — отсутствие опухолевых клеток в удаленном материале.

Заключение: Химиолучевая терапия при местно-распространенном раке средне- и нижеампулярного отдела прямой кишки позволяет добиться уменьшения размеров первичной опухоли с целью ее дальнейшего удаления и повышения количества органосохраняющих операций. Вопрос о дальнейшем ведении больных при достижении полного ответа по данным рентгенологических методов обследования, концепция «смотри и жди», остается дискуссионным.

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

П. И. Гордийчук, Н. П. Гордийчук

Место работы: Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев; Киевский городской клинический онкологический центр, Киев

Эл. почта: P_Gordijchuk@ukr.net

Цель: На основании результатов обследования, клинического ретроспективного анализа больных на местнораспространенный рак прямой кишки (МРРПК), выделяем категории последнего, что даст возможность индивидуализировать диагностический и лечебный алгоритм с возможностью оценить и сравнить полученные результаты лечения.

Материалы и методы: В период с 2004 по 2018 гг. в абдоминальном отделении оперированы 3543 больных на рак прямой кишки, среди которых в 662 (18,68%) диагностирован местнораспространенный рак. Определено достоверное преимущество больных женского пола над мужским, средний возраст пациентов — $56,3 \pm 5,22$ года с преимущественной локализацией опухоли в средне- и нижеампулярном отделах прямой кишки, с достаточно большим количеством (33,75%) морфологически подтвержденной слизь-продуцирующей аденокарциномы. Больным проведен комплекс протокольных обследований в соответствии с международными стандартами с обязательным выполнением СКТ, МРТ, при необходимости ПЭТ-КТ.

Результаты: За результатами исследований и примененной лечебной тактикой, больные распределены на 3 категории МРРПК. В первую категорию включены 384 (58,01%) больных, у которых опухоль распространялась на ректальную фасцию и за ее пределы, прорастала в окружающие ткани и структуры малого таза, не прорастала в полые органы и отсутствовали признаки гнойно-деструктивного процесса. В данной категории использована классическая лечебная тактика, а именно: на первом этапе комплексного лечения проведена химиолучевая терапия с классическим фракционированием до СДО 50–55 Гр., инфузией 5-Fu или

перорально капецитабина с последующим выполнением комбинированного хирургического вмешательства через 6 недель, а на третьем этапе проведена полихимиотерапия по результатам морфологического исследования. Во вторую категорию МРРПК вошли 227 (34,29%) пациента, у которых опухоль прорастала в полые органы (мочевой пузырь, влагалище, матку, тонкую кишку, мочеточник и др.), диагностированы свищи или большая вероятность их возникновения, признаки гнойно-деструктивного процесса, условно резектабельные метастазы печени. После проведенной предоперационной подготовки больным на первом этапе выполнено хирургическое вмешательство, на втором — проведена адъювантная полихимиотерапия (по результатам гистологического исследования), среди которых в 20% случаев использована комбинация с лучевой по методике «сэндвич». Третью категорию составил 51 (7,70%) больной (T4N0-1-2 M1 (hep ± pulm)), у которых диагностирована неотложная хирургическая патология, как следствие опухолевого процесса, признаки декомпенсированной сопутствующей патологии, а также в 52,94% диагностированы множественные метастазы печени. После проведения кратковременной предоперационной подготовки выполнено симптоматическое хирургическое вмешательство с последующим проведением, по возможности, паллиативных курсов полихимиотерапии. Результаты лечения данной категории плохие, медиана выживаемости составила $8,37 \pm 3,24$ месяца. При сравнении объема и результатов хирургического лечения у больных с первой и второй категории МРРПК обнаружена статистически достоверная разница среди многих его показателей. Так, первично-восстановительные операции чаще выполнены у больных с первой категорией МРРПК с показателем 82,29% по отношению к показателю 36,56% при второй, а в комбинированном объеме чаще выполнялись во второй категории с показателем 85,46% к показателю 56,77%. Комбинированные операции в первой категории чаще всего выполнены с пангистерэктомией, резекцией предстательной железы, ретровезикальной клетчатки, стенки таза, а во второй категории — с резекцией мочевого пузыря и сочетании резекции мочевого пузыря с пангистерэктомией, эвисцерацией малого таза, резекцией тонкой кишки. Показатель послеоперационных осложнений у больных первой категории лучше и составлял 15,88% по отношению к показателю во второй — 21,58%, а также с более низкой послеоперационной летальностью соответственно 2,60% к 6,17%. Пролонгация заболевания чаще была констатирована во второй категории МРРПК и составила 15,86% по отношению к показателю первой категории 9,11%. 5-летняя выживаемость имела статистическую разницу между категориями. Так, при первой составила 63,28%, а при второй — 41,41%.

Заключение: Практика требует необходимости распределения больных с местнораспространенным раком прямой кишки на категории в зависимости от прорастания опухоли в те или иные структуры, органы, возникшие осложнения, которые кардинально меняют тактику лечения и имеют

статистически достоверные отличия в результатах лечения. Разработка и принятие четких критериев местно-распространенного рака прямой кишки, будет способствовать совершенствованию лечебной тактики с возможностью анализировать полученные результаты.

■ Онкогинекология

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

Ю. Ю. Табакман

Место работы: ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

Эл. почта: Tabakman37@mail.ru

Цель: Представить рекомендации по оптимальной тактике обследования больных при наличии клинических симптомов и/или факторов риска в отношении РЭ в репродуктивном возрасте и в постменопаузе.

Материалы и методы: Осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (eLibrary, PubMed, Cochrane evidence, ESMO) за последние 20 лет. Представлены собственные данные о структуре патологических изменений эндометрия (Э) при аномальных маточных кровотечениях и эффективности современных методов диагностики предрака и рака Э.

Результаты: При АМК у женщин с наличием факторов риска: избыточный вес, диабет, применение в прошлом менопаузальной гормонотерапии эстрогенами, тамоксифена при раке молочной железы, раннее менархе и поздняя менопауза — скрининг не способствует улучшению прогноза жизни, но требует проведения излишних диагностических тестов, провоцируя тревожные состояния. Однако женщины, имеющие ФР, должны быть информированы о необходимости обращения к врачу при появлении у них даже слабо выраженных АМК. Исключение составляет Линч-синдром (ЛС) или подозрение на ЛС при наличии у близких родственников рака толстой кишки, эндометрия, яичников, так как риск РЭ составляет у них 16–60% в течение жизни, в основном в возрасте 46–62 года. Для этой категории женщин рекомендуется ежегодная биопсия эндометрия (БЭ). При АМК риск РЭ у женщин в 20–34 лет составляет 1,6%, в возрасте 3–44 лет — 6,2%. Учитывая наличие других возможных причин АМК у этой возрастной группы женщин, показано гормональное, гемостазиологическое, ультразвуковое исследование с последующим проведением обоснованного консервативного лечения и только при отсутствии эффекта — биопсия эндометрия (БЭ). У женщины в постменопаузе АМК любой интенсивности требуют проведение (БЭ), поскольку риск РЭ составляет

20–30%. По нашим данным, точность аспирационной БЭ повышается при использовании, наряду с гистологическим, и цитологического исследования материала аспирата. При обследовании 510 больных с АМК у 87 был выявлен РЭ. Из них у 77 (88±3,5%; ДИ 81,4–94,86%) диагноз установлен гистологически, а у 69 (79±4,4%; ДИ 70,2–87,8%) — цитологически. У 18 (20,7±4,4%; ДИ 12,2–29,8%) в цитологических препаратах материал был представлен железистым эпителием без признаков атипии или только слизью, эритроцитами, бесструктурными массами. У 10 (11,5±3,4%; ДИ 4,5–18,5%) больных убедительный диагноз РЭ установлен только цитологически, а в гистологических препаратах материал аспирата содержал обрывки атрофического эндометрия либо некротические массы, слизь, фибрин. При оценке двух методов убедительные признаки РЭ были обнаружены у всех 87 больных. На объединенной конференции ESMO-ESNRO-ESGO (2014, Милан, Италия) выработаны согласованные рекомендации с учетом принципов доказательной медицины и указанием уровней убедительности доказательств от 1 до 5 и градации достоверности рекомендаций А В С D. 1.1 — не имеется обоснованных доказательств целесообразности скрининга РЭ в популяции (А,2). 1.2 — не сбалансированное прогестероном лечение эстрогенами менопаузальных расстройств не должно назначаться или должно быть отменено у женщин с сохраненной маткой (А,3). 1.3 — кроме рутинного наблюдения за женщинами с ожирением, сахарным диабетом, бесплодием, нерожавшими, с поздним наступлением менопаузы, специальное наблюдение за состоянием Э не требуется (В,3). 1.4 — женщинам, оперированным по поводу гранулезоклеточной опухоли яичника взрослого типа, если не была удалена матка, рекомендуется гистологическое исследование Э (БЭ, РДВ). Если при этом не обнаружено РЭ или предрака, скрининг в дальнейшем не требуется (В,4). 1.5 — женщинам, оперированным по поводу эпителиального рака яичников, планирующих лечение бесплодия, биопсию эндометрия рекомендуется произвести при установлении опухоли яичника (В,4). 1.6 — рутинный скрининг РЭ у женщин, принимающих тамоксифен без АМК не рекомендован (В,3). 1.7 — всем женщинам старше 35 лет с установленным Линч-синдромом показано ежегодное трансвагинальное УЗИ и аспирационная биопсия Э до тех пор, пока не будет решен вопрос о гистерэктомии (В,3).

Заключение: Ключевое значение в реализации стратегии современной диагностики рака эндометрия имеет полноценная информированность врачей общей практики — терапевтов и гинекологов — о ФР и рациональном применении диагностических и лечебных мероприятий. Информативность биопсии эндометрия существенно повышается при использовании гистологического и цитологического исследования материала биопсии при подозрении на рак эндометрия.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ И ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ 3D-ВИЗУАЛИЗИРУЕМОЙ БРАХИТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

О. Б. Андреева¹, Т. А. Адылханов¹, А. С. Жабазина¹, Е. О. Сабеев²

Место работы: 1. НАО «Медицинский университет Семей», Семей; 2. «Центр ядерной медицины и онкологии», Семей.

Эл. почта: andrejeva.olga@mail.ru

Цель: Оценить частоту, характер и степень выраженности проявлений острых и поздних лучевых реакций при внедрении 3D-графической брахитерапии в программе комплексного лечения местно-распространенных форм рака шейки матки.

Материалы и методы: Настоящее исследование выполняется в рамках грантового финансирования научных проектов на 2018–2020 годы Комитетом науки Министерства науки и образования Республики Казахстан (РК) (ИРН AP05130969), направлением которого является один из фрагментов безвозмездного мультицентрового проекта Forum for Nuclear Cooperation in of Asia (FNCA). Клинической базой настоящего исследования является Центр ядерной медицины и онкологии (ЦЯМиО) г. Семей, РК. Объект исследования — пациентки с плоскоклеточной карциномой шейки матки IIB и IIIB стадий, не имеющие подтвержденные метастазы и без предшествующей химиотерапии, лучевой терапии и оперативных вмешательств по данной локализации, которым была проведена комплексная химиолучевая терапия. Оценка гематологических и негематологических осложнений проводилась по международной шкале токсичности NCI/CTCAE V.3.0, 2003 (Common Terminology Criteria for Adverse Events (Общие Терминологические Критерии для Побочных Эффектов)). Оценка поздней токсичности проводилась с помощью международной шкалы RTOG/EORTC (Группа Лучевых Терапевтов/Европейская Организация по Изучению и Лечению Рака).

Результаты: В настоящем исследовании средний возраст пациенток основной группы составил — 55,0±11,8 лет, в контрольной группе — 53,2±15,2. Оценивались как местные, так и общие реакции с учетом наличия конкурентной ХТ в схемах лечения 2 групп пациенток. Наиболее часто встречающейся ранней реакцией оказалась гематологическая токсичность. С целью оценки гематологической токсичности нами были изучены содержание в крови гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов до начала лечения, а также максимально низкие показатели в период лечения. Развитие анемии, лейкопении и тромбоцитопении, поддающиеся коррекции, наблюдались у 5 (25,0%), 7 (35,0%) и 4 (20,0%) женщин основной группы соответственно, тогда как в группе контроля были диагностированы в 12 (30,0%), 15 (37,5%) и 9 (22,5%) случаях. Развитие ректита и цистита II степени в исследуемой группе встречалось в 4 (20,0%) и 3 (15,0%) случаях соответственно, тогда как в контрольной

группе — в 15 (37,5%) и 14 (35,0%) случаях, при этом у 5 (12,5%) женщин развился ректит III степени, а у 3 (7,5%) пациенток цистит III степени тяжести. При оценке поздних лучевых повреждений со стороны толстого кишечника, мочевого пузыря и слизистой влагалища и шейки матки были установлены лучевые реакции 0–II степени при применении лучевой терапии с 3D-IGBT, тогда как при традиционной методике были также зарегистрированы III степени, как со стороны кишечника и мочевого пузыря в 4,2%, так и со стороны слизистой влагалища и шейки матки — 8,3%. Результаты оптимизация дозовой нагрузки на опухоль с подведением при брахитерапии разовой дозы 6–7 Гр и суммарной очаговой дозой — 24–28 Гр, снижением общей суммарной дозы сочетанной лучевой терапии с 80–85 Гр до 74–78 Гр с сохранением изодозы идентичного клиническому объему опухоли показывают преимущества и целесообразность использования в лечении лучевой терапии с 3D-изображением (3D-IGBT) РШМ по сравнению с традиционными методиками.

Заключение: Предварительная оценка проявлений ранней и поздней токсичности показала, что гематологическая токсичность и развитие гастроинтестинальных побочных явлений встречались одинаково часто в исследуемых группах, однако метод 3D контроля брахитерапии продемонстрировал преимущество в сравнении со стандартной схемой лучевой терапии с 2D-планированием при оценке проявлений токсичности со стороны органов риска. Таким образом, предварительная оценка частоты, характера и степени острой и поздней токсичности при стандартной схеме лучевой терапии и с применением 3D-изображения подтверждает клиническую эффективность данного метода для оптимального выбора терапии пациентов с местно-распространенным РШМ, что соотносится с целью исследования. Дальнейшее исследование будет продолжено с набором женщин для достаточной выборки и проведения статистического анализа, результаты которого будут освещены.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ АТИПИЧНЫХ/ГИБРИДНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В АСЦИТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Е. В. Кайгородова, М. О. Очиров, Н. В. Федулова, С. В. Молчанов

Место работы: НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск

Эл. почта: zlobinae@mail.ru

Цель: Рак яичников (РЯ) характеризуется уникальным метастатическим процессом. Самый ранний и наиболее распространенный путь метастазирования — имплантационный. Он часто сопровождается накоплением жидкости в брюшной полости, называемой асцитом. До 38% случаев асцитов, ассоциированных со злокачественными опухоля-

ми у женщин, приходится на РЯ. Асцитическая жидкость является перспективным биологическим материалом для получения информации о характере опухолевого процесса. Однако прогностические факторы, связанные со злокачественным асцитом, изучены недостаточно. Недавние исследования показали, что опухолевые клетки могут гибридизироваться с макрофагами, образуя атипичные/гибридные формы EpCam CD45 клеток. В связи с этим, целью нашего исследования явилась оценка уровня атипичных/гибридных опухолевых клеток в асцитической жидкости у больных РЯ.

Материалы и методы: В проспективное исследование включены 16 больных с впервые диагностированным РЯ, с Ic-IV стадиями по системе FIGO и 7 больных с пограничными опухолями яичников в возрасте от 36 до 76 лет, поступившие на лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ. Материалом для исследования служила асцитическая жидкость стабилизированная ЭДТА, взятая во время лапароскопии. Содержание атипичных/гибридных популяций опухолевых клеток в асцитической жидкости определяли методом многоцветной проточной лазерной цитометрии на аппарате BDFACSCanto (США) с помощью программного обеспечения BD FACSDiva. Для этого асцитическую жидкость инкубировали с мечеными различными флюорохромами моноклональными антителами к CD45, EpCAM, CD44, CD24, CD133. После чего эритроциты, находящиеся в образце лизировали раствором BD FACS lysing solution и дважды отмывали CellWash буфером, затем к клеточному осадку добавляли 1 мл BD Flow. Все образцы хранили в темноте при 4°C и были проанализированы на проточном цитофлуориметре в течении часа. Уровень клеток выражали в количестве клеток в 1 мкл асцитической жидкости. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни в программном пакете для статистического анализа «Statistica 12.0», компании StatSoft. Данные представлены в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q1–Q3). Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ Онкологии Томского НИМЦ (протокол № 4 от 02.04.2018 г.).

Результаты: В результате исследования асцитической жидкости больных раком яичников было выявлено наличие атипичных/гибридных форм EpCam CD45 клеток как с признаками стволовости, так и без таковых. Сравнительный анализ между группами больных раком яичников и больных с пограничными опухолями яичников показал, что количество атипичных/гибридных клеток EpCam CD45 CD44 CD24/-CD133 в асците больных РЯ в 4,2 раза был выше, чем в группе с пограничными опухолями яичников ($p=0,046$).

Заключение: Исследование различных популяций опухолевых клеток в асцитической жидкости, их связь с клиническим течением и эффективностью химиотерапии больных раком яичников является весьма целесообразным и открывает большие перспективы для практических разработок в области жидкостной биопсии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Президента РФ МД-544.2018.7

СОДЕРЖАНИЕ ВАСКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РОСТА И ИХ РЕЦЕПТОРОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОРМЫ РОСТА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НЕОАДЬЮВАТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С БЕВАЦИЗУМАБОМ

Н. А. Назаралиева¹, О. И. Кит¹, Е. Ф. Комарова², А. Ю. Максимов¹, В. В. Позднякова¹, Е. Ю. Комарова¹

Место работы: 1. ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; 2. ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Эл. почта: katitako@gmail.com

Цель: Исследовать активность васкулоэндотелиальных факторов роста и их рецепторов в опухолевых и окружающих тканях в зависимости от варианта роста рака шейки матки при применении неоадьювантной химиотерапии в сочетании с бевацизумабом.

Материалы и методы: У больных местно-распространенным плоскоклеточным раком шейки матки (МРПШМ) T1b2-T2bNxM0 проведено исследование послеоперационных биоптатов опухоли, перитуморальной и визуально-интактной ткани методом ИФА. Определяли уровень VEGF-A и его рецептора VEGF-R2, VEGF-D и его рецептора VEGF-R3. Пациентки были разделены на основную группу ($n=49$), которым была проведена неоадьювантная полихимиотерапия (НАХТ): паклитаксел 175 мг/м², день 1, внутривенно; карбоплатин AUC5 каждые 3 недели (3 курса) с включением в схему бевацизумаба в дозе 7,5 мг/кг в 1-й день 1 раз в 3 недели, и контрольную ($n=25$) — стандартная НАХТ без дополнения.

Результаты: Для эндофитных образований было характерно снижение VEGF-A в 1,8 раза при увеличении в 1,9 раза VEGF-R2 — в ткани опухоли, повышение VEGF-R2 при отсутствии изменения VEGF-A и снижение их соотношения в 9,5 раза — в перитуморальной ткани, значительное снижение (на 29,1%) VEGF-A при превышении VEGF-R2 в 14 раз в визуально-интактных тканях, а также снижение в этой ткани VEGF-A/VEGF-R2 в 13,6 раза против показателей в контрольной группе. Во всех исследованных образцах тканей содержание VEGF-D было ниже относительно его уровня в контрольной группе соответственно в 2 раза, на 33,5% и 27,4% в опухолевой, перитуморальной и визуально-интактной ткани при неизменном уровне его рецептора VEGF-R3. Экзофитный рост МРПШМ характеризовался выраженным снижением в опухолевой ткани VEGF-A (в 12,9 раза) на фоне отсутствия межгрупповых различий в перитуморальных и визуально-неизмененных

тканях. Гиперэкспрессия VEGF-R2 обнаружена во всех тканях основной группы в сравнении с контрольной в 8,0 раз, 2,2 и 2,4 раза соответственно в визуально-интактных, перитуморальных и опухолевых тканях. Коэффициент соотношения VEGF-A/VEGF-R2 превосходил контрольные значения в опухоли — в 3,1 раза, в перитуморальной ткани — на 27,8%, а в визуально-неизменной ткани — в 7,9 раза. Уровень VEGF-D значимо снизился в основной группе в сравнении с контрольной. Так, в опухолевой ткани было показано снижение на 27,5%, в перитуморальной — на 38,3% и в визуально-интактной ткани — на 25,8%. Содержание VEGF-R3 в основной группе был ниже только в визуально-интактной ткани (на 27,3%).

Заключение: Применение неоадьювантной химиотерапии, дополненной бевацизумабом, при местно-распространенном раке шейки матки снижает экспрессию ангиогенных ростовых факторов и активирует ингибиторную систему неоангиогенеза, тормозит процессы лимфоангиогенеза. Интенсивность сдерживания ангио- и лимфангиогенеза зависит от макроскопического варианта карциномы шейки матки и более выражена при экзофитном варианте опухоли.

ОПУХОЛЕВАЯ ЭКСПРЕССИЯ ФАКТОРОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ И АПОПТОЗА У ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНО- РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С БЕВАЦИЗУМАБОМ

Н. А. Назаралиева¹, О. И. Кит¹, А. Ю. Максимов¹, Е. Ф. Комарова², В. В. Позднякова¹, Е. Ю. Комарова¹

Место работы: 1. ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; 2. ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Эл. почта: katitako@gmail.com

Цель: Изучить влияние неоадьювантной химиотерапии самостоятельно и в сочетании с бевацизумабом на экспрессию маркеров пролиферации и апоптоза в ткани местно-распространенного рака шейки матки.

Материалы и методы: Иммуногистохимическим методом исследовали биоптаты местно-распространенного плоскоклеточного рака шейки матки T1b2-T2bNxM0. Пациенткам основной группы (n=49) была проведена неоадьювантная полихимиотерапия (НАХТ): паклитаксел 175 мг/м², день 1, внутривенно; карбоплатин AUC5 каждые 3 недели (3 курса) с включением в схему бевацизумаба в дозе 7,5 мг/кг в 1-й день 1 раз в 3 недели, а контрольной (n=25) — стандартная НАХТ без дополнения. После окончания НАХТ больным проводили оперативное вмешательство. В биоптатах опухоли, взятых на этапе обследования (биопсия), и послеоперационных биоптатах исследовали

показатель пролиферативной активности опухолевых клеток — ki-67, апоптотических белков p53 и bcl-2, с использованием первичных антител.

Результаты: В образцах тканей после лечения в основной группе наиболее часто встречалась низкая пролиферативная активность, а высокая пролиферативная активность вообще отсутствовала. В контрольной группе низкая пролиферативная активность встречалась в 1,4 раза реже, чем в основной группе, однако также являлась преобладающей. Среднее значение ki-67 было ниже по сравнению с группой до лечения на 37,6 и 55% в контрольной и основной группах соответственно (во всех случаях p<0,01). Экспрессия p53 снижалась после лечения на 55% в контрольной группе (p<0,05) и 59% в основной (p<0,01), также как и экспрессия bcl-2 на 45% (контрольная группа) и 65% (основная группа) (во всех случаях p<0,05).). Оценка достоверности сопряжения применения НАХТ и экспрессии маркеров апоптоза установила значительную ассоциацию. Критерий сопряжения для p53 составил 9,9 при p<0,001 (контрольная группа), 28,5 при p<0,001 (основная группа) и для bcl-2 составил 9,2 при p<0,001 (контрольная группа) и 19,7 при p<0,001 (основная группа).

Заключение: Биологическое поведение местно-распространенного рака шейки матки под влиянием неоадьювантной цитостатической терапии и комбинации ее с бевацизумабом характеризуется достоверным снижением пролиферативной активности опухоли и угнетением экспрессии апоптотических белков, что позволяет говорить об эффективности примененного лекарственного метода для подавления опухолевого роста данной нозологии.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНА- ГАММА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯЧНИКОВ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ДНК_ЦИТОМЕТРИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

А. Ю. Арджа, Е. В. Вереникина, Е. Ю. Златник, В. П. Никитина, О. Е. Женило

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

Эл. почта: vera_nikitina_00@bk.ru

Цель: Улучшение непосредственных результатов лечения рака яичников.

Материалы и методы: В исследование вошли больные с неоперабельной IIIС–IV стадией рака яичников асцитной формы, которым в схему лечения в комплексе с неоадьювантной химиотерапией была применена иммунотерапия интерферон-гамма (ИФН-γ). I группа — 26 больных с химиотерапией по схеме: карбоплатин (AUC-6), паклитаксел (175 мг/м²), II группа — 22 больные с химиоиммунотерапией и внутримышечным введением интерферона-гамма (ингарон) 1 день 500 тыс. МЕ, во 2,3,5 дни по 1 млн. МЕ, в 4 день проводилась аналогичная химиотерапия; III группа — 24 пациентки с хи-

миоиммунотерапией и внутривнутрибрюшинным введением интерферона-гамма (ингарона) в 1 день 500 тыс. МЕ, во 2,3,5 дни по 1 млн. МЕ, в 4 день курс полихимиотерапии по той же схеме. В среднем проводилось 2–3 курса. Возраст больных 50–77 лет. Верификация получена путем цитологического исследования асцитической жидкости. Группы больных были идентичны по стадиям заболевания, возрасту и общему состоянию.

Результаты: При оценке эффективности лечения прогрессирование отмечено только в I группе в 3,8%, полный эффект в группе без введения ИФН- γ достигнут в 7,8%, в группе с внутримышечным введением ИФН- γ и внутривнутрибрюшинным введением ИФН- γ — 27,3 и 37,5% ($p \leq 0,05$) соответственно. В последующем все больные подверглись хирургическому лечению, причем в группе с внутривнутрибрюшинным применением ИФН- γ операций полного объема выполнено у 87,5%. При оценке показателей ДНК –цитометрии минимальное количество анеуплоидных опухолей отмечено при проведении неоадьювантной химиоиммунотерапии с внутривнутрибрюшинным введением ИФН- γ , что составило 16,6%, тогда как в группе без иммунотерапии — 38,4%. Отмечено достоверно значимое уменьшение индекса ДНК в 1,3 раза у больных с применением химиоиммунотерапии с внутривнутрибрюшинным введением ИФН- γ по сравнению с группой без введения интерферона-гамма ($1,11 \pm 0,01\%$ и $1,4 \pm 0,05\%$ соответственно) ($p \leq 0,05$). Отмечено повышение уровня CD3 CD4 клеток в 1,2 раза (с $36,2 \pm 1,6$ до $44,9 \pm 3,78\%$ ($p \leq 0,05$)) при внутримышечном введении интерферона; внутривнутрибрюшинное введение интерферона-гамма приводит к повышению уровня CD3 лимфоцитов в 1,3 раза (с $62,1 \pm 2,8$ до $77,9 \pm 2,94\%$, $p < 0,05$) и повышению уровня CD3 CD4 в 1,4 раза (с $36,2 \pm 1,6$ до $50,6 \pm 5,9\%$, ($p \leq 0,05$)).

Заключение: Таким образом, применение интерферона-гамма (ингарона) в комплексе с химиотерапией позволяет улучшить непосредственные результаты лечения, а кроме того, внутривнутрибрюшинный способ введения интерферона-гамма показал лучшие результаты лечения и переносимость терапии, что подтверждают иммунологические и ДНК-цитометрические данные.

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

И. С. Никитин, Е. Ю. Златник, В. П. Никитина, О. Н. Селютина, О. Е. Женило

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

Эл. почта: vera_nikitina_00@bk.ru

Цель: Изучение некоторых факторов локального иммунитета у больных раком эндометрия и миомой матки.

Материалы и методы: В исследование включены 50 больных раком эндометрия (РЭ) T1-2N0M0 (50 больных), миомой матки (ММ, 20 больных), а также раком эндометрия в сочетании с миомой матки (РЭ ММ, 20 больных). Состояние ло-

кального иммунитета изучали в образцах тканей опухоли и здоровой ткани. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов определяли на проточном цитометре FACSCantoll (BD) с панелью антител Т-, В-, NK (CD45, CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56).

Результаты: В исследование включены 50 больных раком эндометрия (РЭ) T1-2N0M0 (50 больных), миомой матки (ММ, 20 больных), а также раком эндометрия в сочетании с миомой матки (РЭ ММ, 20 больных). Состояние локального иммунитета изучали в образцах тканей опухоли и здоровой ткани. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов определяли на проточном цитометре FACSCantoll (BD) с панелью антител Т-, В-, NK (CD45, CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56).

Заключение: Таким образом, при ММ, развивающейся вместе с РЭ, в формировании иммунологического окружения доминирует влияние последнего. Обнаружены черты как сходства, так и различий показателей локального иммунитета в доброкачественных и злокачественных опухолях эндометрия. К первым относится выраженное преобладание лимфоцитов Т-ряда над В-клетками в ткани обеих опухолей и немалигнизированных образцов. Вторые определяются преимущественным накоплением CD3 CD4 и CD3 CD8 клеток в ткани злокачественной опухоли, а NK-лимфоцитов — в ткани доброкачественной. Частично такие различия найдены и в непораженной ткани, что, по нашему мнению, свидетельствует о дистантном влиянии РЭ на состав иммунологического микроокружения, о чем также говорит приближение характеристик последнего в ткани ММ и прилежащей к ней здоровой ткани к характеристикам, наблюдаемым при РЭ, в случае развития обоих новообразований у одной больной.

ЭКСПРЕССИЯ ФАКТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА EGF, EGFR В ТКАНИ ОПУХОЛИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ РОСТА

Е. М. Франциянц, Ю. А. Погорелова, Д. А. Спиридонова, В. П. Никитина

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

Эл. почта: vera_nikitina_00@bk.ru

Цель: Изучение уровня экспрессии EGF, EGFR в ткани опухоли рак шейки матки (РШМ), перифокальной зоне опухоли и визуально неизменной ткани шейки матки при экзофитной и эндофитной формах роста опухоли.

Материалы и методы: Изучены ткани опухоли, ее перифокальной зоны, визуально неизменные ткани у 46 больных с гистологически подтвержденным плоскоклеточным РШМ (эндофитной формой у 22, и экзофитной — у 24 больных РШМ) T1b-2aN0M0 стадии процесса. Все больные находились в позднем репродуктивном и перименопаузальном возрасте. Тканью перифокальной зоны считали образцы на

Онкогинекология

расстоянии 1 см от видимого края опухоли. Образцы опухоли, ее перифокальной зоны и неизменной ткани были взяты во время операции и заморожены для дальнейшего хранения при температуре -70°C . Уровень VEGF, VEGFR (Benger Med System, США), EGF, EGFR (BCM Diagnostics, США), определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем в 10% цитозольных фракциях, приготовленных на 0,1 М калий-фосфатном буфере Р 7,4 содержащие 0,1% Твин-20 и 1% БСА. Данные обрабатывали с помощью пакета статистических программ Statistica-6, разработанной фирмой Statsoft (США).

Результаты: Установлено, что при эндофитной форме в визуально неизменной ткани содержание VEGF и VEGF-R было на 25,6 и 43,1% ниже, а соотношение VEGF/VEGF-R — на 23,5% выше, чем в аналогичной ткани при экзофитах. Напротив, в визуально неизменной ткани эндофитов уровень EGF был на 24,8% выше, чем в экзофитах, EGF был на 24,8% выше, чем в экзофитах, EGF-R не имел достоверных отличий и, естественно, соотношение EGF/EGF-R также было в 1,7 раза выше. Уровень SCC в визуально неизменной ткани РШМ при эндофитной и экзофитной формах не имел достоверных отличий. В ткани злокачественной опухоли шейки матки уровень VEGF был резко повышен по сравнению с соответствующими визуально неизменными тканями: при эндофитной форме роста опухоли — в 7,1 раза, при экзофитной — в 14,8 раза. Очевидно, что этот показатель имел выраженные отличия при различных формах роста опухоли: при экзофитной уровень VEGF превосходил аналогичный показатель в ткани эндофита в 2,8 раза. В ткани злокачественной опухоли вне зависимости от формы роста содержание растворимого рецептора VEGF-R было увеличено относительно соответствующих визуально неизменных тканей: при эндофитной форме роста опухоли — в 8 раз, при экзофитной — в 3,8 раза, однако достоверных различий между эндофитной и экзофитной формами роста РШМ не было. Соотношение VEGF/VEGF-R в ткани экзофитной опухоли было в 3,3 раза выше, чем при эндофитной. Однако, при сравнении соотношения VEGF/VEGF-R в ткани опухоли при разной форме роста с показателями в соответствующей визуально неизменной ткани получены интересные результаты. Так, в ткани экзофитной опухоли показатель VEGF/VEGF-R превосходил аналогичные значения в соответствующей визуально неизменной ткани в 3,8 раза, тогда как при эндофитной форме роста опухоли не имел достоверных отличий. Соотношение VEGF/VEGF-R в перифокальных зонах опухоли при эндофитной и экзофитной формах носило принципиально разный характер. Так, при эндофитной форме показатель в среднем с 2,2 раза превосходил значения в соответствующей визуально неизменной ткани и ткани самой опухоли. При экзофитной форме соотношение VEGF/VEGF-R было ниже, чем в соответствующей визуально неизменной ткани и ткани злокачественной опухоли соответственно в 3,9 и 15,2 раза.

Заключение: Анализируя результаты, можно выделить специфические особенности для различных форм роста РШМ. Так, установлено, что в ткани эндофитной опухоли

VEGF-A — сигнальный путь ангиогенеза не отличается от такового в визуально неизменной ткани, а образование патологической кровеносной сети активно протекает в перифокальной зоне опухоли. При этом активация VEGF практически не зависит от EGF. Напротив, VEGF-A- сигнальный путь ангиогенеза активен именно в ткани экзофитной, а не в ее перифокальной зоне и явно зависит от уровня EGF. Соотношение VEGF/VEGF-R, важнейшего показателя аутокринного пути промоции опухоли, в исследуемых тканях указывает на повышенную пролиферативную активность клеток всего органа при эндофитном РШМ.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

З. Б. Тасова

Место работы: ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск

Эл. почта: ztasova@yandex.ru

Цель: Дать оценку некоторым показателям заболеваемости раком шейки матки (РШМ) в Омской области в сравнении со среднероссийскими значениями.

Материалы и методы: На основе массива данных канцер-регистра Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический онкологический диспансер» (БУЗОО «КОД») применены альтернативный и временной анализ, рассчитан параметрический критерий оценки. Стандартизованный показатель рассчитан прямым методом на основе мирового стандарта распределения по возрасту, сведения о численности населения предоставлены БУЗОО «Медицинский информационно-аналитический центр». Анализируемый период был ограничен 2007–2017 гг.

Результаты: Омская область входит в состав Сибирского Федерального округа, общая площадь региона 141,1 тыс. кв. км, в его составе 32 муниципальных района и 6 городов, включая областной центр — г. Омск. Районные центры расположены на разном удалении от г. Омска — от 42 км до 538 км Основным учреждением, осуществляющим медицинское обслуживание пациенток с раком шейки матки, является БУЗОО «КОД». В Омской области в 2017 году удельный вес РШМ в структуре женской онкологической заболеваемости был ниже среднероссийских значений и составил 4,63%, занимая 6-е место после РМЖ (20,7%), новообразований кожи (с меланомой, 15,8%), ободочной кишки (7,4%), тела матки (6,5%) и щитовидной железы (4,7%). В РФ опухоли шейки матки в том же году входили в число ведущих патологий, находясь на 5-м месте с удельным весом 5,3%. Оценивая динамику стандартизованных показателей, установлено, что в регионе на протяжении всего изучаемого периода наблюдается постепенное нарастание первичной заболеваемости в 1,06 раза ($p > 0,05$) с темпом прироста 0,44% (2017 г. — 14,9 на 100 тыс.), на ближайшую перспективу рост заболеваемости сохранится. В среднем по России показатель возрос в 1,26 раза ($p > 0,05$) с более высоким среднегодовым темпом прироста 2,0% и составил 15,8 на 100 тыс., прогнозируемые значения на ближнесрочный

период подтверждают тенденцию к дальнейшему росту. При отсутствии других причин смерти у женщин до достижения ими 75 лет кумулятивный риск развития ЗНО шейки матки в 2017 году составляет 14,76%, за исследуемый период показатель находился в пределах 14,2–18,5%. Анализ заболеваемости по возрасту показал, что почти половина заболевших жительниц Омской области относится к группе лиц фертильного возраста (2017 г. — 45,2%; РФ — 47,7%), что подтверждает сложившуюся в последние десятилетия тенденцию к «омоложению» онкологической заболеваемости. Особое значение в плане социальной значимости (в отношении течения заболевания и продолжительности жизни онкологических больных) имеет своевременное выявление опухолевых процессов на I–II стадиях процесса. Результаты исследования показали, что в Омском регионе за изучаемый период произошло увеличение удельного веса случаев своевременного выявления рака шейки матки с 41,3% до 66,7% ($p < 0,05$), среднегодовой темп прироста составил 4,0%. В целом по стране произошли аналогичные изменения в сторону роста обнаружения опухоли на ранней стадии (2007 г. — 58,3, 2017 г. — 65,7%) ($p < 0,05$), но процесс протекает менее интенсивно (темп прироста 12,23%, в среднем за год — 1,1%).

Заключение: Анализ первичной заболеваемости РШМ среди жительниц области за 11-летний период выявил умеренную тенденцию к росту заболеваемости. Намечилась направленность к возрастанию числа случаев выявления заболевания на ранних стадиях, что благоприятно сказывается, как на прогнозе заболевания, так и на восстановлении трудоспособности пациенток. То обстоятельство, что среди заболевших РШМ преобладают женщины наиболее активного в репродуктивном и социальном отношении возраста, подчеркивает необходимость повышения эффективности профилактических осмотров женщин как в женских консультациях, так и в смотровых кабинетах медицинских организаций, особенно с учетом визуальной локализации опухолевого процесса.

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ДЕНДРИТНО-КЛЕТОЧНОЙ ВАКЦИНЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ

О.И. Кит, Е.Ю. Златник, А.П. Меньшенина, Е.С. Бондаренко, И.А. Новикова, Т.И. Моисеенко, Е.М. Франциянц, Е.В. Вереникина

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

Эл. почта: elena-zlatnik@mail.ru

Цель исследования: изучить влияние включения в комплексное лечение больных раком шейки матки дендритно-клеточной вакцины на динамику их иммунного статуса.

Материалы и методы: 17 больным раком шейки матки (РШМ) T2b-4aN0-1M0-1 стадий проводили курсы химио-

терапии с сочетано-лучевой терапией на область малого таза. В интервалах между курсами цитостатического лечения больным проводили вакцинацию дендритно-клеточной вакциной (ДКВ), продолжительность которой планировали индивидуально в зависимости от эффекта лечения, который оценивали по данным осмотра, УЗИ, СРКТ, МРТ. Контрольную группу составили 19 больных местно-распространенным РШМ, получавших стандартное лечение: полихимиотерапию (ПХТ) и лучевую терапию по общепринятым методикам. Иммунный статус больных оценивали с помощью проточной цитометрии на цитометре FACSCantoll (BD) до начала и на этапах лечения: определяли уровни Т-, В-, НК-клеток, Tregs (CD4 CD25 CD127dim), Т-клеток памяти (Tm) и наивных Т-лимфоцитов (Th0). Результаты выражали в процентах от общего количества лимфоцитов, для Tregs в процентах от CD3 CD4 клеток, для Tm и Th0 — в процентах от CD3 CD4 и CD3 CD8 клеток. Результаты. Проведение от 1 до 4 курсов ПХТ с ДКВ приводит к транзиторному повышению уровня Tregs после 1-го курса, затем он возвращается к исходному; остальные показатели субпопуляций лимфоцитов остаются без изменений. Только после 8 и более курсов ДКВ развивается благоприятная иммунологическая динамика, отсутствующая у больных контрольной группы. При применении ДКВ отмечено повышение уровней лимфоцитов, потенциально обладающих цитотоксичностью: CD3 CD8 (с $19,0 \pm 2,0$ до $28,8 \pm 1,5\%$) и НК-клеток (с $12,0 \pm 2,0$ до $21,2 \pm 1,9\%$), развивается возрастание содержания хелперно-индукторных Т-клеток с фенотипом Tm с $51,7 \pm 6,3$ до $69,7 \pm 4,3\%$ от общего количества CD3 CD4, а при достижении ремиссии — цитотоксических Tm с $28,5 \pm 2,1$ до $40,4 \pm 5,3\%$ от CD3 CD8; для всех показателей $p < 0,05$. Оценка динамики состояния больных, несмотря на неоднородность группы, показала, что многократная ДКВ удовлетворительно переносится больными РШМ и при применении в комплексном лечении вызывает выраженный клинический эффект. Серьезных нежелательных явлений при введении ДКВ не отмечено. Наблюдения над больными, находящимися в ремиссии, продолжаются.

Заключение: При лечении больных РШМ с применением ДКВ происходит позитивная динамика иммунного статуса, максимально выраженная после 8 и более курсов ДКВ. Поддержание ремиссии, по-видимому, связано с повышением уровня TmCD8 клеток.

ЖЕНСКИЙ «ПОРТРЕТ» РАКА ЯИЧНИКОВ

В. В. Савлук

Место работы: УЗ «Волковская ЦРБ», Волковск

Эл. почта: veronika.savluk-93@mail.ru

Цель: Изучение особенностей менструальной и репродуктивной функций у пациенток с гистологически подтвержденным раком яичников.

Онкогинекология

Материалы и методы: Проведено проспективное клиническое исследование на основе добровольного анкетирования 152 пациенток с гистологически подтвержденным злокачественным новообразованием яичников эпителиального генеза, которые проходили лечение в Гродненском областном онкологическом диспансере в 2017–2019 годах. Оригинальная анкета-опросник была разработана специально для данного исследования. Статистическая обработка данных проводилась с помощью Microsoft Excel.

Результаты: Средний возраст женщин на момент установления диагноза рак яичников составил 57 лет. Возраст женщин варьировал от 28 до 83 лет. Теория овуляции предполагает, что чрезмерная овуляция повреждает поверхность яичника и приводит к возникновению эпителиального овариального рака. Считают, что ежемесячное повреждение поверхности яичника способствует нарушению устранения поломок ДНК, инактивации генов-супрессоров опухолей и последующему канцерогенезу. Раннее начало менструации при условии отсутствия «физиологического отдыха яичников» ведет к непрерывающейся овуляции в течении репродуктивного периода. В нашем исследовании было выявлено 3 случая (2%) ранней первой менструации (до 12 лет). У 139 пациенток (91%) менархе появилось в возрасте 12–16 лет, а позднее его наступление отметили только 10 респонденток (7%). Анализ становления менструальной функции показал, что у большинства пациенток менструальный цикл установился сразу, у остальных — в течении года. Из 152 пациенток у 24 (16%) до лечения рака яичников была сохранена менструальная функция, при этом у 23 из них имел место регулярный менструальный цикл, что согласуется с литературными данными о влиянии непрерывающейся овуляции на развитие рака яичников. При изучении особенностей репродуктивной функции установлено, что большинство респонденток реализовали свою детородную функцию. В 100% случаев первая беременность наступала до 35 лет. Распределение по количеству беременностей среди исследуемых пациенток: 1–2 беременности у 36% (55 пациенток), более трех — у 55% (84 пациенток). Проблемы с наступлением желанной беременности были у 9 женщин (6%), но в последующем без лечения у всех беременность наступала самопроизвольно. Проблемы с вынашиванием беременности отмечали только 8 женщин (5%). Анализ акушерского анамнеза респонденток показал, что имели место случаи внематочной беременности (4 случая), выкидыша раннего срока (16 случаев), выкидыша позднего срока (1 случай), мертворождения (3 пациентки). Среди исследованной группы у одной пациентки (38 лет) дважды было выполнено прерывание беременности по медицинским показаниям (синдром Дауна). Анализ количества родов показал, что 1–2 родов были у 76% (115 женщин), более трех — у 13% (20 женщин). Первая беременность в 83% случаев завершалась родами. Роды через естественные родовые пути были более чем у 80% пациенток, в то время как родоразрешение путем операции «кесарево сечение» встречалось редко. Частота преждевременных родов составила 4%. У 72% женщин помимо родов в анамнезе имели место 2–5 ме-

дицинских аборт, что косвенно подтверждает наличие овуляторных менструальных циклов в репродуктивном периоде. Из 152 пациенток только 17 (11%) были бездетными, при этом бесплодием страдали 13 пациенток (9%). Среди причин бесплодия у этих пациенток были единичные случаи нарушения овуляции, доброкачественных опухолей матки, непроходимости маточных труб, иммунологического бесплодия. У нескольких пар не было беременности из-за мужского бесплодия. В постменопаузе раком яичников заболели 116 респонденток (76%). Средний возраст наступления менопаузы 45–52 года. Из 152 женщин 53 (35%) отмечали умеренные или выраженные климактерические симптомы. Выраженный климактерический синдром имел место у 30 пациенток (20%), но, несмотря на это, ни одна из пациенток не принимала менопаузальную гормональную терапию. Только 2 женщины для купирования климактерического синдрома использовали фитотерапию (Циклин и Климадинон).

Заключение: Проведенное исследование показало, что нарушение менструальной и детородной функций не характерны для пациенток с раком яичников. С целью раннего выявления злокачественных новообразований яичников особое внимание необходимо уделять женщинам, которые находятся в постменопаузе, т.к., учитывая результаты работы, именно в этом периоде находилось максимальное количество респонденток.

РАННЯЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОК ООХМЛ № 2 (ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ) ГБУЗ «ВОКОД», ОПЫТ РАБОТЫ В ПЕРИОД 2017–2018 ГГ. ВОЛГОГРАД

Н. В. Коваленко, В. В. Жаворонкова, Е. А. Сахарова

Место работы: ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград

Эл. почта: Zajceva26@yandex.ru

Цель: Очевидно, что в последнее время отношение общества к хирургии несколько изменилось. От хирургического лечения требуется не только достижение конечного результата в виде избавления от болезни, но также и минимализация риска, безболезненность выполняемых процедур, комфортный послеоперационный период, ранняя трудовая реабилитация. В ответ на эти ожидания родилась концепция ранней послеоперационной реабилитации — целый комплекс мероприятий, направленных на скорейшее выздоровление больного после операции.

Материалы и методы: Основополагающая цель программ ранней послеоперационной реабилитации (FTS хирургия быстрого восстановления — ERAS — ускорение выздоровления после хирургии) — обеспечение выздоровления с минимальным количеством осложнений в кратчайшие сроки. Мероприятия ранней послеоперационной реабилитации в нашей Клинике включают в себя: 1. Профилакти-

тика ТЭЛА (первичная и вторичная). 2. Периоперационная антибиотикопрофилактика. 3. Адекватное обезболивание современными методами и лекарственными препаратами — мультиmodalная анестезия. 3. Малоинвазивная оперативная техника: использование лапароскопической техники оперирования; выполнение операций открытым доступом через разрезы малого размера; оптимизированная техника закрытия операционных ран (в том числе — косметический шов); отказ от постановки дренажей. 4. Раннее начало питания (питание сбалансированными смесями с переходом на вкусные лечебные диеты). 5. Ранняя физическая активизация (на 0–1 сутки после операции пациент начинает ходить). Представлен опыт хирургии онкологического отделения хирургических методов лечения № 2 ГБУЗ «ВО-КОД» за период –2017–2018 гг.

Результаты: В ООХМЛ № 2 (онкогинекология) выполнено: полостных операций (2017/2018) — 823/804; из них основные: тотальные гистерэктомии — 586/549; нервосберегающие гистерэктомии с лимфаденэктомией — 0/2; расширенные гистерэктомии с лимфаденэктомией — 132/140; экстирпации культи шейки матки — 17/14; операции на придатках матки — 40/34; ампутации матки — 3/0; эндоскопических — 121/259; из них основные: гистерэктомии — 102/218; расширенные гистерэктомии с лимфаденэктомией — 3/9; эндоскопические операции на придатках — 13/30; диагностические операции — 2/1; средний койко-день — 10,1/9,0; к/д после операции — 8,9/7,8. Послеоперационная летальность (ТВЛА, 2017/2018) — 0,15%/0,1%.

Заключение: Применение концепции ранней послеоперационной реабилитации позволяет нам свести к минимуму риски послеоперационных осложнений (полностью исключить такие риски на сегодняшний день реально не представляется возможным), принципиально сократить время пребывания пациента на больничной койке после операции.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВУЛЬВЫ И ШЕЙКИ МАТКИ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Д. А. Коротин, В. Н. Журман, М. В. Волков

Место работы: ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток

Эл. почта: varvara2007@yandex.ru

Цель: Анализ эффективности проведения фотодинамической терапии заболеваний вульвы и шейки матки в Приморском крае.

Материалы и методы: В период с 2013 по 2018 годы в Приморском краевом онкологическом диспансере проведена фотодинамическая терапия (ФДТ) 14 пациенткам с лейкоплакией вульвы, 33 пациенткам — с дисплазией 3 + рак шейки матки in situ, 13 — с дисплазией 1–2 шейки матки

и 2 — с лейкоплакией шейки матки. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистических программ. Результаты представлены как среднее значение (М) и стандартная ошибка средней (m). При этом достоверность различий оценена согласно критерию Вилкоксона. Статистически достоверными были признаны значения при $p < 0,05$.

Результаты исследования: Средний возраст пациенток с патологией шейки матки $32,3 \pm 1,61$ лет. Средний возраст пациенток с патологией вульвы $40,99 \pm 2,05$ лет. У 44 пациенток (в 88% случаев) с патологией шейки матки выявлен вирус папилломы человека (ВПЧ) (16 и 18 типы). Наиболее частые жалобы при патологии вульвы — зуд, иногда сочетающийся с чувством жжения, усиливающегося по ночам или при физической нагрузке; а также на сухость слизистой вульвы. Пациентки с патологией шейки матки жалоб не предъявляли. У пациенток с дистрофическими изменениями вульвы без дисплазии после первого сеанса ФДТ через 30 дней кожный покров вульвы успевал полностью регенерировать. После первого сеанса практически у всех больных прекратился зуд. Через 6 месяцев можно отметить полное исчезновение зуда, сухости, кожа на больших половых губах стала более эластична, мягкая. Достигнутый результат сохранился у большинства пациенток (в 82% случаев) при оценке через 12 месяцев. При проведении ФДТ лейкоплакии шейки матки отмечено формирование тонкого струпа в зоне облучения через 24 часа после процедуры. Начало краевой эпителизации наблюдалось на 5–8-е сутки. Полная эпителизация зафиксирована через 4–8 недель ($31,5 \pm 0,7$ дня). Данные кольпоскопии и цитологического исследования свидетельствовали о полной клинической ремиссии после ФДТ у всех пациенток с лейкоплакией шейки матки. При проведении ФДТ у пациенток с дисплазией 2–3, рак шейки матки in situ завершение процессов эпителизации шейки матки наступало к 4-й неделе, в этот же срок оценивалась противовирусная эффективность ФДТ. Полная эрадикация ВПЧ достигнута у 39 из 44 ВПЧ-положительных пациенток. Результат проведенного лечения оценивался по мазку на атипические клетки. У 21 пациентки достигнута полная регрессия первичной опухоли, мелкие фокусы ЦИН I зафиксированы у 7 пациенток. При проведении ФДТ не зарегистрировано осложнений или побочных эффектов. Отмечено два случая рецидивирования патологического процесса. У первой пациентки после проведения ФДТ в 2015 году по поводу дисплазии 2 шейки матки рецидив возник через 12 мес. (в мазке на атипические клетки — ЦИН 3), выполнена конизация шейки матки и соскоб цервикального канала, в гистологическом исследовании — инвазивный плоскоклеточный рак; проведено радикальное оперативное лечение. В случае второй пациентки с раком шейки матки in situ после проведения ФДТ через 9 мес. выявлен рецидив, в мазке на атипические клетки выявлены признаки ЦИН 3, выполнена конизация шейки матки и соскоб цервикального канала, в гистологическом исследовании подтвердилась дисплазия 3 степени, рак шейки матки in situ. В краях резекции и соскобе

Онкогинекология

цервикального канала патологии не выявлено. Пациентка до настоящего времени в ремиссии.

Вывод: Фотодинамическая терапия вульвы и шейки матки у пациенток Приморского края является альтернативным методом лечения раннего рака и предрака шейки матки и вульвы, дает возможность сохранить анатомическую и функциональную целостность органа, что немаловажно для реализации репродуктивной функций и сохранения качества жизни на достаточно высоком уровне.

ОЦЕНКА СЕКСУАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ БОЛЬНЫХ ПОГРАНИЧНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

А. Ю. Власина¹, А. Г. Солопова¹, С. А. Бажанов²

Место работы: 1. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва; 2. ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ», Москва

Эл. почта: anastasia@programist.ru

Цель: Оценить сексуальную функцию пациенток с пограничными опухолями яичников после хирургического лечения.

Материалы и методы: Проспективное когортное исследование проводилось на базе онкогинекологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы» за период 2017–2019 гг. В ходе работы были проанализированы данные 44 женщин в возрасте от 22 до 53 лет (в среднем 38,4±4,1 года) с основным диагнозом пограничная опухоль яичника, стадия Ia. Исследование проводилось с соблюдением ФЗ РФ от 27.07.2006 г. № 152-ФЗ (с изменениями на 29.07.2017 г.) «О персональных данных» и в соответствии со статьей 13 «Соблюдение врачебной тайны» ФЗ от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», все больные дали письменное добровольное информированное согласие. Участницы были разделены на 2 группы: 1 — 24 женщины после радикального хирургического лечения (средний возраст 41±4,2 года); 2 — 20 пациенток (средний возраст 32±4,4 года), которым были выполнены органосохраняющие операции. Каждой из них дважды (до операции и через 5–7 месяцев после) проводилось анкетирование с использованием опросника «Индекс женской сексуальной функции» (Female Sexual Function Index; FSFI), состоящего из 19 вопросов и позволяющего оценить половое влечение, возбуждение, либидо, способность к оргазму, наличие диспареунии и удовлетворенность интимной жизнью. Минимальная общая оценка — 2, максимальная — 36, значения ≤ 26,5 баллов — признак женской сексуальной дисфункции.

Результаты: В 1-й группе больных общий балл до операции составил 29,26±2,31, во 2-й — 29,90±1,98. Через полгода после противоопухолевой терапии показатели

сексуальной функции варьировали гораздо больше: у женщин, перенесших радикальное лечение, средняя оценка была 21,33±1,79 балла, а в группе пациенток после органосохраняющих операций — 25,82±1,69. Разница между результатами у больных 1-й группы по отношению ко 2-й была статистически значима ($p < 0,05$).

Заключение: Проведенное исследование показало, что женская сексуальная дисфункция среди больных пограничными опухолями яичников — распространенное нарушение после противоопухолевой терапии. Как при радикальном, так и при органосохраняющем хирургическом лечении наблюдаются сексуальные расстройства, однако выраженность нарушений значительно возрастает с увеличением объема оперативного вмешательства.

ФИНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕИНТЕРВЕНЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ OVATAR[®]: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЯИЧНИКОВ В РОССИИ. АНАЛИЗ ГРУППЫ С МУТАЦИЯМИ BRCA

В. В. Саевец⁵, А. С. Тюляндина¹, Т. В. Кекеева², В. А. Горбунова¹, Л. А. Коломиец³, Г. Б. Стаценко⁴, С. В. Хохлова⁶, С. А. Ткаченко⁷, И. А. Королёва⁸, А. С. Лисянская⁹, О. А. Бакашвили¹⁰, Л. И. Крикунова¹¹, О. Ю. Новикова¹², Е. П. Соловьева¹³, Л. С. Загуменнова¹⁴, Д. М. Пономаренко¹⁵, И. В. Тимофеев¹⁶, О. В. Ведрова¹⁷, В. В. Карасёва¹⁷, С. А. Тюляндина¹

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва; 2. ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова», Москва; 3. Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск; 4. ГБУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», Омск; 5. ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», Челябинск; 6. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва; 7. ГБУЗ «Калужский областной онкологический диспансер», Калуга; 8. Медицинский университет «Реавиз», Самара; 9. ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер», Санкт-Петербург; 10. ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь; 11. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» МЗ РФ, филиал «Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба», Обнинск; 12. КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии», Хабаровск; 13. ГБУЗ «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск; 14. ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь; 15. ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск; 16. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Москва; 17. ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Москва

Эл. почта: olga.vedrova@astrazeneca.com

Цель: Первое крупное российское наблюдательное исследование для оценки подходов к лечению рака яичников в России проведено в 2014–2018 гг.

Методы: В 29 российских центрах было включено 500 пациентов с впервые диагностированным раком яичников, брюшины и маточной трубы (NCT02122588¹). Первичной конечной точкой было описание подходов к первичному лечению. 141 пациентка с мутациями в генах BRCA1/2 (BRCA1/2 m), обнаруженными с помощью секвенирования следующего поколения (NGS) в крови и/или в ткани, наблюдались проспективно в течение, по меньшей мере, 2 лет.

Результаты: Частота BRCA1/2 m в российской популяции высока — 28,4% (у 141 пациентки из 496 пациенток с проведенным тестированием любым из методов). У 77,6% (388/500) определялись онкологические биомаркеры в крови до начала лечения: CA-125 был положительным у 99,7% (387/388), у 15,2% (59/388) пациентов был положительный CA 19-9, CA 72-4 — у 2,3% (9/388). Положительный РЭА был представлен в 15,2% (59/388). Этот маркер обнаруживался чаще в подгруппе BRCA2 m пациенток (28,0% (7/25)), чем в группе больных с BRCA1 m: 9,0% (8/90) ($p = 0,05$). 26,6% (133/500) от всей изучаемой популяции имели онкологический семейный анамнез; 44,0% (62/141) больных с BRCA1/2 m имели родственников с онкологическими заболеваниями и 19,7% (70/355) у больных с BRCA дикого типа ($p = 0,0001$). 98,6% (139/141) пациенток с BRCA1/2 m получили терапию первой линии; частота объективного ответа составила 79,8% (111/139). Прогрессирование после схем на основе платины в течение периода наблюдения наступило у 53,6% (59/110) пациентов BRCA1 m и 44,8% (13/29) BRCA2 m пациентов. 35,6% (21/59) пациенток с BRCA1 m имели платино-рефрактерные и платино-резистентные рецидивы, в то время как в подгруппе BRCA2 m таких рецидивов наблюдалось 15,4% (2/13) ($p = 0,64$). Чувствительные к платине рецидивы были у 64,4% (38/59) пациентов BRCA1 m и у 84,6% BRCA2 m (11/13) ($p = 0,64$). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов с BRCA1/2 m составила 25,5 месяцев. Среди BRCA1/2 m пациенток с выполненной циторедукцией, медиана ВБП в подгруппе без видимой остаточной опухоли составила 36,4 месяца, а в подгруппе с остаточной опухолью <1 см — 15,3 месяца.

Выводы: в этом крупном проспективном неинтервенционном исследовании были оценены подходы к диагностике и лечению российских больных раком яичников и выявлена высокая частота BRCA1/2 m. У пациенток с BRCA1/2 m прогноз был лучше, у большинства из них после химиотерапии первой линии рецидивы были платино-чувствительные, что позволило применить повторно схему лечения на основе платины.

1 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.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ — ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

Е. Г. Новикова, О. В. Чулкова, Х. Р. Мальцагова

Место работы: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва

Эл. почта: heda154@gmail.com

Цель исследования: В настоящее время активно изучаются новые возможности в лечении рака шейки матки, в том числе неоадьювантной внутриартериальной химиотерапии. Одной из основных составляющих эффективности данного метода введения химиопрепаратов является доставка лекарств к непосредственно опухоли. Цель — оценка эффективности применения комбинированного введения химиопрепаратов в виде внутриартериальной суперселективной химиоинфузии препаратов платины с системным введением препаратов таксанового ряда, и как следствие, повышение резектабельности опухолевого процесса.

Материалы и методы: С декабря 2015 года по декабрь 2018 г в отделении рентгенохирургии и гинекологии института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, проведено лечение 86 пациенткам с диагнозом рак шейки матки (cT1b2N0M0-cT3bN1M0) в возрасте от 29 до 56 лет (средний возраст — 38 лет). По данным морфологического исследования у всех (100%) женщин опухоль была представлена плоскоклеточным раком G1–3. Всем пациенткам проведено 2 курса регионарной химиотерапии с использованием препаратов цисплатин (75 мг/м²) внутриартериально, паклитаксел (175 мг/м²) системно на следующий день. Интервал между курсами составил 21 день.

Результаты: До начала лечения и после проведения двух курсов химиотерапии (регионарной химиотерапия — цисплатин 75 мг/м², системное введение — паклитаксел в дозе 175 мг/м²) всем пациенткам проводилось обследование (МРТ органов малого таза с контрастированием, УЗИ малого таза, маркер SCC). Клинический ответ в виде снижения болевого синдрома, отсутствия ранее имевшихся кровянистых выделений из половых путей, был отмечен у всех пациенток. Опухолевый ответ оценивался по критериям RECIST 1.1. Полная регрессия опухоли зарегистрирована у 23 (27%) пациенток, частичная регрессия — у 40 (41%) больных, стабилизация опухолевого процесса — у 21 (24%) женщин. Прогрессирование опухолевого процесса выявлено у 1 (1%) пациенток. Достигнутый объективный ответ позволил в последующем реализовать хирургический этап лечения у 64 (75%) женщин, 21 (24%) больным проведена лучевая терапия, 1 (1%) пациентке, в связи с прогрессированием опухолевого процесса в виде метастатического поражения легких, была реализована системная химиотерапия.

Заключение: На основании полученных результатов был сделан вывод, что внутриартериальная химиотерапия

у больных с местно-распространенным раком шейки матки позволяет добиться объективного ответа у 95% пациентов. Таким образом, неоадьювантная внутриартериальная химиотерапия начинает занимать собственное место в комбинированном лечении местно-распространенного рака шейки матки, позволяя создать оптимальные условия для хирургического лечения при нерезектабельном процессе заболевания.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ РАКА ЯИЧНИКОВ

Ж. Е. Сабельникова¹, В. В. Саевец^{1,2}, А. В. Важенин^{1,2}, Л. Ф. Чернова¹, И. Г. Шимоткина¹, О. В. Курченкова¹, А. А. Мухин¹, А. В. Таратонов¹

Место работы: 1. ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск; 2. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Москва

Эл. почта: jbourakova@mail.ru

Введение: злокачественные опухоли яичников занимают 8 место в структуре заболеваемости и 6 место в структуре смертности среди онкологических заболеваний у женщин. Одногодичная летальность остается стабильно высокой и составляет 22%. Распространение опухоли яичников происходит за счет интраперитонеальной диссеминации в пределах брюшной полости и характеризуется длительным отсутствием клинических проявлений болезни, в связи с чем стандартным методом лечения является выполнение максимально циторедуктивной операции в объеме экстирпации матки с придатками, резекции большого сальника, перитонэктомии и других вовлеченных в опухолевый процесс органов с последующим проведением химиотерапии на основе препаратов платины. Однако не всегда возможно выполнить полную циторедукцию, в таких ситуациях единственным методом специального лечения является противоопухолевая лекарственная терапия. Стандартной схемой лечения в настоящее время являются препараты: карбоплатин АUC5–6 и паклитаксел 175 мг/м², однако результаты лечения остаются неудовлетворительными и продолжается поиск новых лекарственных агентов. Так на сегодняшний день при рецидивах распространенных форм рака яичников высокой степени злокачественности с наличием мутаций в генах BRCA 1/2 рекомендован препарат — Олапариб в качестве поддерживающей терапии, который достоверно и существенно (до 4 лет) увеличивает медиану ВВП. Однако, у больных с отсутствием мутаций в генах BRCA 1/2 дополнительной опцией к лечению после субоптимальных и неоптимальных циторедуктивных операций является ингибитор сосудистого фактора роста — препарат бевацизумаб. Данный лекарственный препарат является эффективным лекарственным препаратом, достоверно увеличивающим общую и безрецидивную выживаемость в группе пациентов высокого риска, что

подтверждается результатами крупных рандомизированных исследований — ICON 7 и GOG 218. FDA одобрила бевацизумаб в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины с последующим поддерживающим режимом у женщин с распространенными формами РЯ, что позволило снизить риск прогрессирования на 38%.

Цель: оценить эффективность лечения распространенных форм РЯ после субоптимальных циторедуктивных операций в комбинации со стандартной химиотерапией и таргетной терапией.

Материалы и методы исследования: исследование проводилось на базе ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ». За период с января 2017 по сентябрь 2019 гг. были пролечены 126 пациенток с диагнозом РЯ IIIС–IV стадии заболевания после субоптимальных циторедуктивных операций с остаточной опухолью от 1,0 до 2,0 см. Пациенты были рандомизированы на две группы. В первую группу включена 71 пациентка, лечение проводилось по схеме: паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин АUC6, бевацизумаб 15 мг/кг, курс 3 недели. Во вторую группу (группа контроля) включено 55 больных, которые получали лечение по стандартной схеме: паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин АUC6 без введения бевацизумаба. Возраст пациенток варьировал от 30 до 65 лет, средний возраст составил 51,1 лет. Соматический статус на момент лечения ECOG 0–1. По степени дифференцировки опухоли в первой группе превалировала аденокарцинома высокой степени злокачественности — 47 (66,1%) пациентка, низкой степени злокачественности — 24 (33,8%) пациенток. Во второй группе 31 (56,3%) пациенток имели низкую дифференцировку опухоли и 24 (43,6%) — высокую. Всем пациенткам в первой и второй группе на первом этапе было проведено 3 цикла химиотерапии по схеме: паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин АUC6, на втором этапе проведена субоптимальная циторедукция с остаточной опухолью от 1,0 до 2,0 см, на третьем этапе проведено 3 цикла стандартной адьювантной химиотерапии. Первой группе больных в послеоперационном периоде на 28 день был добавлен препарат бевацизумаб 15 мг/кг к химиотерапии с последующим поддерживающим введением до 22 циклов. Нежелательные явления III–IV степени не зарегистрированы, I–II степени — в первой группе наблюдались в 33% случаев и проявлялись в виде утомляемости, слабости, носовых кровотечений, артериальной гипертензии, протеинурии 1 степени, алопеции в 100% случаев, нейтропении 1–2 степени. Во второй группе нежелательные явления встречались в 22% случаев, связаны с токсичностью химиопрепаратов (изменения функциональных проб печени, развитие костно-мышечной боли, гематологическая токсичность, алопеция). При проведении монотерапии бевацизумабом в поддерживающем режиме (18–22 цикла) токсичность III–IV степени отсутствовала, нежелательные явления были в виде носовых кровотечений, тромбоцитопении, протеинурии, артериальной гипертензии и гепатотоксичности в 12% случаев. Эффективность лечения оценивали по критериям RESIST 1.1 и маркеру CA-125 согласно критерию Rustin.

Результаты: согласно критериям RESIST 1.1 в первой группе зарегистрирован полный ответ в 27,3%, частичный ответ — в 52,8%, стабилизация заболевания — в 11,9%, прогрессирование — в 8% случаев. Во второй группе полный ответ составил 21% случаев, частичный ответ — 45,7%, стабилизация — 24,5%, прогрессирование — 8,8%. Таким образом, в группе поддерживающей терапии с препаратом бевацизумаб медиана ВБП составила 20,5 месяцев в сравнении с 15,3 месяцами в группе контроля ($P < 0,01$).

Выводы: добавление к стандартной противоопухолевой лекарственной терапии препарата бевацизумаб с последующей поддерживающей терапией в монорежиме позволяет достоверно увеличить медиану ВБП у пациенток в группе неблагоприятного прогноза при приемлемом уровне токсичности.

■ Онкоурология

МЕСТО СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЬЮ ПОЧКИ

М. М. Сарычева, Ж. Е. Сабельникова, Е. Я. Мозерова, И. А. Важенин, К. Ю. Ивахно

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» Челябинск, Россия

Эл. почта: pimenovam@mail.ru

Цель: Определение эффективности и токсичности стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) при лечении пациентов с опухолью почки при отказе в оперативном вмешательстве.

Материалы и методы: Изучены результаты лечения 10 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом опухоль почки, которым с 2011 г. по 2019 г на базе ЧОК-ЦО и ЯМ проведено стереотаксическое облучение (СТЛТ) с дозой от 30 до 45 Гр за 3–5 сеансов на аппарате Cyber Knife. Средний возраст больных составил 68,7 лет (от 53 до 93 лет). Соотношение мужчин и женщин было 2:1. Преобладали пациенты с I стадией (9 человек). У одного пациента выставлена III стадия. У 6 пациентов диагностирована первичная опухоль, в 4 случаях рецидив после операции. Средний объем опухоли составил 47,2 см³.

Результаты: При медиане наблюдения в 30 месяцев средняя продолжительность жизни составила 40 месяцев, 1 летняя общая выживаемость 100%, онкоспецифическая выживаемость 100% (2 пациента умерли от других причин). Локальный контроль отмечен в 100% случаях, отмечена тенденция к уменьшению размеров образования практически у 50% пациентов спустя 3–6 месяцев после СТЛТ. Нами зарегистрировано снижение СКФ и, как следствие, выделительной функции почек спустя 3–6 месяцев после

проведенного лечения, но к концу первого года функция почек была полностью восстановлена.

Заключение: Таким образом, СТЛТ является эффективным методом локального воздействия на опухоль почки и может рассматриваться в качестве самостоятельного варианта лечения у неоперабельных пациентов, значительно расширяя возможности радиотерапевта и хирурга в выборе тактики лечения.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАМАН-СПЕКТРОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ IN-VITRO

В. Н. Павлов, В. В. Королев, Р. Ф. Гильманова, М. Ф. Урманцев

Место работы: ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа

Эл. почта: margaritagilmanova@mail.ru

Цель: Оценить диагностические возможности метода рамановской спектроскопии в выявлении рака мочевого пузыря.

Материалы и методы: Изучено 20 образцов тканей мочевого пузыря с гистологически подтвержденным диагнозом рак мочевого пузыря и 13 образцов нормальной ткани мочевого пузыря. Исследование образцов проводилось на аппарате Horiba Scientific. Конфигурация: длина волны 785 нм, решетка 1200 gr/mm, фильтр 100%, конфокальное отверстие 300 мкм. Время интегрирования 50 с. Анализ спектральных данных проводился с использованием программного обеспечения Spectragryph.

Результаты: Анализ полученных данных фрагментов тканей рака мочевого пузыря и нормальной ткани мочевого пузыря показал, что в спектрах комбинационного рассеяния имеются значительные различия. Так, раман-флуоресцентные спектры образцов рака мочевого пузыря содержат ярко выраженные пики в диапазоне 500–2500 см⁻¹. Следует отметить высокую интенсивность пиков 750 см⁻¹ (тимин), 1000 см⁻¹ (фенилаланин), 1100 см⁻¹ (комплекс жирных кислот), которые отсутствуют в спектрах образцов нормальной ткани. Кроме того, наблюдается существенное увеличение интенсивности пиков в области 850 см⁻¹ и 1250 см⁻¹ (связь C-NH₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина) в спектрах рака мочевого пузыря по сравнению со спектрами нормальной ткани, а также появление группы пиков низкой интенсивности в области 2800–3000 см⁻¹ (липиды и белки).

Заключение: Проведенное исследование образцов тканей с подтвержденным диагнозом рак мочевого пузыря показало, что в них имеется увеличение интенсивности рамановского рассеяния света по сравнению с образцами нормальной ткани мочевого пузыря, что подтверждает спектральные различия в биохимическом составе этих образцов. В перспективе данный метод исследования может быть использован для разработки диагностического алгоритма выявления рака мочевого пузыря.

РОЛЬ ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ПАЦИЕНТОВ С МАКРОГЕМАТУРИЕЙ

И. А. Круглова¹, О. В. Уткин², С. В. Зиновьев³, Д. И. Князев², А. Н. Денисенко¹

Место работы: 1. ГБУЗ НО «Городская больница 35», Нижний Новгород; 2. ФБУН «ННИИЭМ им. академика И. Н. Блохиной», Нижний Новгород; 3. ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород

Эл. почта: irisha-kruglova@yandex.ru

Цель: Оценить эффективность диагностики рака мочевого пузыря (РМП) у пациентов с макрогематурией с помощью традиционных и дополнительных цитологических методов исследования.

Материалы и методы: Традиционным цитологическим методом исследовано 58 образцов смывов с мочевого пузыря, полученных при цистоскопии, и 5 образцов мочи от пациентов, поступивших с диагнозом «Макрогематурия». В качестве контроля использовались образцы мочи, полученные от 30 пациентов с отсутствием патологии уринарного тракта. Все образцы биоматериала дополнительно исследовались с помощью метода флуоресцентной иммуноцитохимии (ФИЦХ) с использованием тест-системы «Биочип». Результаты цитологического исследования образцов биоматериала опытной группы сопоставлены с данными гистологии послеоперационного материала у 53 из 58 пациентов (91%), а результаты ФИЦХ с данными ИЦХ исследования у 46 пациентов из 58 (79,8%).

Результаты: По результатам традиционной цитологии получены следующие данные: LGUC зарегистрирован в 15,5% случаев, HGUC в 10,3%, единичные атипичные клетки обнаружены в 1,7%, а подозрение на уротелиальную карциному высказано в 15,5% случаях. В 3,4% случаях клеточные изменения соответствовали метастатическому поражению мочевого пузыря. В 53,4% исследуемого биоматериала опытной группы атипичные опухолевые клетки обнаружены не были. В контрольной группе из 30 образцов в 10% случаях найденные изменения соответствовали циститу. Рассчитанные показатели эффективности составили: чувствительность — 73,9%, специфичность — 93%, точность — 87%. После проведения ФИЦХ в опытной группе полученные результаты распределились следующим образом: LGUC — 24,1%, HGUC — 10,3%, негативные в отношении HGUC (N-HGUC) — 60,3%, единичные атипичные клетки обнаружены в 1,7%, а в 3,4% исследуемых образцов с метастатическим поражением подтвердилась аденогенная природа новообразования. Эффективность выявления РМП при совместном использовании цитологического и ФИЦХ исследования составила: чувствительность — 97,8%, специфичность — 97%, точность — 98,9%. Сопоставление полученных результатов с данными традиционного ИЦХ исследования расхождений не выявило. В 3,8% цитологическое заключение о раке не подтвердилось при гистологическом исследовании. Причиной

стало наличие выраженных реактивных изменений из-за постановки постоянного уретрального катетера.

Заключение: Чувствительность цитологического метода исследования мочи и смывов с мочевого пузыря без дополнительных исследований характеризуется низкой чувствительностью при диагностике РМП. Применение дополнительных методов исследования на примере ФИЦХ повышает чувствительность метода более чем на 20%. При совместном использовании цитологического и иммуноцитохимического методов в диагностике патологии мочевыводящих путей выявляемость рака мочевого пузыря составила 37,9% у пациентов с диагнозом «Макрогематурия».

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРА TMPRSS2-ERG ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д. А. Викторов, А. Н. Тороповский, А. Г. Никитин, Г. Р. Садртдинова

Место работы: ООО «ТестГен», Ульяновск

Эл. почта: viktorov@testgen.ru

Цель: Исследование экспрессии химерного гена TMPRSS2-ERG в моче пациентов с подозрением на рак предстательной железы и определение диагностических показателей данного молекулярно-генетического маркера путём сравнения с заключением гистологических исследований.

Материалы и методы: Объектом исследования являлись образцы клеточного осадка мочи, полученной после пальцевого ректального массажа предстательной железы от пациентов с подозрением на рак предстательной железы и направлением на первичную или повторную биопсию. Образцы были предоставлены ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» (г. Казань) и ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск). Всего было исследовано 68 образцов, из которых для 37 был подтверждён рак предстательной железы с помощью гистологического исследования, для 31 образца было получено отрицательное заключение гистологического исследования. Клеточные осадки получали путём центрифугирования мочи объёмом 20–50 мл. Выделение РНК из клеточных осадков мочи весом 50–300 мг осуществляли с помощью набора реагентов «Проба-НК» производства ООО «ДНК-Технология». Исследование экспрессии химерного гена TMPRSS2-ERG выполнялось с помощью набора реагентов, разработанного коллективом авторов и основанного на методе обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени. Праймеры и зонды для амплификации химерного гена TMPRSS2-ERG подбирались авторами работы на переход между образующими данный ген экзонами исходных генов TMPRSS2 и ERG, благодаря чему обеспечивалась строгая специфичность в отношении транскрипта TMPRSS2-ERG и отсутствие спе-

цифичности как по отношению к транскриптам исходных генов TMPRSS2 и ERG, так и по отношению к геномной ДНК, что подтверждалось экспериментально. Для контроля взятия материала, выделения РНК и прохождения реакции обратной транскрипции, параллельно с реакцией на химерный ген TMPRSS2-ERG с тем же образцом кДНК ставилась реакция на простат-специфичный транскрипт гена KLK3, специфичные праймеры для которой также подбирались авторами работы на экзон-экзонный переход. Для приготовления реакционных смесей для обратной транскрипции использовали Diamant RevertM РНК-зависимую ДНК-полимеразу с 10-кратным буфером, $MgCl_2$, и dNTP производства ООО «БелБиоЛаб», а также рандомные 6-мерные праймеры производства ООО «ДНК-Синтез». Для приготовления ПЦР-смесей использовали Diamant TaqD ДНК полимеразу с 10-кратным буфером, $MgCl_2$ и dNTP производства ООО «БелБиоЛаб». Оптимальные концентрации $MgCl_2$, праймеров, а также параметры обратной транскрипции и протокол ПЦР устанавливались экспериментально. Для амплификации использовали прибор DTrigme производства ООО «ДНК-Технология». Оценку экспрессии химерного гена TMPRSS2-ERG осуществляли качественным способом на основе наличия графика накопления флуоресцентного сигнала с пороговым циклом (Cp) не позднее 40. При отсутствии прохождения реакции по контрольному гену KLK3 результат для данного образца оценивали как невалидный.

Результаты: Из 37 образцов с подтверждённым гистологически раком предстательной железы у 9 была выявлена экспрессия химерного гена TMPRSS2-ERG (истинноположительные результаты), у 28 экспрессия отсутствовала (ложноотрицательные). Из 31 образца с отрицательным результатом биопсии у 30 экспрессия TMPRSS2-ERG также отсутствовала (истинноотрицательные), в 1 образце обнаружилась экспрессия химерного гена (ложноположительный). Таким образом изучаемый молекулярно-генетический маркер рака предстательной железы имеет следующие диагностические показатели: чувствительность — 24,3%, специфичность — 96,8%, положительная прогностическая ценность — 90%, отрицательная прогностическая ценность — 51,7%, диагностическая точность — 57,4%.

Заключение: Проведённое исследование показало, что выявление экспрессии химерного гена TMPRSS2-ERG с большой вероятностью (90%) указывает на рак предстательной железы. С другой стороны, у 75,7% пациентов с подтверждённым раком экспрессия данного химерного гена не выявлялась в момент исследования, что ставит под вопрос возможность использования TMPRSS2-ERG как самостоятельного молекулярно-генетического маркера для диагностики. Тем не менее, благодаря высокой специфичности (96,8%) он может быть использован как дополнительный маркер к уже зарекомендовавшему себя РСАЗ, экспрессия которого так же определяется по моче пациента, например, с помощью существующего набора реагентов «Проста-Тест» производства ООО «ТестГен», что позволит увеличить прогностическую значимость полученной комплексной тест-системы.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЬ-СПЕЦИФИЧНЫХ МАРКЕРОВ (РСАЗ И TMPRSS2-ERG) И МАРКЕРОВ НА ОСНОВЕ ПСА (ПЛОТНОСТЬ ПСА, ИНДЕКС ЗДОРОВЬЯ ПРОСТАТЫ)

Авторы: В. Д. Назаров¹, А. Г. Борискин¹, А. А. Мусаелян¹, С. А. Рева¹, Д. Г. Лебедев², С. В. Лапин¹, С. Б. Петров¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; 2. СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница», Санкт-Петербург

Эл. почта: a.musaelyan8@gmail.com

Цель: Определение диагностической значимости основных маркеров рака предстательной железы (РПЖ) для определения показаний к проведению биопсии: плотность ПСА (ПСАД), индекс здоровья простаты (ИЗП), РСАЗ и TMPRSS2-ERG.

Материалы и методы: В исследование было включено 56 пациентов с подозрением на РПЖ. Критерием включения служили возраст 55–85 лет, повышение сыровоточного ПСА, патологические участки, обнаруженные в ходе пальцевого ректального исследования либо трансректального ультразвукового исследования. Дополнительно в исследование включили 4 пациента в возрасте 28–39 лет с хроническим простатитом. У всех пациентов были взяты образцы мочи, полученные после пальцевого ректального массажа, для последующего определения экспрессии РСАЗ и наличия транскрипта TMPRSS2-ERG. Выделение РНК проводилось с помощью набора «РеалБест экстракция» (Вектор-Бест, Россия). Определение уровня экспрессии РСАЗ осуществлялось с использованием «Проста-Тест» (ТестГен, Россия), а детекция транслокации проводилась с TaqMan пробамми (Thermo Fisher Scientific, США). Также в группе пациентов с подозрением на РПЖ были собраны следующие лабораторные данные: ПСАД и ИЗП.

Результаты: После проведенного патоморфологического исследования пациенты с подозрением на РПЖ разделены на 2 группы: верифицированный РПЖ (n=38) и группа, включавшая доброкачественную гиперплазию, простатическую интраэпителиальную неоплазию (ПИН) различной степени, атипическую мелкоацинарную пролиферацию (ASAP) и хронический простатит (n=18). Для определения чувствительности и специфичности при оптимальном пороговом уровне используемых маркеров был использован ROC-анализ. При пороговом значении ПСАД (n=36) >14% чувствительность и специфичность составили 48% (95% ДИ 27,8–68,69%) и 90,91% (95% ДИ 58,72–99,77%), соответственно; при ИЗП (n=33) >45–52,38% (95% ДИ 29,78–74,29%) и 91,67% (95% ДИ 61,52–99,79%), соответственно; при РСАЗ (n=60) >28–100% (95% ДИ 90,75–100,0%) и 72,73% (95% ДИ 49,78–89,27%), соответственно. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,6582 (p=0,1353),

Онкоурология

0,754 ($p=0,01665$) и 0,8116 ($p < 0,0001$) для PCA3, ИЗП и PCA3, соответственно. Также, для PCA3 прогностическая ценность отрицательного результата составила 100% (95% ДИ 79,41–100,0%). Транслокация TMPRSS2-ERG была обнаружена в 26,32% случаев РПЖ, а также у 2 пациентов с ПИН высокой степени и ASAP.

Заключение: Определение экспрессии PCA3 и наличия TMPRSS2-ERG позволяет с высокой точностью определять необходимость первичной биопсии.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПОСЛЕ ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПОЧКИ

С. Н. Димитриади, Е. М. Франциянц, Н. Д. Ушакова, А. В. Величко

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону
Эл. почта: dimitriadi@yandex.ru

Цель: Выявить особенности динамики ранних биомаркеров острого повреждения почек (ОПП): цистатина С, ИЛ-18, KIM-1, L-FABP и NGAL у больных почечно-клеточным раком (ПКР) после резекции почки в условиях тотальной тепловой ишемии (ТИП) и по комплексу клинических и лабораторных данных выявить предикторы развития ОПП.

Материалы и методы: Ретроспективный анализ проведен на основе клинических данных 100 больных локализованным ПКР, находившихся на лечении в ФГБУ Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте МЗ РФ, возрастом $58,7 \pm 8,1$ лет. Длительность ТИП составила 15–21 минут. В сыворотке крови и в моче изучали концентрацию маркеров ОПП за 1 сутки и через 16 часов после операции при помощи ИФА с применением стандартных тест-систем: цистатин С (BioVendor, Чехия), L-FABP (Nucult Biotechnology, Нидерланды), ИЛ-18 (BenderMedsystems, США), KIM-1 и NGAL (BCMDiagnostics, США). Все больные в послеоперационном периоде разделены на 2 группы согласно классификации KDIGO. В 1-й группе больных ОПП не развилось, во 2-й — развилось ОПП.

Результаты: Исходная концентрация цистатина С крови в 1-й и 2-й группах составила $971,34 \pm 272,14$ нг/мл и $1288,75 \pm 57,22$ нг/мл, соответственно. Среди больных обеих групп имела место высокая вариабельность исходных концентраций остальных изученных маркеров в сыворотке крови и в моче, причем их динамика была в значительной степени вариабельной и через 16 часов после операции. При этом изменение концентраций ИЛ-18 и KIM-1 не коррелировало с развитием ОПП. У всех больных 2-й группы выявлен параллельный прирост исходных концентраций цистатина С, NGAL и L-FABP крови более чем на 10%, примечательно, что скорость диуреза у этих больных не превышала 70 мл/час.

Заключение: Развитие ОПП после резекции почки по поводу ПКР в условиях ТИП длительностью 15–21 минут происходит у больных с исходной концентрацией цистатина С > 1000 нг/мл, скоростью диуреза, не превышающей 70 мл/час, и сопровождается синхронным приростом в послеоперационном периоде концентраций биомаркеров: цистатина С, L-FABP и NGAL более чем на 10%. Анализ средних величин концентраций изученных маркеров не представляет существенной диагностической ценности. Выявленные изменения концентраций цистатина С, NGAL и L-FABP крови у больных, перенесших резекцию почки, сопровождающуюся ТИП продолжительностью 15–21 минута, в комплексе с дооперационным уровнем концентрации цистатина С и снижением скорости диуреза могут быть использованы в качестве прогностических признаков развития ОПП, опережающих развитие изменений концентрации креатинина сыворотки крови.

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕРИТУМОРАЛЬНОЙ ЗОНЫ НА ПРОГНОЗ РАННЕГО РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ф. С. Бова, О. И. Кит, Д. В. Бурцев, А. Ю. Максимов

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону
Эл. почта: bova-filipp@rambler.ru

Цель: Изучить особенности локализации в опухолевых клетках гипоксия-индуцибельного фактора-1 α (HIF-1 α) у пациентов с локализованным раком предстательной железы (РПЖ) в зависимости от последующего раннего рецидивирования и наличия ПИН-2 в перитуморальной зоне.

Материалы и методы: В образцах опухолевой ткани 116 больных локализованным раком предстательной железы (РПЖ) T1c-T2cN0M0 после радикальной простатэктомии (РПЭ) определяли тип окрашивания в клетке с помощью моноклональных антител к HIF-1 α методом ИГХ. РПЖ сочетался с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени (ПИН-2) в перитуморальной зоне у 35 пациентов. Биохимический рецидив (БР) РПЖ в ближайшие 2 года после РПЭ развивался у 56 пациентов, отсутствовал — у 60 больных.

Результаты: Ядерно-цитоплазматическое окрашивание опухолевых РПЖ антителами к HIF-1 α было сопряжено с повышенным риском рецидива ($p < 0,0001$). При высоком риске рецидива такой тип окрашивания встречался в 100% случаев, при промежуточном риске — в 68,8%, а при низком и очень низком риске — вообще отсутствовал. Также ядерно-цитоплазматическая локализация гипоксия-индуцибельного фактора в опухолевых клетках РПЖ встречалась чаще при последующем развитии БР по сравнению с безрецидивным течением заболевания

(73,2% против 53,3%, $p=0,043$). Одновременное обнаружение в цитоплазме и ядре опухолевых клеток РПЖ HIF-1 α повышало относительный риск (ОР) развития БР (ОР=2,4, $p=0,0001$) по сравнению с изолированным учетом локализации фактора только в ядре (ОР=1,6, $p=0,04$). При этом наличие в перитуморальной зоне РПЖ ПИН-2 не изменяло ОР рецидива РПЖ в зависимости от локализации HIF-1 α в клетке.

Заключение: Экспрессия гипоксия-индуцибельного фактора-1 α в опухолевых клетках рака предстательной железы с его ядерно-цитоплазматическим накоплением увеличивала риск развития биохимического рецидива в ближайшие два года после радикальной простатэктомии. Наличие ПИН-2 в перитуморальной зоне РПЖ не влияло на риск раннего рецидивирования в зависимости от локализации изучаемого фактора в клетке.

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА ПРИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Д. Я. Иозефи, М. А. Винидченко, Э. Р. Атаева

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону
Эл. почта: vinidchenko@mail.ru

Цель: Совершенствование МР-диагностики почечно-клеточного рака на основании МР-морфометрических и диффузионных показателей с учетом микроокружения опухолевых клеток.

Материалы и методы: Материалом для исследования послужили томографические данные 20 больных с почечно-клеточным раком, 10 больных с ангиомиолипомами и 10 больных с простыми интрапаренхиматозными кистами почек. Применяемый нами алгоритм включал визуализацию в T2, T2fs, T1 FS, DWI, заложенных аксиальных, сагиттальной и корональной плоскостях. Подробная характеристика МРТ-семиотики образований почек, включая МРТ-признаки отдельных структурных элементов и патоморфологического исследования. Измерение кортико-туморального угла осуществлялось по T2-взвешенной последовательности в аксиальной и корональной плоскостях. Серии закладывались через чашечно-лоханочную систему и область ворот почки с получением максимальной площади сечения паренхимы почки и ее лоханки. Вершина кортико-туморального угла устанавливалась на границе лоханки и ближайшей к опухоли почечной пирамидки, а его стороны закладывались по касательной к опухолевым границам. Измерение ADC в опухоли осуществлялось по DWI (b0-b1000) по методу малых областей изменений. Измерялись диффузионные показатели в солидном и полостном компонентах опухоли, паренхиме мозгового и коркового

слоев почки. Вычисляли значение измеряемого коэффициента диффузии, apparent diffusion coefficient (ADC), который определяется по формуле: $ADC = -\ln(S/S_0)/b$, где S_0 , S — интенсивность МР-сигнала без и при действии диффузионных градиентов, b — фактор диффузии. Материал для патоморфологического исследования получали после биопсии, различных видов хирургического вмешательства и аутопсии. Достоверность данных МРТ оценивали непосредственно в процессе операции или знакомились с ее протоколом.

Результаты: По данным МРТ визуализированы и описаны опухолевые процессы в почке, определены точные размеры образований, изучено локальное распространение и инвазия опухолей в соседние анатомические структуры. В результате исследования установлено, что средний диаметр злокачественной опухоли составил 3,2 см (от 2,6 до 11,5 см). Средний объем опухоли составил 19 см³. Злокачественные опухоли чаще располагались в среднем сегменте почки, более чем один сегмент вовлекался у 12 (60%) больных. Опухолевая ткань вовлекала капсулу почки у 15 (75%) больных, распространение на лоханку выявлялось в 7 (35%) случаях, сосуды почечной ножки вовлекались в 3 (15%) случаев. В группе с ангиомиолипомами средний диаметр образования составил 2,7 см (от 0,9 до 3,6 см). Средний объем опухоли составил 10 см³. Опухоли чаще располагались в нижнем сегменте почки, более чем один сегмент вовлекался у 3 (30%) больных. Среди пациентов с простыми интрапаренхиматозными кистами почек средний диаметр образования составил 3,5 см (от 1,1 до 5,2 см). Средний объем опухоли составил 22 см³. Опухоли чаще располагались в нижнем сегменте почки, более чем один сегмент вовлекался у 3 (30%) больных. Среднее значение кортико-туморального угла (считая все измерения в аксиальных и корональных проекциях) для почечно-клеточного рака 120°. Среднее значение кортико-туморального угла для ангиомиолипом 56°, для кист это значение 67°. Среднее значение ADC для почечно-клеточного рака в его солидном компоненте составляет 0,00075 мм²/с, что достоверно ниже значений исчисляемого коэффициента диффузии почечной паренхимы 0,0016 мм²/с, содержимого кисты 0,0033 мм²/с, и ангиомиолипомы 0,00165 мм²/с. Среднее значение отношения экстраренального и интрапаренхиматозного компонентов в группе наблюдений почечно-клеточного рака составляет 0,34, для простых преимущественно интрапаренхиматозных кист 0,11, а для типичных ангиомиолипом 0,14.

Заключение: Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что наблюдаемый кортико-туморальный угол для почечно-клеточного рака в исследованных наблюдениях составляет не менее 90 градусов, и тупой угол характерен для инфильтративного роста при малигнизированной опухоли. Значимое ограничение диффузии в почечно-клеточном раке и наличие относительно крупного экстраренального компонента могут быть использованы как дополнительные критерии в дифференциальной диагностике рака почки.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О ВЫЖИВАЕМОСТИ МУЖЧИН, БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧЕК, С УЧЕТОМ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

В. В. Хижа¹, К. Е. Чернов¹, К. Н. Мовчан¹, А. Е. Касаткин²,
Б. С. Артюшин³, А. Ю. Чернова¹, В. В. Хижа⁴

Место работы: 1. СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», Санкт-Петербург; 2. СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург; 3. ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», Великий Новгород; 4. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», Санкт-Петербург

Эл. почта: chernov_ke@mail.ru

Цель: Изучить показатели 5-летней наблюдаемой (НВ), скорректированной (СВ) и относительной (ОВ) выживаемости в зависимости от стадии неопластического процесса у мужчин-жителей Санкт-Петербурга (СПб) больных злокачественными новообразованиями (ЗНО) почек. Материалы и методы. Данные о продолжительности жизни больных ЗНО почек проанализированы за 1999–2013 гг. на основании сведений базы данных Популяционного ракового регистра СПб с использованием программного обеспечения «Расчет показателей выживаемости» ООО «Новел СПб», в % (P±m).

Результаты: В 1999–2003 гг. при I стадии ЗНО почек показатели в % 5-летней НВ, СВ и ОВ составили 81,9±3,6, 86,7±3,8 и 100,0, соответственно. При II стадии ЗНО почек аналогичные параметры представлялись следующими: НВ — 65,6±2,6, СВ — 73,3±2,9 и ОВ — 82,9±3,2. При II стадии онкологического процесса в почках все больные, как и при I стадии неоплазии, прожили более 5 лет. При III стадии ЗНО почек показатели 5-летней НВ составили 38,7±2,4, СВ — 46,2±2,9 и ОВ — 50,0±3,0. Медиана продолжительности жизни при III стадии составила 2,5 года. При IV стадии показатель 5-летней НВ составил 7,2±1,4, СВ и ОВ — 8,2±1,6 и 9,2±1,7 соответственно. Медиана продолжительности жизни составила 4,5 месяца. В 2004–2008 гг. при I стадии ЗНО почек показатели 5-летней НВ, СВ и ОВ составили 82,4±2,2, 91,7±2,5 и 98,0±2,0, соответственно. При данной ограниченности неопластического процесса почек все больные прожили более 5 лет. При II стадии ЗНО почек аналогичные параметры составили: НВ — 66,2±2,4, СВ — 75,9±2,8 и ОВ — 81,5±3,0, а все больные, прожили более 5 лет. При III стадии ЗНО почек показатели 5-летней НВ составили 35,6±2,4, СВ — 44,8±3,1 и ОВ — 44,3±3,0 со средней продолжительностью жизни 2,3 года. При IV стадии показатель 5-летней НВ не превышал 7,3±1,4, а СВ и ОВ — 8,8±1,7 и 8,6±1,7, соответственно. Медиана продолжительности жизни при IV стадии составила 4,2 месяца. Показатели 5-летней НВ, СВ и ОВ в 2009–2013 гг. при I стадии ЗНО почек составили 84,0±1,7, 90,7±1,9 и 98,3±1,7, соответственно. При II стадии онкопроцесса аналогичные параметры представлялись: НВ — 73,3±2,4, СВ — 80,4±2,6 и ОВ —

86,0±2,8. При начальных стадиях ЗНО почек все больные, как и в предыдущие периоды наблюдений, прожили более 5 лет. При III стадии ЗНО почек показатели 5-летней НВ составили 36,7±2,6, СВ — 46,8±3,4 и ОВ — 44,0±3,1, а медиана продолжительности жизни — 2,5 года. При IV стадии показатель 5-летней НВ отражался в значениях 5,4±1,3, СВ и ОВ — 8,3±2,1 и 6,3±1,5, соответственно со средней продолжительностью жизни 4,7 месяцев.

Заключение: Очевидно, успехи в оказании медицинской помощи (МП) больным при I и II стадиях ЗНО почек, несомненно, обусловлены ранней диагностикой патологии посредством широкого использования информативных методов лучевой диагностики, а также проведения оперативных вмешательств с использованием эндовидеохирургических технологий. Показатели выживаемости при IV стадии ЗНО почки в 2009–2013 гг. по сравнению с 1999–2008 гг. снизились, что допускает считать необходимым проведение этой группе больных тематической экспертизы качества МП и, возможно, пересмотра проводимой тактики лечения. Модернизация здравоохранения города с реализацией дополнительных масштабных федеральных и региональных программ в онкологии, безусловно, должны быть продолжены, так как осуществление этих мероприятий явно позволяет улучшить качество и продолжительность жизни пациентов.

СРОКИ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К. Е. Чернов¹, К. Н. Мовчан¹, В. В. Хижа¹, Р. Г. Гусейнов²,
Б. С. Артюшин³, А. Ю. Чернова¹, В. В. Хижа⁴

Место работы: 1. СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», Санкт-Петербург; 2. СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург; 3. ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», Великий Новгород; 4. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», Санкт-Петербург

Эл. почта: chernov_ke@mail.ru

Цель: Проанализировать результаты оказания медицинской помощи (МП) больным злокачественными новообразованиями (ЗНО) предстательной железы (ПрЖ) в медицинских организациях Санкт-Петербурга (СПб) на основании данных о показателях 5-летней выживаемости с учетом стадии неопластического процесса.

Материалы и методы: Изучены показатели 5-летней кумулятивной наблюдаемой (НВ), скорректированной (СВ) и относительной (ОВ) выживаемости больных ЗНО ПрЖ в 1999–2013 гг. по базам данных Популяционного ракового регистра СПб при использовании программного обеспечения «Расчет показателей выживаемости» ООО «Новел СПб», в % (P±m).

Результаты: В 1999–2003 гг. при I стадии ЗНО ПрЖ показатели 5-летней НВ, СВ и ОВ составили 80,8±4,3, 91,1±5,0 и 100 соот-

ветственно. При II стадии ЗНО ПрЖ аналогичные параметры имели значение: НВ — $59,7 \pm 2,2$, СВ — $71,7 \pm 2,3$ и ОВ — $85,4 \pm 2,7$. При этом все больные, как и при I стадии неоплазии, пережили 5 лет. При III стадии ЗНО ПрЖ показатели 5-летней НВ составили $39,6 \pm 1,7$, СВ — $47,4 \pm 2,0$ и ОВ — $57,7 \pm 2,4$ (медиана продолжительности жизни охарактеризована показателем 3,4 года). При IV стадии показатель 5-летней НВ составил $12,5 \pm 1,6$, СВ и ОВ — $15,0 \pm 1,9$ и $17,6 \pm 2,2$, соответственно, а средняя продолжительность жизни констатирована на уровне 10,2 месяца. В 2004–2008 гг. при I стадии ЗНО ПрЖ все больные прожили более 5 лет. Показатели НВ, СВ и ОВ составили: $79,0 \pm 3,0$, $86,5 \pm 3,3$ и 100, соответственно. При II стадии рака ПрЖ аналогичные параметры оказались: НВ — $68,7 \pm 1,3$, СВ — $79,4 \pm 1,6$ и ОВ — $93,8 \pm 1,8$. При III стадии ЗНО ПрЖ параметр 5-летней НВ составили $43,6 \pm 1,5$, СВ — $54,0 \pm 1,9$ и ОВ — $60,3 \pm 2,1$. Медиана продолжительности жизни — 3,7 года. При терминальной стадии онкопроцесса показатель 5-летней НВ констатирован на уровне $14,7 \pm 1,5$, СВ и ОВ — $18,9 \pm 2,0$ и $19,7 \pm 2,0$, соответственно (медиана продолжительности жизни — 11 месяцев). В 2009–2013 гг. параметры 5-летней НВ, СВ и ОВ больных при I стадии ЗНО ПрЖ составили $85,9 \pm 1,9$, $94,7 \pm 2,1$ и 100 соответственно. При II стадии ЗНО ПрЖ аналогичные параметры составили: НВ — $73,3 \pm 1,0$, СВ — $83,7 \pm 1,2$ и ОВ — $95,2 \pm 1,3$, и все больные, как и при I стадии неоплазии, прожили более 5 лет. При III стадии ЗНО ПрЖ показатели 5-летней НВ зарегистрированы на уровне $47,4 \pm 1,3$, СВ — $58,5 \pm 1,7$ и ОВ — $63,3 \pm 1,8$ со средней продолжительностью жизни 4,6 года. При IV стадии показатель 5-летней НВ констатирован как $20,7 \pm 1,9$, СВ и ОВ — $27,9 \pm 2,7$ и $26,5 \pm 2,5$ соответственно. Медиана продолжительность жизни — 1,6 года.

Заключение: Увеличение в Санкт-Петербурге в динамике численности контингента больных ЗНО ПрЖ, у которых констатируются повышение 5-летней выживаемости на фоне онкопроцесса и увеличение медианы продолжительности жизни, свидетельствуют об улучшении качества оказания онкоурологической помощи в медицинских организациях мегаполиса посредством использования мероприятий ранней диагностики (скрининга) и проведением оперативных вмешательств посредством мало-травматичных эндовидеохирургических инновационных технологий. Безусловно, увеличение продолжительности жизни у больных ЗНО не могло бы произойти без модернизации организации системы управления здравоохранением города с внедрением федеральных и региональных проектов в деятельность онкологов и урологов, что в последние годы целенаправленно происходит как в медицинских организациях Санкт-Петербурга, так и России в целом.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПО ПАРАМЕТРАМ СРОКОВ ИХ ВЫЖИВАЕМОСТИ

К. Н. Мовчан^{1,2}, К. Е. Чернов^{1,2}, В. В. Хижа¹, А. В. Жарков^{1,2},
Б. С. Артюшин^{1,2}, В. В. Хижа², А. Ю. Чернова¹

Место работы: 1. СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр»; Санкт-Петербург; 2. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Эл. почта: chernov_ke@mail.ru

Цель: Оценить основные статистические показатели медицинской деятельности при её предоставлении жителям Санкт-Петербурга (СПб), больным раком мочевого пузыря (РМП).

Материалы и методы: Оценены медико-статистические показатели о случаях предоставления медицинской помощи 2255 больным злокачественными опухолями (ЗО) МП. Материалы для исследования отбирались из данных, содержащихся в статистической форме № 7 за 2016–2018 гг. в СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр».

Результаты: Показатель заболеваемости жителей Санкт-Петербурга РМП в 2018 г. составил 14,2 на 100 тыс. населения. В 2016 и 2017 гг. данный параметр, соответственно, не превышал 13,90/0000 и 14,30/0000 (в РФ — 11,70/0000). Случаи опухолей МП в структуре онкоурологической патологии в Санкт-Петербурге занимают 3-е место (среди всех ЗО — 13-е). Новообразования МП, как правило, выявляются у людей в возрасте 60 лет и старше, чаще у мужчин. Удельный вес наблюдений РМП, выявленных в I–II стадиях онкопроцесса в 2018 г., составил 80,2% (в 2016 г. — 75,1%, в 2017 г. — 78,9%). Позитивная тенденция в процессе верификации случаев раннего РМП обусловлена в том числе и своевременным обращением больных за медицинской помощью. Удельный вес случаев РМП IV стадии, по сравнению с другими ЗО, в СПб значительно ниже. В 2018 г. доля группы таких случаев составила 6,7% (2016 г. — 3,8% и 2017 г. — 4,9%). Данный параметр в СПб в 2017 г. ниже Российского (9,9%). По сравнению с 2016 г. удельный вес контингента больных РМП, состоящих на учете 5 лет и более, в СПб в 2017–2018 гг. несколько увеличился (2016 г. — 54,3%, 2017 г. — 55,2%, 2018 г. — 55,9%) в связи с применением миниинвазивных (эндоскопических) технологий и других видов специализированного лечения. В РФ и Москве параметр 5-летней выживаемости несколько ниже (в 2017 г. — 52,5% и 52,7%, соответственно). Показатель одногодичной летальности при РМП в СПб в 2018 г. составил 12,1%, а в 2017 г. — 14,9%. В Москве в 2017 г. данный параметр несколько ниже — 11,7% (в РФ — 14,9%). «Грубый» показатель смертности жителей СПб по причине РМП в 2017 составил 5,20/0000 (в РФ и Москве — 4,20/0000 и 4,40/0000, соответственно).

Заключение: Оценка качества оказания медицинской помощи больным в случаях верификации у них ЗО МП вполне

Онкоурология

допустима на основании анализа медико-статистических показателей деятельности специалистов онкологической службы. В медицинских учреждениях городов и сельских поселений такая экспертная работа продолжает оставаться актуальной задачей. Её осуществление позволяет обосновать пути снижения показателей смертности населения от РМП. Основные медико-статистические показатели работы специалистов онкологической службы СПб при оказании медицинской помощи его жителям, больным РМП, позволяют считать уровень качества их обследования и лечения при данной патологии надлежащим. Последнее обусловлено эффективностью деятельности не только онкоурологов, но и менеджеров Здравоохранения города.

ЗНАЧЕНИЕ АБЕРРАНТНОГО ЯДЕРНО-ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО ТРАНСПОРТА НУКЛЕОФОЗМИНА В УСИЛЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА ХРОМОФОБНОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

И. А. Букаева, Е. А. Смирнова, С. Д. Бежанова, А. И. Пучкова, М. А. Шабанов, И. А. Букаева, Е. А. Смирнова, С. Д. Бежанова, А. И. Пучкова, М. А. Шабанов

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Эл. почта: box9939@mail.ru

Цель: Изучение особенностей ядерно-цитоплазматического транспорта ядрышкового белка нуклеофомина в клетках хромофобного почечно-клеточного рака (хромофобного ПКР) и оценка их значения в стимуляции опухолевого роста.

Материалы и методы: Материалом для исследования послужили 15 наблюдений хромофобного ПКР. Диагноз устанавливался на основании морфологических и иммуногистохимических исследований. Иммуногистохимическое исследование NPM проводили с применением моноклональных антител (фирма «EPITOMICS», клон EP11848Y).

Результаты: Среди исследованных хромофобных ПКР на основании особенностей локализации NPM в клетках были выделены две группы опухолей. В I группу вошли 7 опухолей, в которых наблюдалась каноническая ядерная локализация белка. Опухоли этой группы характеризовались четкими границами, без признаков инвазии и без прорастания опухолевых клеток в окружающую паренхиму или фиброзную капсулу почки. В опухолях II группы (8 случаев) наблюдались интраваскулярная инвазия, прорастание капсулы почки, часто с прорастанием клеток в паранефральную жировую клетчатку. В одном случае в паракавалных лимфатических узлах определялись метастазы с тотальным замещением опухолью. Особенностью опухолей II группы являлась выраженная аберрантная цитоплазматическая локализация, опосредуемая гидрофобными лейцин-богатыми сигналами ядерного экспорта

NPM и специфическим экспортом CRM1. Усиленному экспорту NPM в цитоплазму клеток II группы опухолей может способствовать образование узнаваемых CRM1 дополнительных сигналов ядерного экспорта в результате их внутри — и межмолекулярного демаскирования в ответ на стимуляцию различных сигнальных путей. Локализованный в цитоплазме NPM проявляет онкогенное действие, подавляя опухоль-супрессирующие пути и через разные механизмы усиливая инвазию и миграцию клеток.

Заключение: Нарушения ядерно-цитоплазматического транспорта NPM в клетках хромофобного ПКР, сопровождающиеся аберрантной цитоплазматической локализацией белка, играют важную роль в распространении опухоли, усиливая инвазивные и миграционные свойства опухолевых клеток.

ПРИМЕНЕНИЕ ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЙ БАКТЕРИУРИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

А. Н. Шевченко, Т. А. Зыкова, И. А. Хомутенко, Е. В. Филатова, Е. А. Шевякова, Л. А. Великородная

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

Эл. почта: lenafeel@mail.ru

Цель: Сравнительная оценка эффективности количественной ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) и культурального метода (КМ) в диагностике инфекций мочевых путей (ИМП) у онкологических больных.

Материалы и методы: Исследовано 33 образца мочи. Один и тот же образец изучали с помощью КМ и ПЦР-РВ. При использовании КМ видовую принадлежность штаммов и определение чувствительности определяли с помощью автоматической системы VITEK 2. Для обнаружения ДНК Enterobacteriaceae spp., Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Enterococcus spp., A. baumannii, Kl. pneumoniae, Ps. aeruginosa, E. coli и грибов рода Candida использовали методики ЦНИИЭ. При сопоставлении результатов разных методов из анализа исключены образцы с количеством менее 10^3 ГЭ/мл.

Результаты: КМ изолировано 16 культур микроорганизмов из 13 образцов (39,4%), в ПЦР-РВ выявлена ДНК 28 микроорганизмов в 20 образцах (60,6%). Отрицательными в ПЦР-РВ и при посеве было 14 образцов. Полное совпадение результатов было в 28 случаях (66,6% от числа выявленных микроорганизмов). В двух — в ПЦР-РВ получен отрицательный результат при положительном результате посева (E. faecalis 106 КОЕ/мл и E. coli 108 КОЕ/мл). В 12 (28,6%) — при отрицательных результатах посева в ПЦР-РВ обнаружен генетический материал возбудителей ИМП. Уровень обсемененности составил 10^3 ГЭ/мл (7 образцов), 10^4 ГЭ/мл (2), 10^5 ГЭ/мл (2) и 10^7 ГЭ/мл (1). В этиологической структуре ИМП преобладали традиционные уропатогены: E. coli, Kl.

pneumoniae, Enterococcus spp., однако ранговые значения их были разными. Моноинфекция обнаружена в 10 случаях (76,9% от положительных) КМ и в 12 (60,0%) ПЦР-РВ. Помимо рассмотренных в двух образцах была обнаружена ДНК *Ps. aeruginosa* и в одном *A. baumannii* с уровнем обсемененности 10^2 ГЭ/мл. *Ps. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Streptococcus* spp. и грибы рода *Candida* были обнаружены только при использовании метода ПЦР-РВ. На наш взгляд, в случае широкого использования ПЦР-РВ в рутинной практике необходимо продумать вопрос о правомочности автоматического переноса критериев интерпретации клинической значимости результатов, полученных с использованием КМ на молекулярный. В рассматриваемых случаях пациентам предстояло оперативное вмешательство на мочевом пузыре с трансуретральным доступом. С учетом характера предстоящего вмешательства на наш взгляд целесообразно установить более тщательное наблюдение или дополнительное обследование пациентов даже с низким содержанием ДНК клинически значимых микроорганизмов в образцах мочи для своевременного выявления и адекватной терапии ранних послеоперационных осложнений.

Заключение: Исследования, проведенные с привлечением ПЦР-РВ, могут служить эффективным инструментом для своевременного выявления проблемных микроорганизмов, в том числе штаммов, несущих генетические детерминанты резистентности.

ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВЕ 3D-МОДЕЛИРОВАНИЯ

Авторы: О. И. Кит, С. Н. Димитриади, Н. С. Демченко, Е. М. Францияни, Д. Я. Иозефи, М. А. Винидченко

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

Эл. почта: demchenko_ns@mail.ru

Цель: Повышение точности диагностики клинически значимого рака предстательной железы с использованием 3D-моделей на основе мультипараметрической МРТ.

Материалы и методы: Обследованы 126 пациентов с применением трансректальной 12-точечной биопсии, дополненной МРТ-таргетной биопсией. В исследование включены пациенты с PSA в плазме крови 1–10 нг/мл и симптомами нижних мочевых путей. Использовался томограф GE Signa HD 1.5T и рабочей станции Advantage. Протокол сканирования включал DWI, T2-FS, T2, 3D-Cube и мультифазную серию с контрастированием. Очаговые изменения структуры простаты при МРТ оценивались по системе PiRads v2.0, результаты обрабатывались на рабочей станции GEAW 4.7, послойно выделялись предстательная железа, уретра, семенные пузырьки и участки, каждый подозрительный на

наличие клинически значимого рака участок вырезался в отдельную фигуру. При помощи программы Meshlab 2016 формировалась единая модель, которая использовалась как наглядное трехмерное изображение, характеризующая объем, размеры и локализацию опухолевого поражения. В окончательной 3D-модели предстательную железу маркировали прозрачной, уретру и семенные пузырьки белым цветом. Очаги в простате в зависимости от баллов по PiRads 2.0 маркировали следующим образом: 3 балла — зеленого цвета, 4 балла — желтого и 5 баллов — красного цветов. Данную модель сохраняли и использовали как наглядное трехмерное изображение объема, размера и локализации очагов предстательной железы. При проведении стандартной 12-точечной биопсии предстательной железы под УЗИ-контролем на основе визуального анализа 3D-модели производилось по 2 дополнительных вкола в каждый участок простаты, градуированный по шкале PiRads ≥ 3 .

Результаты: Данные МРТ сопоставлялись с гистологическими результатами 12-точечной биопсии на основное 3D-моделей предстательной железы. Среди 126 пациентов изменения при МРТ по системе PiRads v2.03 балла было у 48, PiRads 4 балла — 32, PiRads 5 — у 46. Среди пациентов с PiRads 3, которым была проведена стандартная 12-точечная биопсия, дополненная прицельной биопсией на основе анализа 3D-моделей после проведения МРТ, у 4 (8,3%) выявлен клинически значимый РПЖ. Среди пациентов с PiRads 4 клинически значимый рак найден у 11 (34,4%). У пациентов с PiRads 5 клинически значимый рак найден у 33 (71,7%).

Заключение: Трансректальная биопсия предстательной железы с использованием 3D-моделирования на основе МРТ с маркировкой очагов по PI-RADS v2.0 позволяет эффективно идентифицировать клинически значимый рак предстательной железы. Выполнение трансректальной биопсии предстательной железы на основе 3D-моделирования представляет собой результат эффективного применения междисциплинарного подхода к решению проблемы диагностики клинически значимого РПЖ.

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: 1. ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж; 2. БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж

Эл. почта: kamenev_dmitrii@mail.ru

Цель: РПЖ является чрезвычайно актуальной проблемой и занимает 2 место по частоте среди онкологических

Онкоурология

болезней у мужчин в мире. В РФ в 2015 году выявлено 35540 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 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 г по январь 2017 г пролечено 294 пациента с локализованной и местнораспространенной формами РПЖ. Из них 55,5% имели промежуточный риск прогрессирования, 44,5% — высокий. Морфологическая структура опухоли — ацинарная аденокарцинома с индексом по шкале Глисон меньшей или равной 8, максимальный поток мочеиспускания меньше или равен 15 мл/с, V железы не превышал 50 см³, ПСА менее 50 нг/мл. Средний возраст пациентов составил 62,8±4,2 года. Все пациенты получали сочетанное лучевое лечение состоящее из 2-х 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 г.) 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 3 случаях наложена эпицистостома на срок от 3 до 5 месяцев. Постлучевой ректит II стадии по шкале EORTC/RTOG (1995 г.) 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 100%. Безрецидивная выживаемость в группе сочетанного лучевого лечения составила для пациентов с умеренным риском 96,6% с высоким 91,4%.

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.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАМАН-СПЕКТРОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ IN-VITRO

В. Н. Павлов, В. В. Королев, Р. Ф. Гильманова, М. Ф. Урманцев

Место работы: ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

Эл. почта: margaritagilmanova@mail.ru

Актуальность: Рак мочевого пузыря — наиболее часто встречаемая злокачественная опухоль мочевыводящих путей и по распространенности занимает 7-е место в структуре онкопатологии у мужчин и 17-е место у женщин. В России отмечается тенденция к росту заболеваемости раком мочевого пузыря, а также отмечается большое число больных с поздними стадиями. Так, в 2017 г. III клиническая стадия была зарегистрирована у 12,9% всех выявленных больных, а IV стадия — у 9,9%. Остается высокой смертность в течение первого года с момента выявления заболевания — 14,9%. Целью исследований последних десятилетий является изучение биологии опухоли и ее патогенеза, разработка новых технологий диагностики и лечения. Рамановская спектроскопия — это метод, позволяющий с высокой специфичностью исследовать ткани на молекулярном уровне во время патологической трансформации.

Цель исследования: Оценить диагностические возможности метода рамановской спектроскопии в выявлении рака мочевого пузыря.

Методы исследования: Изучено 20 образцов тканей мочевого пузыря с гистологически подтвержденным диагнозом рак мочевого пузыря и 13 образцов нормальной ткани мочевого пузыря. Исследование образцов проводилось на аппарате Horiba Scientific. Конфигурация: длина волны 785 нм, решетка 1200 gr/mm, фильтр 100%, конфокальное отверстие 300 мкм. Время интегрирования 50 с. Анализ спектральных данных проводился с использованием программного обеспечения Spectragryph.

Результаты: Анализ полученных данных фрагментов тканей рака мочевого пузыря и нормальной ткани мочевого пузыря показал, что в спектрах комбинационного рассеяния имеются значительные различия. Так, раман-флуоресцентные спектры образцов рака мочевого пузыря содержат ярко выраженные пики в диапазоне 500–2500 см⁻¹. Следует отметить высокую интенсивность пиков 750 см⁻¹ (тимин), 1000 см⁻¹ (фенилаланин), 1100 см⁻¹ (комплекс жирных кислот), которые отсутствуют в спектрах образцов нормальных тканей. Кроме того, наблюдается существенное увеличение интенсивности пиков в области 850 см⁻¹ и 1250 см⁻¹ (связь C-NH₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина) в спектрах рака мочевого пузыря по сравнению со спектрами нормальной ткани, а также появление группы пиков низкой интенсивности в области 2800–3000 см⁻¹ (липиды и белки).

Выводы: Проведенное исследование образцов тканей с подтвержденным диагнозом рак мочевого пузыря по-

казало, что в них имеется увеличение интенсивности рамановского рассеяния света по сравнению с образцами нормальной ткани мочевого пузыря, что подтверждает спектральные различия в биохимическом составе этих образцов. Чувствительность и специфичность для нормальных тканей мочевого пузыря и рака мочевого пузыря составляют 88,3% и 95%, и 97,4% и 96,1% соответственно. Эти результаты демонстрируют потенциал использования спектроскопии комбинационного рассеяния света для диагностики рака мочевого пузыря *in vitro*.

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА: РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е. А. Черногубова^{1,2}, М. И. Коган^{1,2}, М. Б. Чибичян², А. В. Аветян²

Место работы: 1. ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук», Ростов-на-Дону; 2. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону
Эл. почта: eachernogubova@mail.ru

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) в последние годы привлекает внимание исследователей в связи с ее ролью в развитии неопластической трансформации и опухолевой прогрессии. Исследования роли РАС в процессах инициации и развития рака являются приоритетными. В ткань простаты экспрессированы основные компоненты РАС: ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), рецепторы ангиотензина II первого и второго типов (AT1-R и AT2-R). **Цель:** Анализ роли РАС в процессах онкогенной трансформации при раке предстательной железы.

Материалы и методы: Проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование материала полифокальных пункционных биопсий 10 мужчин — с доброкачественной гиперплазией простаты (ДГП), 10 — с простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН), 10 — с РПЖ (ИГ ≥ 7) с использованием первичных поликлональных антител Angiotensin II Type 2 Receptor и системы визуализации EnVision FLEX (Dako, Дания) по стандартной методике.

Результаты: Большинство эффектов ангиотензина II реализуется через активацию рецепторов ангиотензина II первого типа, тогда как рецепторы ангиотензина II второго типа являются негативными регуляторами сигнальных путей, зависящих от AT1-R. AT1-R индуцирует ангиогенез, клеточную пролиферацию, обладает антиапоптотическим эффектом, AT2-R, наоборот, обладает антипролиферативными эффектами. По данным других исследователей существенных различий в количестве и распределении рецептора AT1-R при ДГП, ПИН и РПЖ не обнаружено. Результаты нашего исследования показали, что экспрессия AT2-R при разных типах пролиферации ткани простаты отличалась в ядрах эпителиальных клеток, тогда как в строме была одинаковой. В ядрах эпителиальных клеток уровень экспрессии AT2-R в снижается в ряду ДГП-ПИН-РПЖ. При ДГП — окрашивание

максимальное, при ПИН — экспрессия слабая в сравнении со стромой, при РПЖ в ядрах клеток отмечается снижение или отсутствие окрашивания. Различия статистически значимые ($p < 0,01$). Возможные механизмы проонкогенного влияния РАС связаны со стимуляцией ангиогенеза, который опосредуется преимущественно через ангиотензин II-AT1-R-зависимый сигналинг. Ангиотензин II-AT1-R-зависимый сигналинг в опухолевых и окружающих опухоль клетках направлен на ускорение процесса пролиферации и переходу к злокачественности, а также вовлечён в модулирование ангиогенеза, который рассматривается в качестве одного из основных механизмов проопухолевого влияния РАС. В противоположность этому, селективная стимуляция рецепторов ангиотензина II типа 2 (AT2-R) вызывает торможение ангиогенеза [Carbajo-Lozoya, J., Lutz S., Feng Y. et al., 2012]. Таким образом, снижение экспрессии AT2-R в ткани простаты при РПЖ опосредует активацию неоваскуляризации и торможение антипролиферативных процессов.

Заключение: Полученные данные подтверждают концепцию вовлечения РАС в процессы инициации и развития РПЖ.

■ Онкохирургия

РЕКОНСТРУКЦИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА В ХИРУРГИИ РЕЦИДИВА РАКА ЖЕЛУДКА

Авторы: Д. В. Ручкин, В. А. Козлов

Место работы: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, Москва

Эл. почта: kozipan@mail.ru

Цель: Создание концепции физиологической реконструкции в хирургии рецидива рака желудка.

Материалы и методы: В период с 2012 по 2017 гг. в НМИЦХ имени А. В. Вишневского выполнено 25 операций по поводу рецидива рака желудка. В исследуемой группе было 15 (60%) мужчин и 10 (40%) женщин, средний возраст составил 58 лет. В наших наблюдениях рецидив опухоли локализовался в зоне анастомоза у 11 (44%) пациентов, рецидив рака в культе выявлен у 8 (32%), и регионарный рецидив с ростом опухоли в ложе удаленного желудка (в лимфоузлах) наблюдали у 3 (12%) больных. Повторные операции были выполнены всем 25 пациентам. Пациенты с генерализацией онкологического процесса в исследование не включались. Экстирпацию культи желудка выполнили 8 (32%) пациентам из них; еюногастропластику (ЕГП) 4, и реконструкцию по Ру — 4. Резекцию отводящей петли с реконструкцией по Ру — 1 (4,0%), после резекции эзофагоеюноанастомоза (ЭЕА) выполнена ЕГП — 1. После резекции эзофагогастроанастомоза (ЭГА) 5 пациентам выполняли ЕГП по типу операции

Онкохирургия

Merendino-Dillard. После эзофагэктомии в качестве пластического материала в 8 (32%) наблюдениях использовали левую половину ободочной кишки, в 1 поперечно-ободочную кишку в антиперистальтическом положении ЕГП. В 1 наблюдении реконструкция осталась незавершена.

Результаты: Хирургическое лечение в объеме R0 выполнено 24 (96%) больным, в объеме R1 — одной больной (4%), R2–0. В раннем послеоперационном периоде осложнения имели место у 3 (12%) пациентов: у 1 (4%) частичная несостоятельность эзофагоэноанастомоза, и в 1 случае зафиксировано нагноение послеоперационной раны. Все они разрешились консервативно. Лишь 1 (4%) больному потребовалась релапаротомия на 9-е сутки, ввиду некроза толстокишечного трансплантата, который резецировали с выведением питательной коло- и эзофагостомы. Летальных исходов не было. В отдаленном периоде под наблюдением находилось 20 (80%) пациентов из 25. Осмотр пациентов выявил хороший функциональный результат у 9 (45%) из них, удовлетворительный — у 6 (30%). Повторная операция не принесла облегчения лишь 5 (25%) больным. Зафиксированная медиана выживаемости — 3 года.

Заключение: Сформулированные принципы физиологической реконструкции пищеварительного тракта в силу своей универсальности образуют методологическую основу не только первичных, но и повторных операций на желудке. Реконструктивные операции с пластическим замещением желудка и включением в пассаж ДПК более всего соответствуют нормальной физиологии, т.к. создают условия для порционного поступления пищи в тонкую кишку и предупреждают рефлюкс-эзофагит.

БЕЗОПАСНОСТЬ ПАЦИЕНТА В ЭНДОХИРУРГИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИОННОЙ: РОЛЬ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

О. А. Полковникова¹, В. К. Лядов^{1,2}

Место работы: 1. ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ», Москва; 2. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Эл. почта: ol.polkovnikova@mail.ru

Цель: Внедрение и освоение современных технологий в работе операционной предъявляет повышенные требования к безопасности пациента, и, следовательно, квалификации как хирургов, так и среднего медицинского персонала операционного блока. Активное вовлечение операционных сестер в процесс подготовки пациента к операции наряду с постоянным повышением их квалификации является необходимым этапом создания эффективной междисциплинарной команды в эндохирургической операционной.

Материалы и методы: Изучена работа эндохирургических операционных ФГБУ «ЛРЦ МЗ РФ» и Клинической больницы

№ 1 «МЕДСИ» в 2012–2018 гг., а также хирургических отделений ГКОБ № 1 ДЗМ в 2019 г. Проанализированы особенности подготовки оборудования и пациента к проведению длительных эндохирургических вмешательств на органах брюшной полости и малого таза. Основными задачами операционной сестры были заблаговременная подготовка инструментария и расходных материалов, контроль за укладкой пациента (по инструкциям оперирующих хирургов), грамотное и безопасное расположение и применение электрохирургического и эндоскопического оборудования, контроль за качеством и износом инструментов с особым акцентом на выявление дефектов, потенциально способных привести к развитию осложнений.

Результаты: Разработан алгоритм подготовки эндоскопического и электрохирургического оборудования к работе. Выявлены наиболее распространенные повреждения инструментов, требующие их замены во время операции, в т.ч. способные привести к электротравме нарушения оплетки многоразовых эндоскопических инструментов. Разработаны способы правильной и безопасной укладки пациента для профилактики позиционных осложнений (пролежней и плекситов), а также эффективной профилактики интраоперационной гипотермии. Изучены наиболее удобные варианты применения одноразовых комплектов белья для операционного поля в условиях большого количества необходимого оборудования. Отработаны типичные места установки оборудования, что улучшает работу операционной сестры и мобильность бригады.

Заключение: Подготовка операционной сестры к операции является сложным техническим процессом, который при несоблюдении определенных выше критериев может привести к осложнениям или невозможности продолжать вмешательство в комфортных для хирургической бригады условиях. Оптимизация работы операционной сестры в условиях современных эндохирургических операций позволит повысить безопасность проведения вмешательств для пациента и улучшить условия труда для всех членов хирургической бригады.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛОВ УСКОРЕННОГО ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ В ТОРАКО- АБДОМИНАЛЬНОЙ ОНКОХИРУРГИИ

В. К. Лядов

Место работы: ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ», Москва; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Эл. почта: vlyadov@gmail.com

Цель: Важнейшей задачей при хирургическом лечении пациентов с опухолями торако-абдоминальной локализации является снижение числа осложнений и повышение эффективности реабилитации больных. Внедрение в практику

разработанных на основе исследований с высокой степенью доказательности алгоритмов периоперационного ведения пациентов призвано решить обе эти задачи. Целью работы было изучение нестандартных организационных решений на начальном этапе внедрения комплексных протоколов периоперационного ведения пациентов.

Материалы и методы: В основу анализа легли результаты работы отделений хирургической онкологии ФГБУ «ЛРЦ МЗ РФ» и Клинической больницы № 1 «МЕДСИ» в 2012–2018 гг., а также хирургических отделений ГКОБ № 1 ДЗМ (> 10000 вмешательств за анализируемый период). Проанализированы трудности, возникающие при внедрении отдельных компонентов протоколов ускоренного выздоровления пациентов после резекций желудка, печени, поджелудочной железы, толстой кишки, операций по поводу опухолей органов малого таза. Рассмотрены особенности работы среднего медицинского персонала в условиях новых подходов к периоперационному ведению пациентов.

Результаты: Выделены ключевые организационно-методические аспекты, влияющие на успех внедрения в рутинную практику онкохирургических отделений протоколов ускоренного выздоровления. Среди них (1) создание (оптимизация/реорганизация) системы догоспитального обследования и подготовки пациента; (2) отработка системы междисциплинарного взаимодействия на госпитальном этапе, включая: (2а) разработку внутренних регламентов ведения пациента с выделением задач каждого члена междисциплинарной бригады; (2б) оптимизацию (реорганизацию) сестринской помощи, (2в) постоянное обучение и мотивацию персонала, охватывающую всех членов междисциплинарной бригады и ориентированную на конечный результат; (2 г) жесткую специализацию хирургов на выполнении конкретных оперативных вмешательств; (3) создание системы контроля за состоянием пациента после выписки; (4) выделение на начальных этапах внедрения концепции ПУВ наиболее инициативных и заинтересованных в повышении эффективности работы руководителей среднего звена — заведующих отделениями, старших медицинских сестер, обеспечивая им поддержку администрации при решении многочисленных вопросов, всегда возникающих при внедрении любых новаций.

Заключение: Продемонстрированы основные организационные аспекты, влияющие на эффективность внедрения в практику протоколов ускоренного выздоровления в торако-абдоминальной онкохирургии.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЕЧЁНОЧНЫМИ МЕТАСТАЗАХ РАКА ПОЧКИ

Ю. И. Патютко, А. Г. Котельников, Д. В. Подлужный, А. Н. Поляков, Н. Е. Кудашкин, И. С. Проскуряков

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Эл. почта: kolosok007@bk.ru

Цель: Изучить ближайшие и отдалённые результаты применения хирургической тактики в лечении больных печёночными метастазами рака почки (РП) и выявить факторы прогноза.

Материалы и методы: В ретроспективное исследование включены все идентифицированные по архивным данным клинические наблюдения оперативных вмешательств по поводу метастазов РП в печени, выполненных в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина с 1990 по 2019 гг. Оценка долгосрочной выживаемости проводилась с помощью метода Каплана-Майера от даты первой операции на печени, полученные данные изучаемых групп сравнивались с помощью log-rank теста.

Результаты: Из 70 рассматриваемых больных у 55 пациентов произведены экономные резекции печени, включая радиочастотную термоабляцию, у 15 — обширные. В сроки от 8 до 18 мес. после первой операции четверо больных прошли повторные хирургические вмешательства по поводу развития метастазов в ремнанте печени. Уровень послеоперационных осложнений составил 33%. В группе экономных резекций печени — 29% (16 больных), обширных резекций — 47% (7 больных). Зафиксирован 1 (1%) интраоперационный летальный исход во время правосторонней гемигепатэктомии в результате острой сердечно-сосудистой недостаточности. Летальности в течение 90 дней после операции не отмечено. 5- и 8-летняя общая выживаемость (ОВ) составила $61 \pm 6\%$ и $32 \pm 8\%$ соответственно, медиана ОВ — 72 мес. (межквартильный интервал 19–108 мес.). При однофакторном анализе выявлены следующие предикторы, достоверно ухудшающие ОВ: 1) III–IV стадии онкозаболевания на момент удаления первичной опухоли, $n = 46$, $p = 0,02$; 2) несветлоклеточный гистологический тип метастазов РП, $n = 18$ (26%), $p = 0,02$; 3) синхронный характер поражения, $n = 39$ (56%), $p = 0,02$; 4) объём интраоперационной кровопотери более 2000 мл, $n = 26$ (37%), $p = 0,004$; 5) осложнённое течение послеоперационного периода, $p = 0,045$. При этом не было обнаружено статистически значимого негативного воздействия на ОВ таких факторов, как 1) пол (мужчин 59%, женщин 41%), $p = 0,25$; 2) возраст на момент операции 65 лет и более, $n = 11$ (16%), $p = 0,64$; 3) количество метастазов в печени более одного, $n = 22$ (34%), $p = 0,59$; 4) наличие сочетанных солитарных и единичных (2–3 узла) метастазов в других органах, $p = 0,48$; 5) экономный, $n = 55$ (79%), или обширный, $n = 15$ (21%), объём удаления паренхимы органа, $p = 0,39$.

Заключение: Использование хирургического подхода в лечении больных метастазами РП в печени сопровождается приемлемым уровнем осложнений и послеоперационной

Онкохирургия

летальности и обеспечивает многолетнюю ОВ. Лучшие отдаленные результаты достигаются у больных I–II стадией заболевания на момент удаления первичной опухоли, при метастазах светлоклеточного РП в печени, малом объеме интраоперационной кровопотери и отсутствии послеоперационных осложнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕЗЕКЦИИ ВЕРХНЕЙ БРЫЖЕЕЧНОЙ ВЕНЫ ПРИ РАКЕ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О. И. Кит, О. В. Кательницкая, А. А. Маслов, А. Ю. Максимов, Ю. А. Геворкян, Е. Н. Колесников, Д. А. Харагезов, А. В. Снежко, С. А. Малинин

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

Эл. почта: katelnickaya@yandex.ru

Цель: Оценить влияние типа резекции ВБВ на онкологические результаты при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы.

Материалы и методы: В период с 2015 года по 2019 год выполнена 31 панкреатодуоденальная резекция с венозной ангиопластикой при раке головки поджелудочной железы. Включено 14 женщин и 17 мужчин с рентгенологическими признаками опухолевой инвазии ВБВ. Средний диаметр опухоли составил 3,3 см.

Результаты: Протезирование ВБВ (протез ПТФЭ) выполнено у 17 пациентов (55%), циркулярная резекция с прямым анастомозом — 4 (13%), краевая резекция — 10 (32%). Венозная реконструкция планировалась до операции у 61,3% больных. В раннем послеоперационном периоде тромбоз зоны реконструкции развился у одного больного (3,2%), кровотечение из ложа поджелудочной железы — в одном случае (3,2%). Послеоперационная летальность составила 6,4% (2 больных). После окончательного гистологического исследования высокая частота макроскопически неполной резекции диагностирована только в группе краевой резекции (5 больных). Микроскопически неполная резекция при краевой резекции стенки вены выявлена у 2 пациентов, при прямом анастомозе — в 1 случае, протезировании ВБВ — 2. Наиболее низкая 1-летняя выживаемость отмечена в группе краевой резекцией (0%). При прямом анастомозе (25%) и протезировании ВБВ (29%) не выявлено значимых различий в показателях выживаемости (относительный риск (ОР) 1,04; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,11–6,5, $p > 0,05$). Полная резекция R0 опухоли улучшает выживаемость больных (ОР 2,8; 95% ДИ 1,1–7,4, $p < 0,05$). Дополнительным фактором риска, влияющим на показатель полноты резекции, является планирование венозной резекции (ОР 6,1; ДИ 95% 2,1–17,9, $p > 0,05$).

Заключение: Расширение объема операции при ПДР за счет венозной резекции и реконструкции имеет приемлемые показатели послеоперационной заболеваемости и смертно-

сти. Резекция ВБВ с реконструкцией прямым анастомозом или протезированием по сравнению с краевой резекцией имеет более лучшие онкологические результаты.

РЕДКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГИГАНТСКОГО МЕТАТИПИЧЕСКОГО РАКА КОЖИ ПЕРЕДНЕЙ ГРУДНОЙ СТЕНКИ С ЗАКРЫТИЕМ ДЕФЕКТА МНОЖЕСТВЕННЫМИ ПЕРЕМЕЩЕННЫМИ КОЖНО-МЫШЕЧНЫМИ ЛОСКУТАМИ

А. Д. Зикиряходжаев, О. В. Пикин, Н. Н. Волченко, К. И. Колбанов, В. В. Ефанов, В. В. Бармин, В. С. Суркова, А. Р. Босиева

Место работы: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Эл. почта: ms.bosieva@mail.ru

Цель: В данной статье описано редкое клиническое наблюдение хирургического лечения метатипического рака кожи передней грудной стенки с закрытием дефекта множественными перемещенными кожно-мышечными лоскутами.

Материалы и методы: Пациент Л. 58 лет обратился в МНИОИ им. П. А. Герцена с жалобами на новообразование на коже передней поверхности грудной стенки справа размерами 11 x 6 см. с вовлечением ареолы соска, распространяющееся в толщу кожи и интимно прилегающая к большой грудной мышце без наличия видимой границе с ней. По данным гистологического исследования биоптата образования кожи картина базальноклеточного рака с изъязвлением.

Результаты: С учетом обширной первичной язвы, необходимостью полного пластического закрытия иссеченного дефекта передней грудной стенки запланировано хирургическое лечение с использованием множественных перемещенных кожно-мышечных лоскутов (LD — торакодорзальный лоскут, VRAM — вертикальный кожно-мышечный лоскут на прямой мышце живота, PERFORATOR FLAP — лоскут на перфорантных сосудах). Соответственно разметке двумя полуовальными разрезами в проекции широчайшей мышцы спины рассечены кожа и подкожная клетчатка. Выделен лоскут широчайшей мышцы спины размерами мышечного компонента 12x6 см. (LD лоскут). Лоскут перемещен в зону удаленной опухоли на ножке, содержащей торакодорзальные сосуды. Двумя полуовальными разрезами в области перфорантного лоскута слева рассечены кожа и подкожно-жировая клетчатка. Выделены перфорантные сосуды *a. et. v. thoracica interna* во втором и третьем межреберьях. На перфорантных сосудах лоскут ротирован в сторону дефекта передней грудной стенки (PERFORATOR FLAP). Двумя эллипсоидными вертикальными разрезами в проекции левой прямой мышцы живота рассечены кожа и подкожная клетчатка с оставлением пупка. Вскрыто влагалище прямой мышцы живота слева, сформированное из апоневроза наружной косой мышцы

живота и частично внутренней косой мышцы живота. По белой линии выделен фрагмент левой прямой мышцы живота, сформирована мышечная ножка, прослежен ход а. et v. epigastricae inferior profunda по задней поверхности мышечной ножки, сосуды выделены, лигированы и пересечены. Левая прямая мышца живота пересечена снизу. Лоскут подкожно перемещен через подкожный тоннель на левой прямой мышце живота в область дефекта (VRAM лоскут). Дефект полностью укрыт перемещенными лоскутами.

Заключение: Диагностика метатипического базально-клеточного рака кожи требует тщательного сбора анамнестических данных, проведение морфологического исследования образования, позволяющей дать точную гистопатологическую картину опухоли. Основным методом лечения остаётся по-прежнему хирургический, сопровождающийся широким иссечением опухоли. МТПК следует рассматривать как более агрессивную форму рака кожи с высокой частотой рецидивов и риском метастазирования.

МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРЕДОПУХОЛЕВОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ — ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ МАСТОПАТИИ. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

И. Б. Максимов, П. М. Староконь, Р. М. Шабаетов, Н. И. Галик

Место работы: Филиал Военно-медицинской академии
им. С. М. Кирова МО РФ, Москва

Эл. почта: kampramis@mail.ru

Цель: Изучить результаты лечения фиброзно-кистозной мастопатии на основе оценки качества жизни пациенток в отдаленном послеоперационном периоде.

Материалы и методы: В исследование включались пациентки на основании результатов клинического, эхографического и маммографического обследований с диагнозом фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ) с преобладанием кистозного компонента. Исследуемые пациентки были с сохраненным менструальным циклом. В основу данной работы легли наблюдения за 97 женщинами. Группа сравнения — 15 здоровых женщин. Все женщины были обследованы до и после окончания лечения по следующему алгоритму: осмотр и пальпация молочных желез (МЖ) с последующей оценкой клинической симптоматики; анализ анамнестических данных; маммографическое исследование; УЗИ МЖ с измерением размера кистозных образований. После операции на 3, 6, 12 месяцев проводились контрольные осмотры, пальпации МЖ с оценкой клинической симптоматики и контрольным УЗИ. До окончания исследования под наблюдением находилось 97 пациенток. Все наши обследования проводились в первой половине менструального цикла. В пределах данной работы проведено клиническое исследование качества жизни (КЖ) пациенток, перенёвших оперативное лечение. Группа № 1 (основная) состояла из 62 пациенток: 29 жен-

щинам выполнялась лазерная абляция-коагуляция кист молочных желез под УЗ-навигацией и 33 выполнялось склерозирование кист молочных желез 1% раствором натрия тетрадецилсульфата под УЗ-навигацией. Ко второй группе № 2 относились 20 женщин, которым выполнялось оперативное вмешательство общепринятым периареолярным доступом. Не ранее чем через 12 месяцев после выполненного оперативного лечения было проведено обследование пациенток по опросникам с целью определения уровня качества жизни (КЖ). Использовали русскоязычную версию опросника SF-36 (ShortForm).

Результаты: Средний возраст исследуемых пациенток составил $42,1 \pm 7,3$ года. У 27 (27,8%) женщин наблюдалась онкологическая наследственность (у ближайших родственников в анамнезе имелся рак молочной железы или рак женских половых органов). В результате исследования выявлено, что кисты молочных желез малого размера (менее 2 см) практически не имеют клинической симптоматики. Все женщины, которым выполнялось лечение кист молочных желез малоинвазивным способом, смогли приступить к работе на следующий день, без оформления больничного листа, что является немаловажным показателем преимущества лечения данным способом. Через год после выполнения хирургического лечения путем периареолярного доступа отмечались косметические дефекты у 9 (45,1%) женщин в виде рубца периареолярной области, незначительного дефекта оперированной молочной железы, что отражалось на результатах опроса по КЖ приведенного ниже. Ни у одной из женщин, которым выполнялись оперативные вмешательства традиционным или малоинвазивными методами, рецидива заболевания в течение года не выявлено. Наблюдение продолжается. Качество жизни (КЖ) пациенток через 12 мес. после операций выполненным периареолярным доступом (группа № 2), по всем показателям уступает КЖ пациенток, которым проводились оперативные вмешательства малоинвазивными методиками (группа № 1). Самые высокие показатели КЖ отмечались в группе сравнения (группа № 3). Так, показатель физического функционирования в группе № 1 был достоверно выше, чем в группе № 2, но ниже, чем в группе № 3 (соответственно 83,7; 67,8; 96,0 бал.). Показатели ролевого функционирования также были достоверно выше в группе № 1 по сравнению с группой № 2 (78,2 бал. против 68,8 бал.). Такая же динамика сохранялась при анализе показателей жизнеспособности и социального функционирования. Исследование психоэмоциональных показателей КЖ также подтвердили более положительную динамику у пациенток, оперированных малоинвазивными методами. Так, данные эмоционального функционирования у пациенток группы № 1 были 77,4 бал., против 63,3 бал. в группе № 2. В группе сравнения этот показатель составил 93,3 бал. Показатели общего здоровья и болевого синдрома в группе № 1 были соответственно на 20 и 18% выше, чем в группе № 2. Таким образом все показатели отражающие уровень качества жизни через 12 месяцев были выше в группе пациенток оперированных малоинвазивными методами,

Онкохирургия

чем в группе женщин, которым выполнены секторальные резекции. Учитывая, что ни у одной пациентки в течение периода наблюдения не выявлено рецидива патологии, можно сделать вывод об эффективности внедряемых методов лечения.

Заключение: Лечение фиброзно-кистозной мастопатии должно быть преимущественно малоинвазивным, а выбор каких именно малоинвазивных методик должно осуществляться индивидуально. Применение малоинвазивных технологий позволит повысить качество жизни женщин, уменьшить инвазивность хирургических операций, избавит от риска тяжелых послеоперационных осложнений, рецидива заболевания, уменьшит риск озлокачествления. Необходимо отметить, что исследование продолжается и ближайшее время можно будет проследить результаты лечения через 24 и более месяцев.

ПРЕИМУЩЕСТВО СПОСОБА УСТРАНЕНИЯ ПЕТЛЕВОЙ КОЛОСТОМЫ МЕТОДОМ КИСЕТНОГО ШВА

Р. В. Коньков, И. И. Александров, М. А. Собчук

Место работы: ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1», Краснодар

Эл. почта: msobchuk@mail.ru

Цель: Оценить и сравнить способ устранения петлевой колостомы методом кисетного шва. Усовершенствовать способ устранения петлевой колостомы.

Материалы и методы: С 2016 по 2019 гг. на базе Краснодарского клинического онкологического диспансера пациентам выполнялись устранения петлевой колостомы методом кисетного шва. Проводился многофакторный анализ, изучающий преимущества данного метода.

Результаты проведенного исследования: По сравнению с общепринятой методикой данный метод имеет свои преимущества. 152 пациентам выполнено внебрюшное устранение двустольной колостомы с формированием отдельных узловых швов в поперечном направлении. Нагноение послеоперационной раны возникло у 11,8% (18 пациентов). Несостоятельность анастомоза, вылеченная консервативно у 4,6% (7 пациентов). 97 пациентам выполнено внебрюшное устранение колостомы с формированием кисетного шва. В этом случае нагноение послеоперационной раны у 6,2% (6 пациентов). Несостоятельность анастомоза возникло в 1,03% случаев (1 пациент).

Заключение: Наши исследования показали, что время операции значительно сокращается, также устранение петлевой колостомы методом кисетного шва технически выполняется проще. Формирование анастомоза может быть выполнено одним хирургом без ассистента. Частота несостоятельности при данной методике устранения стомы значительно меньше (1,03%). Ценность и особенность шва состоит в том, что края кишечной стенки погружаются полностью, исключая разгерметизацию. При этом не

происходит нарушение питания стенки, что доказывает вековой опыт аппендэктомий.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

О. И. Кит, Ю. А. Геворкян, Н. В. Солдаткина, Д. А. Харагезов, С. И. Полуэктов, В. Е. Колесников, Д. О. Каймакчи, А. В. Дашков, Д. С. Петров, М. Н. Дурицкий, О. Н. Статешный

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону
Эл. почта: snv-rnioi@yandex.ru

Цель: Оценить возможности миниинвазивных комбинированных вмешательств при метастатическом колоректальном раке.

Материалы и методы: Проведен анализ 232 комбинированных оперативных вмешательств при метастатическом колоректальном раке. Преобладали G2 аденокарциномы (70,7%). Отдаленные резектабельные метастазы были в печени — у 235 больных, придатках матки — у 79 больных, легких — у 9 больных. Объем вмешательства на кишке был стандартным. По поводу метастазов выполнено 121 резекция печени, 23 гемигепатэктомии, 42 надвлагалищные ампутации матки с придатками, 37 пангистерэктомий, 9 резекции легкого. 37 комбинированных вмешательств выполнено из лапароскопического доступа: 14 резекций печени, 1 гемигепатэктомия, 8 надвлагалищных ампутаций матки с придатками, 5 пангистерэктомий, 9 резекций легкого. При выборе лапароскопического доступа при метастатическом колоректальном раке мы основывались на возможностях лапароскопии в соблюдении онкологических принципов хирургических вмешательств: 1) обеспечение необходимых границ и объемов резекции (в том числе: высокая перевязка питающего сосуда, мобилизация кишки с сохранением собственной фасции, использованием «no-touch»-технологии, адекватная лапароскопическая лимфодиссекция, выполнение тотальной мезоректумэктомии при раке ампулярного отдела прямой кишки); 2) возможность лапароскопической резекции кишки, печени, легкого, гениталий; 3) предотвращение диссеминации опухолевых клеток (удаление препарата в герметичном пластиковом контейнере, защита раны и др.); 4) адекватная интраоперационная ревизия; 5) схожие отдаленные результаты лапароскопических и открытых операций при колоректальном раке.

Результаты: Послеоперационные осложнения развились у 15% больных после малоинвазивных вмешательств и у 32% после открытых ($p < 0,05$). Несостоятельность аппаратного анастомоза при минидоступе составила 4,6%, при лапаротомии — 5,2%. Преимуществами минидоступа были: снижение потребности в анальгетиках в 2,7 раза,

уменьшение пребывания в стационаре на 3–5 суток, сокращение сроков восстановления физической активности на 3–4 суток. Комбинированные вмешательства при метастазах в легкие выполнялись только при минимальноинвазивном доступе.

Заключение: Малоинвазивный доступ позволяет расширить спектр комбинированных оперативных вмешательств при метастатическом колоректальном раке, снизить общее число послеоперационных осложнений, улучшить реабилитацию больных. Это позволяет продолжить специальное лечение в сжатые сроки.

■ Нейроонкология

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ НАВИГАЦИЯ В ХИРУРГИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ АСТРОЦИТОМ

А. Ю. Рында, В. Е. Олюшин, Д. М. Ростовцев, Ю. М. Забродская

Место работы: «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова» — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Эл. почта: artemii.rynda@mail.ru

Цель: Улучшить результаты лечения больных с злокачественными астроцитомами путем повышения радикальности проводимого оперативного лечения.

Материалы и методы: Исследование включало пациентов с астроцитарными опухолями головного мозга высокой степени анаплазии по Grade (III–IV), находящиеся на лечении в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова с 2012–2016 гг. Всего 30 пациентов — 2 группы, по 15 пациентов в каждой. Одной из них применялась интраоперационная флуоресцентная диагностика с препаратом группы хлоринов E62 поколения (Фотодитазин), в другой использовался препарат 5 АЛА. Глиобластом (Grade IV) по 10 в каждой группе, анапластических астроцитом (Grade III) — по 5 в группе. Препарат фотодитазин вводился внутривенно за 1,5–2 часа до операции, 5 АЛА пациенты получали per os за 4–6 часов до начала операции. Набор в обе группы учитывал возраст пациентов, локализацию опухоли, наличие сопутствующих заболеваний. Оценка флуоресценции фотодитазина проводилась с помощью микроскопа Leica со специальным флуоресцентным модулем (производства ЛОМО, СПб), флуоресценция 5 АЛА оценивалась на микроскопе Carl Zeiss OPMI Pentero, и специального программного обеспечения RSS Cam-Endo 1.4.313. Радикальность проводимого оперативного вмешательства оценивалась по данным послеоперационного МРТ головного мозга в течение первых 24 часов.

Результаты: Анализ интенсивности видимой флуоресценции не выявил достоверных различий между фотодитазином и 5 АЛА. Оба вещества одинаково хорошо накапливались в тканях опухоли. Для глиом Grade III

чувствительность метода флуоресцентной диагностики с фотодитазином составила 83,3%, с 5 АЛА — 82,9%, специфичность — 76,7% и 75,4 соответственно. Для глиом Grade IV чувствительность метода флуоресцентной диагностики с фотодитазином составила 88,7%, с 5 АЛА — 88,8%, специфичность — 83,1% и 81,4% соответственно. Тотальность резекции (GTR — gross total resection) в группе Grade III глиом — 91% для фотодитазина, 91,4% — для 5 АЛА; в группе Grade IV глиом тотальность была 93,7% для фотодитазина, 92,9% — для 5 АЛА.

Заключение: Флуоресцентная навигация в хирургии глиальных опухолей позволяет осуществлять контролируруемую резекцию опухолевой ткани за счет избирательной флуоресценции патологической ткани, при этом повреждение здоровой ткани мозга сводится к минимуму. За счет такого подхода достигается наиболее высокий процент тотальности проводимого оперативного лечения, что позволяет в дальнейшем увеличить межрецидивный интервал и величину продолжительности жизни. Современные подходы в хирургии астроцитом диктуют необходимость применения флуоресцентной навигации, уровень информативности которой во время операции не имеет аналогов.

ВОЗМОЖНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ХИРУРГИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ПОЛУШАРИЙ БОЛЬШОГО МОЗГА

Авторы: А. Ю. Рында, В. Е. Олюшин, Д. М. Ростовцев, Ю. М. Забродская

Место работы: «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова» — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Эл. почта: artemii.rynda@mail.ru

Цель: Увеличить величину безрецидивного периода и медиану продолжительности жизни больных с злокачественными глиомами полушарий большого мозга за счет повышения радикальности оперативного вмешательства при помощи использования интраоперационной фотодинамической терапии (ФДТ), инициирующей совершенно иные антибластомные механизмы в опухолевых клетках.

Материалы и методы: В исследование были включены пациенты с морфологически верифицированным диагнозом злокачественной глиомы, находящиеся на лечении в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова с 2004–2016 гг. Всего 170 пациентов, из них 85 пациентам применялась интраоперационная фотодинамическая терапия с препаратом группы хлоринов E62 поколения (Фотодитазин), 85 больных были контрольной группой. В дальнейшем в зависимости от степени злокачественности опухоли больные обеих групп получали адьювантную терапию (химиотерапия, лучевая терапия). Комплексный сравнительный статистический анализ групп показал, что группы были репрезентативны по полу, возрасту, размеру опухоли, общему состоянию по шкале Карновского, радикальности проводимого оперативного вмешательства по данным послеоперационного

Опухоли головы и шеи

МРТ (КТ) головного мозга в течение первых 72 часов. Препарат Фотодитазин вводился внутривенно за 1,5–2 часа до операции. Источником облучения был полупроводниковый лазер «Лактус-2,5» мощностью до 2,5 Вт и длиной волны излучения 662 нм с моноволоконным гибким световодом с насадками. После резекции опухоли в ложе удаленной опухоли помещали гибкий световод с насадками, учитывая геометрию послеоперационной полости и проводили сеанс облучения в световой дозе 120–180 Дж/см².

Результаты: Использование фотодинамической терапии в составе комплексной терапии глиальных опухолей головного мозга позволяет увеличить медиану выживаемости больных с Grade III-глиомами до 38,5±5,3 месяцев (контрольная группа — 22,9±2,8 месяца), для больных Grade IV-глиомами до 20,6±4,3 месяца (контрольная группа — 14,1±3,3 месяцев) ($p=0,0002$); и величину безрецидивного периода для больных с Grade III-глиомами до 21,3±3,4 месяцев (контрольная группа — 16,6±2,9 месяца) ($p=0,0002$); для больных с Grade IV-глиомами до 10,8±2,2 месяцев (контрольная группа — 8,0±2,0 месяцев) ($p=0,0001$).

Заключение: Интраоперационное применение фотодинамической терапии повышает радикальность проводимого оперативного вмешательства за счет активации множества клеточных антибластомных механизмов и затрагивает опухолевые клетки находящиеся на значительном удалении от основной массы опухоли, приводя к их гибели по апоптотическому пути. ФДТ не обладает системным, цитотоксическим побочным влиянием на органы и ткани в отличие от химиотерапии и лучевой терапии. Методика фотодинамической терапии доказано увеличивает медиану продолжительности жизни и величину безрецидивного периода у больных с злокачественными глиомами. Фотодинамическую терапию необходимо использовать в составе комплексного лечения злокачественных глиом наравне с другими методами адъювантной терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОМАМИ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

К. С. Яшин, А. В. Морев, А. Ю. Ермолаев, И. С. Братцев, И. А. Медяник

Место работы: Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

Эл. почта: jashinmed@gmail.com

Цель: оценить результаты комбинированного лечения пациентов с ГНСЗ в Нижегородской области.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ лечения 101 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом ГНСЗ (WHO Grade I–II), которые были оперированы в ведущих нейрохирургических стационарах Нижегородской области в период с 2009 до 2017 гг. При проведении гистологического исследования у 62 пациентов

(52,5%) была выявлена диффузная астроцитома, у 6 (5%) — олигоастроцитома, а у 17 (14,4%) — олигодендроглиома. Пациенты были разделены на две группы: в группу 1 ($n=49$) вошли пациенты, которым было проведено только оперативное вмешательство, в группу 2 ($n=52$) — пациенты, которые прошли комбинированное лечение, включающее лучевую и химиотерапию. Медиана наблюдения составила 34 месяца. На основании года начала лечения пациенты были разделены на три группы: (1) 2009–2011 гг.; (2) 2012–2014 гг.; (3) 2015–2017 гг. Оценка общего состояния пациентов осуществлялась при помощи индекса Карновского. Выживаемость больных от даты хирургического вмешательства рассчитывалась методом Каплан-Майера, сравнение выживаемости в группах с использованием F-теста Кокса. Результаты лечения оценивались по показателям кумулятивной выживаемости. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программа Statistica 10.

Результаты: Сравнение групп не выявило статистически значимых различий по полу, возрасту, локализации опухоли, количеству проведенных операций и радикальности удаления, индекса Карновского в до- и послеоперационном периоде. Проведенный анализ выживаемости методом Каплан-Майера выявил достоверные различия между кривой общей выживаемости в изучаемых группах ($p=0,036$). При этом 2- и 5-летняя выживаемость в группе 1 составила 84,6% и 57%, а в группе 2 — 88,3% и 77,1% соответственно. Также была выявлена статистически достоверная ассоциация между проведением пациенту комбинированного лечения (а не только оперативного) и периодом началом лечения — r (Кендалл-Тай) = 0,18.

Заключение: Проведение комбинированного лечения у пациентов с ГНСЗ улучшает показатели общей выживаемости в данной группе пациентов. В Нижегородской области отмечается тенденция к увеличению количества пациентов, которым проводится комбинированное лечение ГНСЗ.

■ Опухоли головы и шеи

К ВОПРОСУ О ЛЕЧЕНИИ РАКА СРЕДНЕГО УХА

П. В. Светицкий

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

Эл. почта: svetitskiy.p@gmail.com

Цель: Поделиться личным многолетним опытом по лечению больных данной патологией, где основное внимание уделялось операции.

Материалы и методы: Нами прооперировано 12 больных раком среднего уха. Мужчин было 8, женщин 4. Возраст составлял от 35 до 65 лет. У 2 женщин и 2 мужчин имелся

паралич лицевого нерва. У всех больных наружный слуховой проход был obturated опухолью. Диагноз был гистологически подтвержден — плоскоклеточный рак. При КТ-исследовании у всех больных процесс распространялся на сосцевидный отросток. Больные предварительно получили предоперационное облучение на гамма-терапевтическом аппарате (СОД — 40–45 Гр.).

Операция: 7 больным, имеющих шейные метастазы, вначале была проведена лимфодиссекция в объеме IIА-В, III уровней. Трепанация височной кости осуществлялась по Цауфаль — Левину. Обнажали антрум, вход в него, вскрывали барабанную полость. По ходу операции удалялись пораженные, как правило, остатки слуховых косточек. Удалялись пораженные опухолью костные ткани вместе с верхушкой сосцевидного отростка. В процессе операции у 6-ти больных был обнажен горизонтальный участок лицевого нерва. У всех больных, из-за распространенности процесса, обнажался сигмовидный синус, а у 2 — луковица яремной вены. У 5 больных была обнажена неизменная твердая мозговая оболочка. Особую сложность и осторожность требует удаление опухоли из барабанной полости с сохранением стенок внутреннего уха. В послеоперационном периоде больные получали химиотерапию.

Результаты: Из 12 больных больше 1 года прожило 10 (83%), 2-х лет — 7 (58%) и 3-х лет — 5 (41%) больных.

Заключение: Рак среднего уха является редким и тяжелым заболеванием, чаще с неблагоприятным исходом. Данная патология требует совершенствование существующих и поиска новых методов диагностики и лечения.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕНТГЕНОЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЯЗЫКА

А. К. Гварамия, М. А. Енгибарян

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону
Эл. почта: mar457@yandex.ru

Цель: Улучшение результатов лечения местно-распространенного рака языка за счет использования двухэтапной суперселективной химиоэмболизации в качестве подготовительного этапа хирургического лечения.

Материалы и методы: Мы располагаем опытом лечения 25 пациентов с местно-распространенным раком языка (III и IV стадии). Данным пациентам в качестве подготовительного этапа хирургического лечения проводили двухэтапное сочетанное воздействие на опухолевое поражение с использованием временного интервала. После предварительного ангиографического исследования и выявления «целевых» сосудов, кровоснабжающих опухоль, на первом этапе лечения проводилась суперселективная внутриартериальная химиотерапия, максимально насыщая зону опухоли химиопрепаратом. Через 7 дней осуществляют второй этап — эмболизацию всех обнаруживаемых

новообразованных артерий опухоли, достигая тотальной деваскуляризации опухоли. На следующий день выполняют операцию в объеме адекватном распространенности опухолевого процесса. Таким образом, операция выполняется после достижения деваскуляризации опухоли, но до развития тяжелых проявлений постэмболизационного синдрома.

Результаты: у 20 больных отмечалась регрессия опухоли различной степени выраженности (20–30%), у всех пролеченных данным способом лечения больных было отмечено снижение пролиферативной активности опухоли, уменьшение болевого синдрома в 22 случаях, уменьшение ихорозного запаха изо рта. Уменьшение кровопотери во время операции было отмечено у всех 25 больных, что позволило работать на «сухом» операционном поле, под хорошим визуальным контролем границ опухоли. Минимизируется кровопотеря во время удаления хорошо васкуляризованных опухолей языка, что особо актуально у пациентов с исходными явлениями анемии, за счет чего сокращаются сроки реабилитации и повышается качество жизни пациентов. Кровопотеря во время операции составляла 90–110 мл.

Заключение: использование временного интервала между суперселективной внутриартериальной химиотерапией и эмболизацией опухолевых сосудов позволяет максимально реализовать эффекты каждого воздействия и таким образом улучшить результаты лечения больных с местно-распространенными формами языка.

ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ НА РАННЕМ ЭТАПЕ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

*М. Ш. Магомед-Эминов¹, О. С. Орлова^{2,3}, Д. Н. Решетов⁴,
Д. В. Уклонская⁴, Ю. М. Хорошкова¹*

Место работы: 1. Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва; 2. ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России», Москва; 3. Московский педагогический государственный университет, Москва; 4. Негосударственное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница № 2 имени Н. А. Семашко» ОАО «РЖД», Москва
Эл. почта: d_uklonskaya@mail.ru

Цель: Согласно последним данным отечественной и зарубежной статистики, показатели заболеваемости злокачественными опухолями головы и шеи продолжают расти. Современные возможности медицины все чаще позволяют сохранить пациентам жизнь, однако неизбежно приводят к целому ряду тяжелых косметических и функциональных дефектов. В сложившейся ситуации всё более актуальной становится проблема комплексной реабилитации, неотъемлемой частью которой является психолого-педагогический аспект, включающий коррекционно-педагогическое воздействие по восстановлению речевой функции

Опухоли головы и шеи

и психологическое сопровождение реабилитационного процесса. В настоящее время утверждение о самостоятельном восстановлении речи после хирургического удаления опухолей головы и шеи не может быть рассмотрено даже в качестве гипотезы. Поскольку у ослабленного организма снижены возможности спонтанной компенсации, это неизбежно приводит к формированию ряда патологических стереотипов, в частности, касающихся процесса приема пищи, вербальной коммуникации, произношения, голосовой функции и речевого дыхания. Таким образом, пациенты после хирургического лечения опухолей головы и шеи нуждаются в психолого-педагогической реабилитации, иначе высока вероятность, что человек не сможет вернуться к привычному образу жизни.

Материалы и методы: Под нашим наблюдением находились 75 человек (42 мужчины и 33 женщины) в возрасте от 23 до 82 лет, перенесших хирургическое лечение опухолей головы и шеи различных локализаций. В послеоперационном периоде у всех пациентов отмечены речевые расстройства и нарушения процесса приема пищи. Когда следует начинать послеоперационную реабилитацию? Ответ прост — чем раньше, тем лучше. Эффективная психолого-педагогическая реабилитация должна начинаться в раннем послеоперационном периоде и продолжаться до тех пор, пока не достигнут приемлемый результат. Исходя из этого, мы проводили реабилитационные мероприятия начиная с 3–5 дня после хирургического лечения, далее продолжали амбулаторно. Действуя в рамках мультидисциплинарного подхода, для каждого пациента разрабатывали индивидуальную программу реабилитации с учетом соматического состояния, когнитивных и личностных особенностей, возраста, профессионального статуса. Задачами психолого-педагогической помощи на ранних этапах являлись: профилактика формирования патологических стереотипов использования голоса и речи; нормализация процесса приема пищи; формирование базиса для восстановления речи путем активизации компенсаторных сил организма; формирование мотивации, адекватной новой жизненной ситуации. Параллельно с логопедическим воздействием по восстановлению речи с каждым из реабилитируемых пациентов также было проведено нарративное интервью.

Результаты: По окончании курса логопедического воздействия мы оценили его эффективность, сравнив результаты восстановления в зависимости от времени начала прохождения занятий. 72 пациента (96%) прошли восстановительные мероприятия; с 3 из них (4%) занятия были приостановлены в связи с рецидивом опухоли. 57 человек из 72 (79,2%) начали занятия в щадящем режиме на 3–5 сутки после операции. Из них 55 пациентов (96,5%) достигли восстановления либо значительного улучшения речевой функции; 2 человека (3,5%) — среднего улучшения речевой функции. 15 человек из 72 (20,8%) по разным причинам начали реабилитационные мероприятия позже 1 месяца после операции. Среди них лишь 9 пациентов (66,7%) достигли полного восстановления либо значительного улучшения речевой функции.

Заключение: Эффективность коррекционно-педагогической работы по восстановлению речи повышается при проведении в максимально ранние сроки комплекса мероприятий по реабилитации речевой функции и нормализации процесса приема пищи. Кроме того, анализ нарративных интервью показал необходимость максимального задействования реабилитационного потенциала для успешной реабилитации и ресоциализации. Для этого необходима упорная работа пациента над собой во взаимодействии со специалистами и родственниками для формирования мотивации, адекватной требованиям новой жизненной ситуации, в которой он оказался.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА С ПРИМЕНЕНИЕМ НЕЙРОМОНИТОРИНГА НАРУЖНОЙ ВЕТКИ ВЕРХНЕГО ГОРТАННОГО НЕРВА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. Ф. Романчишен, И. В. Карнатский, К. В. Вабалайте

Место работы: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Эл. почта: afromanchishen@mail.ru

Цель: Изучить анатомию наружной ветви верхнего гортанного нерва (НВВГН) и роль нейромониторинга в сохранении нерва.

Материалы и методы: Анатомическая часть: изучено 30 органокомплексов трупов обоего пола, умерших от различных, не связанных с заболеваниями ЩЖ причин. Возраст умерших находился в пределах от 32 до 82 лет. Клиническая часть: 160 больных, оперированных в КБ№ 122 и СПб ГУЗ Мариинской больнице. Большую часть из них составили пациенты папиллярным раком щитовидной железы, реже зафиксированы — фолликулярный и медуллярный. В 82 операциях применялся нейромониторинг НВВГН. В исследование не вошли пациенты со стадиями рака Т4.

Результаты: Для учета взаимоотношений НВВГН с окружающими структурами была разработана классификация, построенная на основе существующих, предложенных С. Cernea et al. (1992) и А. Kierner et al. (1998), дополнявшая и уточнявшая их. В соответствии с ней было также выделено 3 основных типа НВВГН, соответствовавшие описанным вышеуказанными авторами, однако последние 2 из них были дополнительно разделены на подтипы: 1. НВВГН пересекала верхние щитовидные сосуды на 1 см или более выше горизонтальной плоскости, проходящей через верхний край верхнего полюса доли ЩЖ; 2. НВВГН пересекала верхние щитовидные сосуды на менее, чем на 1 см выше указанной плоскости: а) располагаясь глубже них, б) переплетаясь с их ветвями; 3. НВВГН пересекала сосуды ниже описанной плоскости: а) располагаясь глубже них, б) переплетаясь с их ветвями. Самыми опасными оказались

типы 3а и 3б, которые встретились в анатомическом материале в 23,3 и 3,3% соответственно. В данных случаях использование метода «слепой» одномоментной перевязки верхних щитовидных сосудов привело бы к повреждению НВВГН. С целью предотвращения интраоперационной травмы НВВГН при мобилизации верхнего полюса ЩЖ в клинике использована методика раздельной перевязки ветвей верхних щитовидных сосудов. При использовании нейромониторинга НВВГН удалось идентифицировать во всех наблюдениях и подтвердить ее сохранность.

Заключение: 1. Для профилактики интраоперационного повреждения НВВГН эффективной и анатомически обоснованной является методика раздельной перевязки основных ветвей верхних щитовидных сосудов в пределах первых 6–11 мм от их начала. 2. Рутинная визуализация НВВГН нежелательна, так как в ряде случаев она прикрыта волокнами нижнего констриктора глотки. 3. Нейромониторинг НВВГН эффективный способ профилактики повреждения нервных структур и сохранения голоса.

НЕЙРОМОНИТОРИНГ ДОБАВОЧНЫХ НЕРВОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С РЕГИОНАРНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

*К. В. Вабалайте, А. Ф. Романчишен, Ф. А. Романчишен,
И. В. Зайцева*

Место работы: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Эл. почта: vabalayte@bk.ru

Цель: Изучение эффективности и безопасности интраоперационного мониторинга (ИОНМ) добавочных нервов (ДН) в ходе боковой шейной лимфаденэктомии (БШЛАЭ).

Материалы и методы: 64 больных раком щитовидной железы (РЩЖ) с подтвержденным метастатическим поражением лимфатических узлов 2–5 групп шеи. Всем больным выполнялась БШЛАЭ с одной (46) или двух (18) сторон с ИОНМ ДН. В группу контроля — 66 больных, у которых ИОНМ не проводился. Исследуемая и контрольная группы были сопоставимы по полу, возрасту и времени послеоперационного наблюдения. Для ИОНМ ДН использовался Монитор целостности нерва NIM 3,0. Для регистрации потенциала мышечного сокращения использовались игольчатые электроды. Последние вводились в трапециевидную мышцу на 5 и 7 см латеральнее средней линии спины на уровне седьмого шейного позвонка по 2 электрода с исследуемой стороны. Нейтральный электрод устанавливали в мышцу плеча. У всех больных применялся импульс тока силой в 1 миллиампер (мА). Во время БШЛАЭ ДН выделяли в области его выхода из яремного отверстия и прослеживали до входа в ГКСМ, где проводили стимуляцию ДН 1-й раз, используя монополярный стимулятор. 2-й раз ИОНМ ДН выполняли в области наружного треугольника шеи,

где ДН проходил от заднего края ГКСМ к трапециевидной мышце. 3-й раз ИОНМ ДН проводили в конце выполнения БШЛАЭ. Получена приоритетная справка № 2018137382 (от 22.10.2018).

Результаты: У всех больных в исследуемой группе получен ответ во время проведения ИОНМ ДН. У двух больных после 4 раздражений ДН амплитуда сокращения равнялась 0 мВ на протяжении 15 минут. У 59 (92,2%) больных изменений функции плечевого сустава не было. 4 (6,3%) пациента отмечали умеренную боль при подъеме и отведении верхней конечности и были купированы в срок до двух недель после операции. У 1 (1,6%) больного имелось временное затруднение отведение руки в плечевом суставе. В контрольной группе в 8 (12,1%) наблюдениях было выявлено повреждение ДН, которое проявлялось в виде затруднения движения в плечевом суставе, возможности самостоятельно поднять и отвести руку в плечевом суставе на стороне поражения до 90 градусов.

Заключение: Прицельное изучение и глубокое знание хирургической анатомии шейного отдела ДН способствует сохранению его целостности. Регулярное применение ИОНМ облегчает поиск и диссекцию ДН на всем протяжении от основания черепа до трапециевидной мышцы. Сочетание органосохраняющей техники и ИОНМ ДН обеспечила снижение частоты повреждения ДН.

МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ПОЧЕЧНО- КЛЕТОЧНОМ РАКЕ

*И. Л. Плакса^{1,2}, П. И. Слесарев, Н. В. Швед¹, Р. В. Деев^{2,3},
Н. А. Савёлов¹*

Место работы: 1. ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ», Москва; 2. ПАО «Институт стволовых клеток человека», Москва; 3. ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Рязань

Эл. почта: i.plaksa2014@yandex.ru

Цель: Проведение клинко-морфологического анализа пациентов с метастатическим поражением щитовидной железы на большой выборке.

Материалы и методы: Ретроспективное исследование выполнено на пациентах с метастатическим поражением щитовидной железы, которые получали лечение в ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ» и клинических базах ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» в период с 2012 по 2019 год. Объектом исследования являлись парафиновые блоки с образцами операционного материала. С целью дифференциальной диагностики при морфологической верификации выполнялось иммуногистохимическое исследование с антителами к CDx2, TTF, Pax8.

Результаты: Всего было выявлено 6 пациентов (4 женщины и 2 мужчины) с метастатическим поражением щитовидной

Опухоли головы и шеи

железы (ЩТ), что составило 0,6% от всех пациентов со злокачественными новообразованиями этого органа. Возраст исследуемых нами пациентов от 60 до 78 лет, период наблюдения от 2 до 18 лет с момента обнаружения первичной опухоли. При поступлении пациенты предъявляли жалобы на дискомфорт, затруднение глотания, чувство давления в проекции ЩЖ, затруднение глотания. В 50% случаев обращение было в эндокринологическое отделение по поводу патологии ЩЖ и диагноз при поступлении оказался совершенно другим, т.е. наличие метастазов в ЩЖ оказалось находкой, при том, что первичная опухоль была ранее диагностирована и удалена. Временные интервалы между выявлением первичной опухоли и метастазов в ЩЖ варьируют от полугода до 15 лет. При этом у 4 из 6 пациентов первичным источником метастазирования являлся светлоклеточный рак почки, у 1 пациента — колоректальная аденокарцинома и 1 — рак из клеток Меркеля. Локализация метастатического поражения щитовидной железы была различна: левая доля (n=2), правая доля (n=3) и перешеек (n=1).

Заключение: Наиболее частым источником метастатического поражения щитовидной железы является светлоклеточный рак почки, при этом интервал между появлением первичной опухоли и метастатическим поражением может составлять от 0,6 до 15 лет.

РОЛЬ НЕОТЛОЖНЫХ И СРОЧНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ «ЗАПУЩЕННЫМ» РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. Ф. Романчишен, К. В. Вабалайте, Г. О. Багатурия

Место работы: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Эл. почта: fromanichishen@mail.ru

Цель: Исследовать результаты лечения больных «запущенным» раком щитовидной железы (РЩЖ), которым отказали в хирургическом лечении в других учреждениях.

Материалы и методы: В Санкт-Петербургском центре эндокринной хирургии онкологии в период с 1974 по 2010 г. оперированы 4040 больных папиллярным (П), фолликулярным (Ф) и медуллярным (М) РЩЖ. Анализировано 145 наблюдений РЩЖ, где больным было отказано в хирургическом лечении в других стационарах в связи с распространённостью первичных и рецидивных карцином. Среди них было 30 (21%) мужчин и 115 (79%) женщин. Соотношение 1:4. В общей группе — 1:7,4. Средний возраст больных равен 57,7±2,0 г., что значительно ($P>0,05$) превысило аналогичный показатель (51,6±0,17 г.) в общей группе. Всем 145 пациентам нами выполнены комбинированные операции (КО). Стернотомический доступ понадобился при 12 (8,1%) вмешательствах. У 19 (13,1%) больных операции оказались паллиативными. Гистологическая структура опухолей: П рак выявлен в 75,5%, Ф — в 9,4%, М — в 15,1%.

Результаты: Карциномы распространялись на мышцы шеи в 67,2%, гортани — в 6,6%; возвратный гортанный нерв (ВГН) — в 37,9%, в трахею — в 35,2%, в гортань — в 13,7%, глотку и пищевод — в 23,8%, крупные сосуды — в 21,9% наблюдениях. Расстройство голоса отмечено в 20,9%. Рецидив РЩЖ, при наблюдении более 10 лет, отмечен в 7,0%, где ВГН выделялся из опухоли, а не резецировался. Если карцинома вращалась до глубины подслизистой оболочки выполнены брешющие резекции, боковые резекции трахеи, гортани, глотки и пищевода. При более глубокой инвазии половины и более окружности органов предпринимались циркулярные резекции. Неожиданные специфические осложнения отмечены в 6,2%, летальность — в 1,6%. Отдалённые результаты лечения прослежены в 84,6% в среднем — 9,7±1,9 г. После комбинированных операций средняя продолжительность жизни больных составила 9,6±0,8 г.; 5-летний рубеж пережили 81,9%, 10-летний — 71,1% пациентов. После органосберегающих операций 80,5% больных пережили 5 лет и 71,2% 10 лет, а после циркулярных резекций — 35 и 7% соответственно. Продлению жизни части (25,7%) больных служили курсы лечения радиоактивным йодом.

Заключение: Профессионально выполненные комбинированные операции при «запущенном» РЩЖ у обеспечили выздоровление или значительное продление жизни в большинстве наблюдений.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДВУХ СЛУЧАЕВ АНАЛОГА СЕКРЕТОРНОЙ КАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИЗ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ, АССОЦИИРОВАННЫХ СО СЛИЯНИЕМ ГЕНОВ ETV6-NTRK3

А. С. Бучака¹, И. Л. Плакса^{2,3}, Н. В. Швед², Р. В. Дев^{1,3}, Н. А. Савёлов²

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Рязань; 2. ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ», Москва; 3. ПАО «Институт стволовых клеток человека», Москва

Эл. почта: an-bu@outlook.com

Цель: Выполнить клиничко-морфологический анализ двух случаев аналог-секреторной карциномы молочной железы.

Материалы и методы: С целью выявления случаев MASC был выполнен ретроспективный анализ злокачественных и доброкачественных опухолей слюнных желез из архива патологоанатомических отделения МГОБ № 62 (Москва) и ГБУ РО ОКОД (Рязань) в период с 2012 по 2018 г. В случаях подозрительных в отношении MASC согласно рекомендациям классификации ВОЗ (Лион, 2017) выполнялось иммуногистохимическое исследование с антителами к S100 и Mammaglobin, а также флуоресцентная гибридизация in situ для обнаружения перегруппировки гена ETV6.

Результаты: Было проанализировано более 700 случаев опухолей слюнных желез, из которых 2 случая соответствовали критериям MASC. Возраст пациентов составил

50 и 78 лет. Оба пациента были мужского пола с локализацией опухолей в мягком небе. Исходные диагнозы были мукоэпидермоидный рак и миоэпителиома малых слюнных желез. Анамнез заболевания составлял 6 лет. По системе TNM опухоли соответствовали T1N0M0. Лечение было хирургическое, радикальное. При оценке препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, определялась четко отграниченная опухоль, состоящая из микрокистозных, тубулярных и солидных структур и клетками с пузырьковым ядром с мелкодисперсным хроматином и центральным расположением ядрышек и бледно-розовой зернистой или вакуолизированной цитоплазмой. При иммуногистохимическом исследовании в обоих случаях наблюдалась выраженная ядерно-цитоплазматическая экспрессия при использовании реактивов S100 и маммоглобин. Транслокация t(12;15)(p13;q25) и слияние гена ETV6-NTRK3 было подтверждено FISH.

Заключение: Было продемонстрировано 2 случая MASC, подтвержденных методами иммуногистохимии и FISH. Верификация опухолей MASC имеет огромное значение для прогноза пациентов, так как в настоящий момент лечение опухолей слюнных желез не ограничивается стандартами хирургического лечения и химиолучевой терапии. Обнаружение слияние гена ETV6-NTRK3 в опухолях MASC позволяет улучшить прогноз пациентов с прогрессирующими солидными опухолями посредством использования таргетной терапии ларотрентинибом.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ В РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФОУЗЛЫ ПРИ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ

А. И. Стукань^{1,2}, В. А. Порханов^{2,3}, В. Н. Бодня^{2,3}, Р. А. Мурашко^{1,2}

Место работы: 1. ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар; 2. Кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар; 3. ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар

Эл. почта: jolie86@bk.ru

Цель: Изучить влияние молекулярных маркеров клеточного цикла и эпителиально мезенхимального перехода на регионарный метастатический потенциал при плоскоклеточном раке орофарингеальной области в зависимости от суррогатного маркера ВПЧ-статуса.

Материалы и методы: Данные клинико-инструментального обследования 104 больных раком небных миндалин, корня языка, небных дужек, мягкого неба и задней стенки ротоглотки. ИГХ-анализ выполнялся на отдельных срезах с гистоблоков с антителами к p16, Ki-67, p53 и маркерам кле-

точной адгезии — E-кадгерину и b-катенину. ВПЧ+статус устанавливался при p16 ≥ 70%, высокий индекс пролиферативной активности (ПА) — при Ki-67 > 50%, положительная экспрессия (ПЭ) p53 — при p53 ≥ 25% окрашенных клеток. Положительная экспрессия (ПЭ) E-кадгерина и b-катенина характеризовалась цитоплазматическим и ядерным окрашиванием, отрицательная экспрессия E-кадгерина означала потерю мембранной экспрессии маркера.

Результаты: ВПЧ+ статус выявлен у 24%, высокая пролиферативная активность (ПА) — у 55%, ПЭ p53 — у 70% больных. Отрицательная экспрессия (ОЭ) E-кадгерина обнаружена у 49%, ПЭ b-катенина — у 100% пациентов с цитоплазматическим и ядерным окрашиванием. ВПЧ+ статус ассоциирован с неороговевающим раком, высокой ПА, отрицательной экспрессией E-кадгерина и метастазами в регионарные лимфоузлы (p < 0,05). ПЭ p53 выявлена у ВПЧ-негативного рака в 70%, у ВПЧ+ рака — в 72% случаев. N+ выявлено у 42%, N0 — у 58% больных. N+ статус не связан с полом, возрастом, локализацией, степенью дифференцировки, склонностью к ороговению и экспрессией p53 (p > 0,05). Риск N+ возрастал при ВПЧ+ статусе (p = 0,022; OR = 2,424, 95% ДИ 1,182–4,971), высокой ПА (p = 0,015; OR = 1,790, 95% ДИ 1,096–2,924), ОЭ E-кадгерина (p < 0,05; OR = 10,392, 95% ДИ 4,006–26,958). Экспрессия p53 не связана с N+. В ROC-анализе N+ прогнозировали ВПЧ-позитивный статус, высокая ПА (AIC 0,607 и 0,621 соответственно) и отрицательная экспрессия E-кадгерина (AIC 0,855, p < 0,001; Se 91%, Sp 80%).

Заключение: Суррогатный маркер ВПЧ+ статуса, высокий индекс ПА, ОЭ E-кадгерина являются молекулярными предикторами N+. Свойства инвазивности и метастазирования различны в зависимости от этиологии ОФПКР. ВПЧ влияет на инвазивность и миграцию через Wnt-b-катениновый путь, гомогенную потерю экспрессии E-кадгерина вне зависимости от первичной распространенности (T). При ВПЧ-негативности экспрессия E-кадгерина гетерогенна и возникает ввиду мутации гена CDH1 или метилирования его промотора и, вероятно, связана с ядерной b-катенина, влияющей на инвазивность опухоли. Биологические основы метастазирования следует учитывать в объеме шейной лимфодиссекции и биопсии сторожевого лимфоузла при хирургическом лечении ОФПКР, а также разрабатывать стратегии терапии с учётом влияние на регуляцию клеточного цикла и эпителиально-мезенхимальный переход.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRAF, TERT, KRAS, NRAS, HRAS ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЦИТОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ КАТЕГОРИИ Bethesda IV

А. А. Мусаелян¹, С. Л. Воробьев², Е. С. Козорезова², В. Д. Назаров², П. А. Федорова¹, С. В. Лапин¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Пав-

Опухоли головы и шеи

лова» Минздрава России, Санкт-Петербург; 2. Национальный центр клинической морфологической диагностики, Санкт-Петербург

Эл. почта: a.musaelyan8@gmail.com

Цель: Исследование диагностической значимости мутаций в генах BRAF, TERT, KRAS, NRAS, HRAS при раке щитовидной железы (РЩЖ) в цитологическом материале категории Bethesda IV.

Материалы и методы: Ретроспективно собран гистологический материал 52 случаев образований щитовидной железы, у которых при цитологическом исследовании подтверждена категория Bethesda IV. Из этой группы в 30 случаях гистологически образования представляли собой фолликулярную аденому, в 8 случаях — фолликулярный вариант папиллярной карциномы, в 6 случаях — папиллярную карциному, в 2 случаях — солидный вариант папиллярной карциномы, в 3 случаях — фолликулярную карциному и в 3 случаях — NIFTP. Всем пациентам, включенным в исследование, проведено генотипирование гистологических образцов. Выделение ДНК из материала, фиксированного формалином и залитого парафином, осуществлялось с помощью коммерческого набора QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Германия). Для создания комплексной диагностической молекулярно-генетической панели использован метод мультитаргетной однонуклеотидной элонгации. Панель включала aberrации в следующих генах: V600E гена BRAF, C228T и C250T в промотерном регионе гена TERT, кодоны 12, 13, 61 генов KRAS, NRAS и HRAS.

Результаты: Распространенность aberrаций, включенных в диагностическую панель, в фолликулярной аденоме составила 3,33%: обнаружена мутация Q61R гена HRAS. Общая распространенность мутаций в РЩЖ составила 31,82%. Мутация V600E гена BRAF обнаружена исключительно в материале папиллярной карциномы с частотой 25%. Использование панели, включающей мутации в генах семейства RAS, позволяет детектировать 66,7% случаев NIFTP: обнаружены 2 синонимичные замены Q61R в генах HRAS и KRAS. В фолликулярном варианте папиллярной карциномы мутации выявлены в 37,5% случаев: в гене NRAS и HRAS. Наиболее частым aberrантным геном семейства RAS в РЩЖ был HRAS (13,6%), однако специфичность данного маркера была ниже других исследуемых генов: 96,67% (95% ДИ 80,95–99,83%). Мутаций в промотерном регионе гена TERT в исследуемых образцах не обнаружено. Комплексная молекулярно-генетическая панель для диагностики карцином щитовидной железы при цитологической категории Bethesda IV обладает чувствительностью 31,82% (95% ДИ 13,86–54,87%) и специфичностью 96,67%.

Заключение: Разработанная нами высокоспецифичная молекулярно-генетическая панель, включающая мутации в генах BRAF, TERT, KRAS, NRAS, HRAS, позволит улучшить диагностику цитологического материала промежуточного риска злокачественности.

ВОЗМОЖНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВОВ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

Р. Ю. Карабут, Е. Я. Мозерова, М. М. Сарычева, А. А. Ложков

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск

Эл. почта: radmila_karabut@list.ru

Цель: Определение наиболее значимых факторов риска возникновения рецидива с оценкой их влияния на показатели общей выживаемости, сравнение различных методов лечения пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи.

Материалы и методы: В данное исследование вошли 182 человека с гистологически верифицированными рецидивами плоскоклеточного рака гортани, полости рта и языка, которым проведено лечение в ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ» за период с 2012 г. по 2016 г. Случаи неизлеченности после хирургического либо консервативного метода лечения были исключены из исследования. Следует отметить, что наличие рецидива вне поле облучения расценивалось нами, как вторичная опухоль. Средний возраст пациентов составил 59 лет. Соотношение мужчин и женщин 3:1. Чаще всего возникновение рецидива было в сроки до 12 месяцев, так называемый «ранний» рецидив, что составило 64% от всех исследуемых пациентов, и «поздний». Среди больных с рецидивами преобладала III стадия. По методу лечения рецидива были разделены на следующие группы: первая группа — пациенты с резектабельным рецидивом (66 человек), подвергшиеся хирургическому лечению, включающему в себя операцию на первичном очаге и/или регионарных лимфоузлах, вторая группа представлена 25 пациентами, получившими курс дистанционной лучевой терапии в традиционном режиме фракционирования с подведением суммарной дозы от 30 Гр до 60 Гр. В третью группу вошли 46 пациентов, подвергшихся химиотерапевтическому лечению рецидива. Большинство режимов включали платиносодержащие схемы, 4 пациента получали монокимиотерапию. Четвертая группа была представлена комбинированным лечением (операция ДЛТ) 9 пациентов. Мы выделили наиболее важные факторы риска возникновения рецидива: стадия первичной опухоли, распространение в близлежащие структуры (мышцы, сосуды, нервные пучки), экстракапсулярная инвазия (ЭКР) и переневральный рост. В зависимости от наличия либо отсутствия факторов риска возникновения рецидива все больные распределены на 2 подгруппы: 75 человек имели факторы риска возникновения рецидива (40,9%), тогда как у 107 (59,1%) человек факторы риска отсутствовали.

Результаты: Общая выживаемость (ОВ) среди пациентов, получивших специальное лечение, составила 40 месяцев. При оценке ОВ в зависимости от факторов риска возникновения рецидива отмечена тенденция к увеличению ОВ

в группе с отсутствием факторов риска возникновения рецидива. ОВ при наличии факторов риска составила 24 мес., при отсутствии — 40 мес. при $p < 0,05$. По результатам однофакторного анализа влияния факторов риска на общую выживаемость наиболее значимыми факторами риска оказались: T4, N3, наличие ЭКР, переневральный рост. При сравнении показателей общей выживаемости в зависимости от метода лечения рецидива, наиболее высокие показатели оказались в группе хирургического лечения, при этом 3-летняя ОВ составила 72%. Показатели ОВ при комбинированном лечении и лучевой терапии оказались сравнимы при более высокой 3-летней выживаемости в группе лучевой терапии (72% против 22%). Наиболее низкие показатели общей выживаемости представлены в группе химиотерапии — 21 месяц. Наилучшие результаты в отношении локального контроля демонстрировала группа хирургического лечения. При обеспечении чистого края резекции повторные рецидивы возникали лишь в 12–18% случаев на протяжении последующих 2-х лет. В группе комбинированного лечения показатели локального контроля оказались хуже в сравнении с хирургическим — повторные рецидивы возникали в 34–42% случаев в течение последующих 2х лет. Наименьшим преимуществом в отношении локального контроля обладает проведение полихимиотерапии — у 19 из 46 пациентов было зарегистрировано прогрессирование после проведения 1-й линии.

Заключение: Хирургический метод лечения рецидива является оптимальной опцией при резектабельности рецидива. При невозможности выполнить хирургическое лечение нет метода, который достоверно увеличил бы общую выживаемость больных. При удовлетворительном общем статусе возможно провести повторное облучение, либо химиотерапию. Таким образом, решение о выборе метода лечения рецидива должно приниматься в рамках мультидисциплинарной команды, состоящей из радиотерапевта, хирурга и химиотерапевта, с учетом общего статуса пациента, выраженности сопутствующей патологии, локализации и стадии рецидива, проведенного первичного лечения, наличия либо отсутствия факторов риска возникновения рецидива, срока возникновения рецидива после первичного лечения, биологических и анатомических особенностей рецидивной опухоли.

ПЕРФУЗИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЯЗЫКА

Р. А. Щетинин

Место работы: ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ», Москва

Эл. почта: dr.shchetinin@rambler.ru

Цель: Определить диагностическую возможность перфузионной компьютерной томографии в диагностике рака языка.

Материалы и методы: Перфузионная компьютерная томография выполнена 20 пациентам на аппарате Somatom Sensation 40 (Siemens). Из них 75% (n=15) были мужчины, 25% (n=5) женщины. Область оценки перфузии тканей выбиралась путем сопоставления данных нативного исследования и проведенного ранее полноценного КТ-исследования с внутривенным контрастированием. Для инъекции контрастных препаратов использовался автоматический инжектор, скорость введения 3,5–4 мл в секунду в объеме 40 мл. Для уменьшения динамической нерезкости и минимизации возникновения артефактов от движения исследование проводилось при задержке дыхания. Для повышения информативности исследования применялись методики «открытого рта», «ватной тампонады», «надувания щек». Постобработка полученных данных производилась на рабочей станции Leonardo (Siemens) с интерфейсом Syngo и приложением Volume Body Perfusion.

Результаты: У 80% (n=14) пациентов рак локализовался на боковой поверхности языка, и у 20% (n=6) рак располагался в его задней трети. После обработки информации нами были получены значения таких показателей как: кровоток (BF), объем крови (BV), среднее время прохождения крови (MTT), проницаемость (PS). Показатели перфузии для области опухолевой инфильтрации со стандартным отклонением составили: объем крови (BV) — $17,30 \pm 8,37$ мл/100 г, кровоток (BF) — $147,63 \pm 51,95$ мл/100 г/мин, среднее время прохождения крови (MTT) — $11,62 \pm 3,95$, проницаемость (PS) — $19,79 \pm 12,18$ мл/100 г/мин. Показатели перфузии для неизменной, контралатеральной части языка составили следующие показатели: объем крови (BV) — $3,11 \pm 2,75$ мл/100 г, кровоток (BF) — $33,29 \pm 31,51$ мл/100 г/мин, среднее время прохождения крови (MTT) — $10,58 \pm 11,73$ сек, проницаемость (PS) — $8,32 \pm 7,76$ мл/100 г/мин. Произведена попытка определения посредством КТ-перфузии наилучшей области для забора гистологического материала а также оценка результатов лечения.

Заключение: Наши результаты показывают, что на основании повышения уровня перфузионных параметров BV, BF, PS, можно дифференцировать опухолевую ткань от здоровой, неизменной ткани. Благодаря использованию КТ-перфузии возможно выбрать наилучшую область для забора гистологического материала. Наиболее перспективна КТ-перфузия в оценке эффективности консервативного лечения.

ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Э. В. Савенок¹, М. В. Рыбалова², О. В. Мануковская², Е. С. Минова¹, Е. Д. Панов¹, А. А. Подоскин¹, Б. В. Петров¹, Е. А. Карапетян¹

Место работы: 1. БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж; 2. ФГБОУ ВО «Воронеж-

Опухоли головы и шеи

ский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко», Воронеж

Эл. почта: wwwdelicious@rambler.ru

Цель: Анализ результатов проведенного лечения у пациентов, больных раком щитовидной железы за последние 5 лет.

Материалы и методы: Произведен анализ 52 амбулаторных карт пациентов с местно-распространённым раком щитовидной железы, с проведением курсов радиойодтерапии, которые получали лечение в БУЗ ВО «ВОКОД» в период с 2012 по 2017 год. Пациентам была выполнена операция — тиреоидэктомия в 19,2%, тиреоидэктомия с фасциальнофутлярным иссечением клетчатки шеи — в 25% (в эту группу вошли больные, которым первым этапом выполнена субтотальная резекция щитовидной железы, вторым — удаление остаточной ткани щитовидной железы и клетчатки шеи). Все 52 пациента были направлены на радиойодтерапию в связи с местным распространением процесса. Оценка результатов лечения производилась на основании проведения ряда исследований: УЗИ ложа щитовидной железы и лимфатических узлов шеи, сцинтиграфии всего тела, УЗИ брюшной полости и рентгенография органов грудной клетки. При анализе амбулаторных карт пациентов было определено, что количество заболевших женщин (43 человека) значительно преобладает над количеством мужчин (9 человек). Решено было разделить всех пациентов на 2 большие группы: пациенты, проходившие лечение радиоактивным йодом однократно, и пациенты, проходившие лечение радиоактивным йодом два и более раз. В первую группу вошел 31 человек, среди которых лиц младше 45 лет было 16. Во второй группе пациентов было насчитано 18 человек, лиц младше 45 лет — 11. Отдельно была вынесена группа пациентов, которые умерли в связи с генерализацией процесса, их было 2 человека. При анализе патогистологических заключений среди пациентов обеих групп было выявлено значительное преимущество папиллярного рака (42 случая) над фолликулярным и папилло-фолликулярным (2 и 4 соответственно). Количество пациентов, закончивших лечение радиоактивным йодом на сентябрь 2017 г., составляет 42 человека (31-в первой группе и 11-во второй). Запланирован очередной курс радиойодтерапии у 7 человек (все представители 2-ой группы).

Результаты: Анализируя случаи лечения, в первой группе был насчитан 21 человек, у которых после оперативного вмешательства ни до, ни после проведения радиойодтерапии не было выявлено метастазов и рецидивов. Почти все рецидивы (1 случай) и метастазы (7 случаев) были зафиксированы после проведения пациентам первично субтотальной резекции (5 из 6 случаев). У двух пациентов был зафиксирован 2-й рак в период между оперативным лечением и началом радиойодтерапии. Во второй группе без рецидивов и метастазов зафиксировано 2 человека. Рецидив был зафиксирован у 1-го человека до начала радиойодтерапии, у него же впоследствии был выявлен второй рак. Метастазы в л/у шеи определены были у 9 человек, как до начала радиойодтерапии, так и в процессе лечения. У 3 пациентов были выявлены метастазы в легкие, у одного — в л/у средостения.

Заключение: Из 52 больных рецидив заболевания был обнаружен в 3,8% случаев, появление регионарных метастазов — в 30,7%, генерализация процесса — в 15,4%. Стабилизация процесса из 52 пациентов наблюдалась в 45,6% случаев.

БИОМАРКЕРЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ЦЕТУКСИМАБУ У ПАЦИЕНТОВ С ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМОЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ (HNSCC)

Авторы: Е. М. Франциян, И. В. Нескубина, Л. Ю. Владимирова, А. А. Льянова, М. А. Енгибарян

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

Эл. почта: blackswan-11@mail.ru

Введение: Лечение распространенных форм ПРГШ (Т3 и Т4) предполагает использование EGFR-блокирующих моноклональных антител, которые направлены на каскады EGF-EGFR и VEGF-VEGFR, ответственные за пролиферацию клеток, дифференцировку, инвазию метастазирование, ангиогенез и апоптоз.

Цель: Поиск биомаркеров резистентности к терапии цетуксимабом у больных с HNSCC.

Материалы и методы: Больным ПРГШ (n=40) (Т3-4N0-1M0) до и после 2 курсов химиотерапии производили биопсию опухоли. Лечение осуществлялось следующим образом: цисплатин 100 мг/м² 1 раз в день, фторурацил 1000 мг/м² — 96-часовая непрерывная инфузия в комбинации с цетуксимабом — 400 мг/м² вводили в 1-й день и 250 мг/м² еженедельно.

Материалы и методы: С помощью ИФА-метода в биоптатах опухоли определяли уровень VEGF-A (пг/мл) (BenderMedSystem, Austria), TGF-β (пг/мл) (eBioscience, USA) и рассчитывали соотношение VEGF-A/TGF-β. Статистическую обработку материала проводили с помощью программы Statistica 10.0 с определением M±m. Статистически значимыми считали различия при p<0,05. Оценка эффекта производилась после 2 курсов химиотерапии с ингибиторами EGFR. Больные по ответу на лечение разделились следующим образом: с прогрессированием злокачественного процесса — 1-я группа (n=11) и со стабилизацией и частичной ремиссией — 2-я группа (n=29).

Результаты: В биоптатах опухоли до лечения уровень VEGF-A составил 634,8±37,2, TGF-β — 1092,5±71,9 и VEGF-A/TGF-β — 0,58±0,03. После 2 курсов химиотерапии с цетуксимабом в 1-й группе уровень VEGF-A составил 680,3±41,2, TGF-β — 1773,7±111,4 и VEGF-A/TGF-β — 0,384±0,021. Во 2-й группе уровень VEGF-A составил 487,7±26,1, TGF-β — 572,3±34,7 и VEGF-A/TGF-β — 0,85±0,043. В результате в 1-й группе после 2 курсов с цетуксимабом TGF-β увеличился в 1,6 раза и VEGF-A/TGF-β в 1,5 раза (p<0,05). При этом во 2-й группе VEGF-A, напротив, снизился в 1,3 раза, TGF-β — в 1,9 раза и VEGF-A/TGF-β увеличился в 1,46 раза (p<0,05).

Заключение: Снижение уровня маркеров и повышение VEGF-A/TGF- β является предиктором эффективности лечения цетуксимабом. Повышение уровня TGF- β и снижение VEGF-A/TGF- β позволят прогнозировать химиорезистентность к цетуксимабу.

АКУСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ГОЛОСА ПРИ РАКЕ ГОРТАНИ

А. Л. Кожанов¹, Л. Г. Кожанов^{1,2}, В. Н. Сорокин³

Место работы: 1. ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗ г. Москвы», Москва; 2. ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва; 3. ФГБУН «Институт проблем передачи информации им. А. А. Харкевича» РАН, Москва

Эл. почта: kojanov_a@mail.ru

Введение: На ранних стадиях рака гортани отмечается изменение голоса, связанные с нарушением голосового источника. Одним из перспективных методов исследования является акустический анализ голоса.

Цель: Изучение акустических характеристик голоса при раке гортани. **Материалы и методы.** Запись речевых сигналов осуществлялась с помощью настольного микрофона Logitech Desktop USB, расположенного в 25–30 см от сидящего за столом диктора в тихом помещении. Обработка звукового сигнала выполнялась на стационарном компьютере с операционной системой Windows 7, анализ речевого сигнала проводился с использованием программы Praat ver. 5.4.14. Использовано два способа произношений: статический и динамический. При статическом способе больной 3 раза произносил протяжные гласные звуки (А, И, О). Исследование акустических показателей осуществлялось на среднем интервале речевого сигнала. Длительность произношения составляла от 6 до 21 сек. При динамическом способе произносились слова (от «ноль» до «девять»), каждое из которых произносилось 10 раз. Акустический анализ производился на сегменте гласного звука. Статистическая обработка осуществлялась на основании анализа гласных звуков при динамическом произношении. Стандартная компьютерная программа акустического анализа голоса (Praat ver. 5.4.14) позволяла измерить следующие акустические характеристики речевого сигнала: частоту основного тона F0, F0 (max), F0 (min), $\Delta F0$ (max), $\Delta F0$ (min), Jitter, Shimmer, интенсивность звукового сигнала, амплитуду гармоник основного тона и их разности. Акустический анализ голоса проведен у 36 больных раком гортани в сравнении с нормальными голосами. Наличие злокачественной опухоли на голосовых складках препятствовало их полному смыканию, что приводило к повышению уровня шума в речевом сигнале, при этом наблюдалась заметная вариация частоты основного тона и амплитуда импульсов голосового источника. **Результаты.** Поражение складчатого отдела гортани приводит к развитию у больных дисфонии, афонии, лишая их звучной речи. При оценке голосовой

функции у 2 из 36 человек была выявлена шепотная речь, что не позволяло достоверно выявить частоту основного тона при акустическом анализе. Установлено, что наличие злокачественного новообразования гортани приводит к достоверным изменениям акустических характеристик голоса, при которых отмечается повышение средних значений частоты основного тона, снижение интенсивности звукового сигнала, уменьшение амплитуд гармоник основного тона. При этом отмечается увеличение дисперсии и вариабельности акустических характеристик голоса.

Заключение: Таким образом, проведение акустического анализа голоса с динамическим и статическим видом записи голосового сигнала позволяет оценить изменения акустических характеристик голоса при раке гортани.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЧРЕСКОЖНОЙ ГАРПУННОЙ БИОПСИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ ПОД УЗ-НАВИГАЦИЕЙ

Н. А. Дайхес, В. В. Виноградов, А. С. Коробкин, А. И. Гафурова, С. С. Решульский

Место работы: ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА России, Москва

Эл. почта: Gafurova62919@gmail.com

Цель: Оценить эффективность диагностики метода чрескожной гарпунной биопсии под УЗ-навигацией в диагностике рака гортани и гортаноглотки.

Материалы и методы: Наш опыт основан на проведении ультразвукового исследования гортани и гортаноглотки пациентам с подозрением на рак гортани и гортаноглотки поступившим в НК отдел онкологии головы и шеи ФГБУ НКЦ оториноларингологии ФМБА России. При УЗ-исследованиями выявлены новообразования гортани и гортаноглотки различной локализации. При исследовании мы выявили новообразование, определили глубину залегания новообразования, распространенность патологического процесса, васкуляризацию, и расположение к прилежащим органам, тканям и сосудам шеи. Далее, определили удобную и безопасную точку для проведения чрескожной гарпунной биопсии под УЗ-контролем. После обработки операционного поля под местной инфильтрационной анестезией выполнялась чрескожная пункция. Глубина и направление подвижного стилета контролировалось на экране УЗ-монитора. Достигнув зоны интереса нажатием на рычаг автоматического прибора для тканевой биопсии, срезался фрагмент ткани из толщи опухоли, после чего стилет извлекался наружу. Полученный столбик биопсийного материала до 0,2 см достаточен для получения гистологической верификации.

Результаты: Нами проведено 27 исследований по методике чрескожной гарпунной биопсии под УЗ-навигацией. В 97% случаев получено подтверждения злокачественного поражения органа, а именно, верифицирован плоскоклеточный

рак различной степени дифференцировки. К осложнениям можно отнести умеренно выраженный болевой синдром (10% случаев) и гематома в области биопсии (2% случаев), которые купируются локальной гипотермией и однократного назначения антибиотиков.

Заключение: В ходе проведенного исследования определено, что при помощи УЗИ с последующим проведением малоинвазивного вмешательства, а именно проведения чрескожной гарпунной биопсии под УЗ-навигацией возможно верифицировать новообразование и определить тактику хирургического лечения на амбулаторном этапе.

ТРАНСОРАЛЬНАЯ МИКРОХИРУРГИЧЕСКАЯ ЛАЗЕРНАЯ РЕЗЕКЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА РОТОГЛОТКИ T1-T2N0M0 СТАДИЙ. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

М. Г. Костова, А. М. Мудунов

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Эл. почта: kostova.90@mail.ru

Цель: Изучение предварительных онкологических результатов у пациентов, страдающих плоскоклеточным раком ротоглотки T1-T2N0M0 стадий, которым было выполнено трансоральное микрохирургическое лазерное удаление опухоли.

Материалы и методы: Ретро- и проспективный анализ данных медицинской документации.

Результаты: В предварительный анализ включены 36 больных, страдающих плоскоклеточным раком ротоглотки — 12 (33,3%) пациентов мужского пола и 24 (66,7%) — женского, наблюдавшихся и получавших лечение в Российском Онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина РАМН с 2014 по 2019 гг. Возраст пациентов варьировал от 25 до 83 лет (средний возраст $57,2 \pm 13,5$ лет, медиана 59 лет). По стадиям соотношение пациентов было следующим: pT1N0M0/RT1N0M0 — 24 (66,7%) и pT2N0M0/RT2N0M0 — 12 (33,3%) человек. Преобладающей локализацией опухоли была небная миндалина (23 случая — 63,8%), по остальным локализациям распределение было следующим: мягкое небо — 3 пациента (8,3%), корень языка — 4 пациента (11,1%), задняя стенка ротоглотки — 6 пациентов (16,6%). В 16 случаях (44,4%), трансоральное микрохирургическое лазерное удаление опухоли (ТМЛУ) было выполнено в качестве первичного метода лечения. Пациентов с местным рецидивом заболевания после других методов лечения было всего 20 (55,6%), из них у 13 (36,1%) пациентов местный рецидив был после химиолучевой и лучевой терапии с индукционной химиотерапией по радикальной программе, СОД варьировалось от 60 до 70 Гр. У 6 (16,7%) пациентов ТМЛУ опухоли выполнялось по поводу местного рецидива после комплексного лечения (сочетания оперативного лечения и химиолучевой или лучевой терапии с индукционной

полихимиотерапией с СОД от 60 до 70 Гр, 1 пациент данной группе получил СОД 40Гр). 1 пациенту ТМЛУ опухоли было выполнено по поводу местного рецидива после оперативного лечения. 25 (69,4%) пациентам выполнялось только ТМЛУ опухоли, в 11 (30,5%) случаях ТМЛУ опухоли сопровождалось одномоментной шейной лимфодиссекцией. Среднее время наблюдения за больными составило $12,7 \pm 10,6$ месяцев (от 0,2 до 54,9 месяцев, медиана 10,3 месяца). За время наблюдения умерло 2 (5,6%) пациента, причем один из них от инфаркта миокарда на 8-е сутки после операции, второй пациент — через 16 месяцев от прогрессирования заболевания. Следует отметить, что последний пациент относится к группе пациентов, которым выполнялось ТМЛУ по поводу местного рецидива заболевания. После ТМЛУ опухоли 7 пациентам, которым ранее не проводилась лучевая терапия, было рекомендовано выполнение химиолучевого или лучевого лечения, на данный момент 2 пациента получили химиолучевое лечение с СОД 56 Гр. Прогрессирование заболевания отмечено у 7 (19,4%) пациентов, из которых 6-м проводилось ТМЛУ по поводу местного рецидива, 1-у пациенту ТМЛУ было выполнено на первичном этапе. Последнему было повторно выполнено ТМЛУ опухоли по поводу местного прогрессирования, при дальнейшем наблюдении — без признаков рецидива заболевания. Остальные 6 пациентов (из группы пациентов получивших ТМЛУ по поводу местного рецидива): 2 с отдаленными метастазами по данным КТ (у 1 пациента отдаленные метастазы выявлены спустя 12 месяцев после ТМЛУ опухоли, получает на данный момент иммунотерапию по месту жительства; у 2-го пациента отдаленные метастазы выявлены спустя 19 месяцев после операции); у 2-х пациентов регионарный рецидив выявлен спустя 12 и 23 месяца соответственно, одному из них выполнена шейная лимфодиссекция; у 2-х пациентов местный рецидив/прогрессирование был выявлен спустя 12 и 3 месяцев соответственно, обоим выполнено повторное ТМЛУ опухоли, в дальнейшем — без признаков прогрессирования. На момент предварительного анализа данных ВПЧ-статус был неизвестен для всех пациентов, в связи с чем не учитывался. Однолетняя/трехлетняя выживаемость без признаков прогрессирования в группе пациентов, получивших ТМЛУ опухоли на первичном этапе составила 100% и 75% соответственно. У пациентов, получивших данный метод лечения по поводу местного рецидива, однолетняя выживаемость без признаков прогрессирования составила 54,7%. Общая трехлетняя выживаемость у пациентов получивших ТМЛУ опухоли на первичном этапе составила 93,8%. Общая однолетняя/трехлетняя выживаемость для всей когорты больных составила 97,2% и 87,5% соответственно.

Заключение: Трансоральное микрохирургическое лазерное удаление опухоли ротоглотки позволяет достичь сопоставимых онкологических результатов с существующими методами лечения.

**БРАХИТЕРАПИЯ ВНУТРИГЛАЗНЫХ
СОСУДИСТЫХ ОБРАЗОВАНИЙ**

Авторы: А. А. Яровой, Д. А. Магарамов, А. В. Дога, Р. А. Логинов, В. А. Яровая, А. В. Котельникова

Место работы: ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России, Москва

Эл. почта: loginov990@gmail.com

Цель: Анализ отдаленных результатов брахитерапии (БТ) у больных с внутриглазными сосудистыми образованиями (ВСН).

Материалы и методы: Анализу подвергнуты результаты лечения 50 пациентов (50 глаз) с ВСН, включающих в себя больных с ограниченной гемангиомой хориоидеи (n=31), диффузной гемангиомой хориоидеи (синдром Стюж-Вебера) (n=6), вазопрлиферативной опухолью (n=11) ретикулярной капиллярной ангиомой (синдром Гиппель-Линдау) (n=1) и кавернозной гемангиомой (n=1) при сроках наблюдения от 6 месяцев до 4,5 лет (в среднем 22 месяца). Средний возраст составил 46 лет (от 1 до 75 лет), при котором было 32 мужчины и 18 женщин, из них 8 детей в возрасте от 1 до 14 лет. Всем пациентам была проведена БТ с рутениевыми (Ru-106 Rh-106) офтальмоаппликаторам. Апикальная поглощенная доза облучения составила от 80 до 115 Гр (в среднем 99 Гр). У 29 пациентов новообразование локализовалось в центральной зоне из них с вовлечением фовеа у 17, парамакулярно — у 6 и у 13 прилегало к диску зрительного нерва. По данным ультразвукового В-сканирования высота новообразования варьировалась от 1,9 мм до 7,5 мм (в среднем 4,38 мм), протяженностью (диаметр) — от 5,1 мм до 16,8 мм (в среднем 10 мм). У 36 больных имела место вторичная отслойка сетчатки высотой от 0,3 мм до 7,9 мм (с среднем 3,12 мм). Острота зрения до лечения составила в среднем 0,2 (от 0,01 до 0,9).

Результаты: После проведенного лечения у 35% больных отмечена полная регрессия опухоли, у 65% пациентов была достигнута стабилизация с сохранением остаточной опухолевой ткани при полном рассасывании субретинального транссудата и репозиции отслоенной сетчатки. У 82% (n=41) пациентов для формирования удовлетворительного результата потребовалось проведение не более 1 курса БТ. 18% (n=9) больным потребовалось проведение дополнительного лечения, чаще всего применялась диод-лазерная транспупиллярная термотерапия (n=7), реже БТ (n=1) и криодеструкция (n=1). Зрительные функции улучшились у 28% пациентов от 0,1 до 0,5 (в среднем на 0,25), остались без изменений у 55%, у 17% ухудшились от 0,1 до 0,5 (в среднем 0,22). У всех пациентов была отмечена постлучевая хориоретинальная атрофия, повлекшая значительное снижение зрения у 2 пациентов.

Заключение: БТ показала себя как высокоэффективный метод, являющийся методом выбора у больных с большими размерами опухоли, а также у пациентов без перспективы на улучшение зрения.

**ОПЫТ ПЛАСТИЧЕСКОГО ЗАКРЫТИЯ
ДЕФЕКТОВ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ
ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ**

Г. А. Забунян¹, Е. И. Сотников¹, М. Р. Магомедов¹, А. В. Теремов¹, И. С. Лановенко¹, А. Г. Барышев^{1,2}, В. А. Порханов¹

Место работы: 1. ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского» Минздрава России, Краснодар; 2. ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России, Краснодар

Эл. почта: grant-z@yandex.ru

Анатомические особенности тканей орофарингеальной зоны и большой объем хирургического вмешательства, необходимого для радикального удаления опухоли, не позволяют восстановить послеоперационный дефект без использования различных вариантов пластики. Выбор мягкотканного лоскута для косметически и функционально адекватного закрытия послеоперационного дефекта зависит от «местных» особенностей раны, технической готовности хирургической команды и оснащения операционной.

Цель: Проанализировать эффективность реконструкции дефектов, возникших после удаления опухоли орофарингеальной зоны, при помощи кожно-мышечного лоскута на большой грудной мышце с сохранением сосудистой ножки, а также ревазуляризованного кожно-фасциального лучевого лоскута предплечья.

Материалы и методы: В отделении челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ «НИИ — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского» г. Краснодара в течение 01.01.2018–01.08.2019 года было выполнено 35 комбинированных операций по поводу первичных и рецидивирующих опухолей орофарингеальной зоны. Пациенты были разделены на 2 группы: 1) 25 (71,4%) реконструкция была выполнена ревазуляризованным кожно-фасциальным лучевым лоскутом предплечья; 2) 10 (28,6%) дефект был закрыт ротационным кожно-мышечным лоскутом на основе большой грудной мышцы. Средний возраст пациентов в 1-й группе составил 51 год, в группе больных с ротационным кожно-мышечным лоскутом на основе большой грудной мышцы — 60 лет.

Результаты: Операции проводились одновременно двумя бригадами хирургов: удалялась опухоль орофарингеальной зоны, выполнялась шейная лимфодиссекция и выделялся мягкотканый лоскут для замещения дефекта. Продолжительность оперативного вмешательства у пациентов с реконструкцией ревазуляризованным лучевым лоскутом предплечья была 6,2±0,35 часа, продолжительность пребывания в клинике — 18±1 суток, осложнения в послеоперационном периоде встретились у 2 (8,0%) пациентов. В обоих случаях мы столкнулись с венозным тромбозом трансплантата, что, в конечном итоге, закончилось его некрозом. Во 2-й группе пациентов продолжительность госпитализации была 12±2 суток, среднее время операции 4,5±0,25 часа, осложнений хирургического лечения не было. Анализ полученных результатов пока-

зывает, что ревааскуляризованный кожно-фасциальный лучевой лоскут предплечья более универсален: проще адаптируется в имеющемся послеоперационном дефекте тканей, позволяет получить хороший косметический эффект в отсроченном по времени периоде наблюдения за счёт возможности лучшего моделирования «по месту». Однако, в этой группе пациентов хирургическое вмешательство было более продолжительным, также потребовалось длительное наблюдение и тщательное выхаживание больных — постоянный и достаточно продолжительный контроль за качеством кровоснабжения трансплантата, что привело к увеличению сроков пребывания в клинике. Кроме этого, необходимо было провести обучение оперирующих хирургов микрохирургии и получить соответствующее техническое обеспечение операционной. Всё это не исключило полностью риск развития осложнений, которые были связаны с нарушением кровообращения в трансплантате, что привело к полному или частичному некрозу ткани. Кожно-мышечный лоскут на основе большой грудной мышцы с сохранением сосудистой ножки удалось проще выделять из окружающего массива тканей, но при этом он сложнее поддавался моделированию при реконструкции. Сохранение питающего сосуда позволило снизить риск развития ишемии, что привело к отсутствию осложнений в этой группе пациентов, а также исключило продолжительный по времени микрохирургический этап операции. Меньший риск развития осложнений, надёжность кровообращения в трансплантате позволили сократить сроки госпитализации пациентов. К сожалению, «обратной стороной медали» были особенности анатомии трансплантата — наличие массивной мышечной порции и сосудистой «ножки». Мы получили не такие благоприятные, как в первой группе больных, эстетические и функциональные результаты, что значительно повлияло на последующее качество жизни пациентов и их удовлетворённость косметическими результатами операции.

Выводы: Радикальное удаление опухолей орофарингеальной зоны требует пластического закрытия возникшего дефекта тканей. Наиболее эффективный косметический и функциональный результат таких операций был получен в группе больных с использованным для этих целей ревааскуляризованного лучевого лоскута предплечья. Для снижения риска развития послеоперационных осложнений, с учетом меньшей технической сложности и продолжительности операции, у пациентов пожилого возраста и с тяжёлым коморбидным фоном для замещения дефекта орофарингеальной зоны можно использовать лоскут на основе большой грудной мышцы с сохранением сосудистой ножки.

■ Онкогематология

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ ИНФУЗИОННЫЕ РЕАКЦИИ НЕ ЯВЛЯЮТСЯ НЕПРЕОДОЛИМЫМ ПРЕПЯТСТВИЕМ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ РИТУКСИМАБА

А. А. Просвирнов, И. А. Курмуков

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Эл. почта: a.a.prosvirnov@gmail.com

Цель: Безопасность продолжения инфузии ритуксимаба (R) непосредственно после тяжелой инфузионной реакции (ИР) в настоящее время неизвестна, соответствующие общепринятые рекомендации отсутствуют. Обоснование клинических решений при ИР, связанных с введением R по поводу онкогематологических заболеваний.

Материалы и методы: Ретроспективный анализ частоты и выраженности ИР, связанных с введением R в терапевтическом отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) специализированной онкологической клиники. Тяжесть ИР классифицировалась по критериям STCAE v5.0, раздел «Травмы, отравления и процедурные осложнения». Данные, необходимые для исследования, были зафиксированы проспективно в специально созданную электронную форму с 2011 года по настоящее время. Результаты представлены в виде медианы и 1–3 квартилей; достоверность различий проверена критерием хи-квадрат.

Результаты: В период с 2011 года по январь 2019 года в ОРИТ проведено 363 введения R (медиана дозы 700 мг; 1–3 квартили — 500 и 700 мг, соответственно) 189 пациентам (медиана возраста 60 лет; 1–3 квартили 44 и 68 лет). Все больные за 30 минут до введения R получали премедикацию в составе дексаметазон 4 мг и дифенгидрамин 50 мг внутривенно, ранитидин 300 мг внутрь. Введение R осложнилось развитием ИР в 32% случаев (в 116 из 363 введений), в том числе при первом введении R — в 46% случаев (в 56 случаях из 121 введения). Распределение тяжести ИР было следующим: 1 степень — 18 (в том числе при первом введении — у 9 пациентов), 2–67 (при первом введении — у 29), 3–22 (при первом введении — у 13), 4 степень — 9 (при первом введении — у 5 пациентов). Таким образом, большая часть ИР были 2–3 степени и чаще наблюдались во время первого введения R ($p=0,004$). После купирования клинических проявлений во всех 116 случаях ИР введение R было продолжено. Рецидив ИР был отмечен нами всего в 7 случаях, но всегда на 1–2 ступени тяжелее первичной. Во всех случаях рецидивирующей ИР после ее купирования введение R было продолжено, и все пациенты, в том числе с рецидивирующей ИР, получили R в запланированной дозе. При контрольном обследовании и опросе пациентов, перенесших введение R с ИР, проводившемся нами в срок от 1 до 3 месяцев, отсроченных осложнений, иных чем снижение уровня лейкоцитов, не отмечено.

Заключение: Непосредственные ИР, в том числе 3 и 4 степени тяжести, при условии своевременного и полного купирования, не являются препятствием для введения ритуксимаба в полной запланированной дозе в этот же день.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТОКОЛА GPOH-HD-2003 В ТЕРАПИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОПЫТ ГБУЗ «МОРОЗОВСКАЯ ДГКБ ДЗМ»)

А. С. Наумова¹, О. А. Тиганова^{1,2}, Л. И. Ильенко^{1,2}

Место работы: 1. ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», Москва; 2. ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Эл. почта: alex.naumova@gmail.com

Цель: Лимфома Ходжкина (ЛХ) в структуре онкологической заболеваемости у детей занимает 4–6%, у подростков — 16%. В настоящее время пациенты детского и подросткового возраста с лимфомой Ходжкина получают программную терапию в рамках протокола GPOH-HD-2003. В исследовании представлен анализ клинической эффективности данного протокола, исходя из результатов показателей 5-летней общей выживаемости (ОВ), безрецидивной выживаемости (БРВ), бессобытийной выживаемости (БСВ) детей и подростков с ЛХ, получавших программную терапию в условиях отделения онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Материалы и методы: С 01.01.2003 по 31.12.2018 г. 62 пациента (35 мальчиков, 27 девочек) с морфологически верифицированными вариантами классической ЛХ получали программную терапию в рамках протокола GPOH-HD-2003. Возраст пациентов до начала специфической терапии варьировал от 4,7 до 17,6 лет (медиана возраста — 13,3 года). Вариант нодулярного склероза был верифицирован у 79% пациентов, смешанно-клеточный вариант — у 15%, вариант лимфоидного преобладания — у 6%. После проведения комплексного обследования у I стадия ЛХ установлена у 3% пациентов, II стадия — у 48%, III стадия — у 29%, IV стадия — у 19%. При этом системные симптомы (В-симптомы) наблюдались у большинства детей (82%). Пациенты были стратифицированы на терапевтические группы (ТГ) в зависимости от стадии заболевания, в ТГ-1 входило 2 ребенка, в ТГ-2 — 30 детей, в ТГ-3 — 30 детей. Все пациенты ТГ-1 получали два индукционных цикла: ОРРА для девочек, ОЕ*РА для мальчиков. Пациенты ТГ-2 и ТГ-3 получали 2 или 4 курса соответственно: СОРР (девочки), СОРДАС (мальчики). После окончания полихимиотерапии все пациенты проходили лучевую терапию в дозе 19,8 Гр на инициально пораженные области.

Результаты: Анализ миелотоксичности курсов полихимиотерапии показал, что курсы ОРРА и СОРР более токсич-

ны по сравнению с ОЕ*РА и СОРДАС, соответственно. За все время наблюдения показатели 5-летней ОВ, БРВ, БСВ составили 100% (медиана наблюдения — 48,12 мес.). Не было зарегистрировано ни одного случая летальности, обусловленной проведением терапии, рецидива ЛХ или вторичных опухолей.

Заключение: Показатели 5-летних ОВ, БРВ, БСВ свидетельствуют о высокой эффективности программной терапии ЛХ по протоколу GPOH-HD-2003 вне зависимости от возраста и пола пациента, гистологического варианта ЛХ и стадии заболевания.

■ Онкогенетика

СВЯЗЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ ДНК И КОНТРОЛЯ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА С ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ВРЕМЕНИ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ ПЛАТИНОСОДЕРЖАЩЕЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Авторы: Т. М. Заварыкина¹, А. С. Тюляндина², П. К. Бреннер^{1,3}, М. А. Капралова^{1,3}, М. В. Аткарская¹, Д. С. Ходырев⁴, А. М. Бурденный^{1,5}, В. И. Логинов⁵, М. Б. Стенина²

Место работы: 1. ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН», Москва; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва; 3. ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА имени К. И. Скрябина», Москва; 4. Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва; 5. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва

Эл. почта: tpalievskaya@yandex.ru

Цель: Производные платины, являющиеся основным химиотерапевтическим препаратом при лечении рака яичников (РЯ), сочетают высокую эффективность и столь же высокую токсичность, поэтому поиск маркеров чувствительности к платиносодержащей химиотерапии (ХТ) является важной задачей. Целью работы было исследование молекулярно-генетических маркеров ряда генов репарации ДНК и контроля клеточного цикла и их связи с длительностью времени без прогрессирования (ВБП), которое является суррогатным клиническим маркером чувствительности к производным платины при РЯ.

Материалы и методы: Были изучены образцы опухолевой ткани 31 больной распространенным РЯ (II–IV стадии). Забор образцов проводился до начала ХТ при первичной циторедуктивной операции, после чего больные получили стандартную платиносодержащую ХТ. Далее больные наблюдались до прогрессирования заболевания. Поли-

Онкогенетика

морфные маркеры Gln399Arg гена XRCC1, Lys751Gln гена ERCC2, Arg72Pro гена TP53, T (-410) G гена MDM2, Ser31Arg гена CDKN1A и мутация 5382insC гена BRCA1 были исследованы методом ПЦР-ПДРФ с подтверждением результата методом ПЦР в реальном времени с последующим анализом кривых плавления продукта ПЦР. Метилирование промоторных регионов генов BRCA1 и TP53 было изучено в 19 парных образцах крови и опухолевой ткани с использованием метода бисульфитной конверсии и последующей метил-специфичной ПЦР в реальном времени. Результаты определения маркеров были сопоставлены с длительностью ВБП методом Каплана-Мейера.

Результаты: В работе обнаружена тенденция к статистически значимому увеличению медианы ВБП при носительстве аллеля Gln маркера Gln399Arg XRCC1 ($p=0,07$), а также к уменьшению медианы ВБП при носительстве аллеля G маркера T (-410) G MDM2 ($p=0,06$). Были обнаружены тренды к уменьшению значений медианы (М) ВБП при носительстве минорных аллелей маркеров Lys751Gln ERCC2 (M (Gln) =14,1, M (Gln-) =18,3 мес., $p=0,24$) и Arg72Pro TP53 (M (Pro) =11,8 мес., M (Pro-) =17,0 мес., $p=0,19$). Выявлено статистически значимое увеличение медианы ВБП при носительстве хотя бы одного минорного аллеля изученных маркеров генов TP53 и/или CDKN1A (M=11,6 мес. и M=16,4 мес. при отсутствии минорных аллелей и наличии хотя бы одного из них, соответственно, $p=0,038$). В подгруппе больных, которым была проведена оптимальная циторедуктивная операция, носительство минорного аллеля Arg маркера Ser31Arg гена CDKN1A ассоциировалось с уменьшением медианы ВБП (M=19,1 мес. и M=12,8 мес. при отсутствии и наличии аллеля Arg соответственно, $p=0,04$). Выявлено гиперметилирование промотора гена BRCA1 в 3 образцах опухолевой ткани. У всех этих пациентов не был зафиксирован рецидив и наблюдался тренд к увеличению медианы ВБП (18,0 по сравнению с 15,1 мес.).

Заключение: Полученные результаты позволяют говорить о перспективности дальнейшего изучения ряда исследованных маркеров.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-08-01258).

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИЗ ВЫСОКИХ КЛЕТОК

Авторы: Н. В. Швед¹, И. Л. Плакса^{1,2}, Д. Хмелькова², Е. Н. Новожилова¹, Н. А. Савёлов¹, А. А. Исаев²

Место работы: 1. ГБУЗ «МГОБ № 62» ДЗМ, Москва; 2. ПАО «Институт стволовых клеток человека», Москва

Эл. почта: i.plaksa2014@yandex.ru

Цель: Оценить молекулярно-генетический профиль высококлеточного гистологического варианта папиллярного рака щитовидной железы.

Материалы и методы: Основным критерием включения в группу анализа согласно классификации ВОЗ (2017) было наличие высококлеточного компонента в количестве не менее 30% от общего объема опухоли. Молекулярно-генетическое исследование выполнялось с использованием диагностического теста FoundationOne CDx со средней глубиной покрытия >500x.

Результаты: В исследование было включено 5 пациентов, средний возраст больных составил 52,6 года (от 48 до 56 лет), распределение по полу — 1 мужчин и 4 женщины. Размеры опухолевого узла варьировались от 0,4 × 0,5 см до 11,0 × 9,0 см (№ 1 — 0,4 × 0,5 см; № 2 — 3,7 × 1,6 см; № 3 — 1,6 × 1,5 см; № 4 — 11,0 × 9,0 см). Все пациенты получали оперативное лечение — у пациента № 1 ввиду небольшого размера узла была выполнена гемитиреоидэктомия (pT1b), у пациента № 2 — тиреоидэктомия (pT3b), у остальных двух — расширенная тиреоидэктомия с удалением паратрахеальной клетчатки (№ 3 — pT3b pN0; № 4 — pT3b pN1b; № 5 — pT3b pN1b). У 3 из 4 пациентов фоновым заболеванием являлся аденоматозный зуб. Средний срок наблюдения за пациентами составил от 3,4 лет до 5,2 лет. Опухоли всех пациентов характеризовались низкой мутационной нагрузкой от 0 до 4 мутаций на 1 млн. нуклеотидов (мегабазу) и отсутствием микросателлитной нестабильности. У всех пациентов была выявлена мутация p.V600E в гене BRAF, у 2 пациентов была обнаружена ранее описанная мутация в промоторе гена TERT с.-124C>T. У всех пациентов были обнаружены мутации с неизвестным клиническим значением: мутация p.V562I в гене EPHB1 (у 2 пациентов); мутации в генах AR, CREBBP, EP300, ERCC4, FLT1, IKKKE, JAK2, MAF, MLL2, MST1R, MYC, MYCL1, NTRK2, TSC2 (каждая из мутаций — у 1 пациента). У 1 пациента с наибольшим размером опухоли (№ 4) были выявлены амплификации генов BTG2, MAP3K1, SMAD2, TBX3.

Заключение: Все случаи высококлеточного гистологического варианта папиллярного рака характеризовались низкой мутационной нагрузкой и отсутствием микросателлитной нестабильности, наличием мутации p.V600E гена BRAF.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ШИРОКОПАНЕЛЬНОГО ТАРГЕТНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

И. Л. Плакса, А. А. Исаев, Д. Н. Хмелькова

Место работы: ПАО «Институт стволовых клеток человека», Москва

Эл. почта: i.plaksa2014@yandex.ru

Цель: Оценить эффективность применения широкопанельного таргетного секвенирования у пациентов с метастатической формой солидных опухолей с целью улучшения результатов лечения.

Материалы и методы: Основным критерием включения в исследование были пациенты с метастатической формой солидных опухолей. Молекулярно-генетическое исследование выполнялось на материале парафиновых блоков с использованием диагностического теста FoundationOne CDx (FDA-approved). В ходе исследования проводилось секвенирование ДНК нового поколения со средней глубиной покрытия >500x с целью выявления мутаций в опухолевой ткани. Оценка мутационной нагрузки основывалась на количестве синонимичных и несинонимичных нуклеотидных замен с долей вариантного аллеля 5% и выше, приходящихся на 1 млн нуклеотидов. Микросателлитная нестабильность оценивалась по 95 микросателлитным локусам.

Результаты: Всего выполнено генетическое тестирование 33 пациентов, среди которых были: колоректальный рак (n=6); меланома гортани (n=1); серозная аденокарцинома яичников (n=2); инвазивный рак молочной железы (n=2); опухоли центральной нервной системы (n=5); метастатическая форма базальноклеточного рака (n=1); почечноклеточный рак (n=1); уротелиальный рак (n=2); аденокарцинома лёгкого (n=2); аденокарцинома желудка (n=2); увеальная меланома (n=1); нейроэндокринный рак (n=1); аденокарцинома пищевода (n=1); папиллярный рак щитовидной железы (n=5); недифференцированная саркома (n=1). У одного из 33 пациентов (колоректальный рак) была выявлена микросателлитная нестабильность; у 8 из 33 пациентов была выявлена средняя мутационная нагрузка (в диапазоне от 6 до 14 мутаций на мегабазу) и ни у одного из пациентов не была выявлена высокая мутационная нагрузка — у остальных 25 пациентов была низкая мутационная нагрузка, то есть менее 6 мутаций на мегабазу. Мутации, имеющие прогностическое или предиктивное значение, были выявлены у 91% пациентов (n=30), при этом у 33% пациентов (n=11) выявленные мутации предполагали применение таргетных препаратов, которые зарегистрированы при опухоли пациента и могут быть применены по назначению. У 49% пациентов (n=16) были выявлены мутации, в отношении которых зарегистрированы препараты по другим показаниям, однако учитывая наличие аналогичного молекулярно-генетического события, это дало возможность применения препарата off-label. У 64% пациентов были выявлены специфические мутации, которые предполагают возможность участия в клинических исследованиях кандидатов в препараты и с применением уже существующих препаратов с целью расширения показаний.

Заключение: Применение широкопанельного таргетного секвенирования при солидных опухолях в 90% случаев предлагает пациентам возможность применения дополнительных терапевтических опций, которые не могут быть выявлены при применении лишь рутинных методов молекулярно-генетического тестирования, или возможность участия в регистрационных клинических исследованиях.

ЗАВИСИМОСТЬ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ОТ МОЛЕКУЛЯРНОГО ПОДТИПА ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПИЩЕВОДА

Авторы: Д. С. Кутилин, О. И. Кит, А. Ю. Максимов, Е. Н. Колесников

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

Эл. почта: k.denees@yandex.ru

Цели: Плоскоклеточный рак пищевода (ПРП) представляет собой группу гетерогенных опухолей с различным прогнозом, не зависящим от клинических сигнатур. В настоящее время выявлены различные молекулярные подтипы ПРП, отличающиеся в разных популяциях, однако подобные исследования не проводились на популяции юга России. Целью исследования стало молекулярное типирование ПРП пациентов Юга России, а также оценка общей выживаемости больных с учетом молекулярного подтипа опухоли.

Материалы и методы: Для исследования использовали срезы тканей из FFPE-блоков 124 пациентов с ПРП. Опухолевые и нормальные клетки выделяли с помощью лазерной микродиссекции с бесконтактным захватом (Palm MicroBeam, Carl Zeiss) [3]. Для молекулярного типирования ПРП проводили определение копийности (CNV) 8 генов (CUL3, ATG7, SOX2, TP63, YAP1, VGLL4, CDK6, KDM6A) методом Real-Time qPCR и 7 соматических мутаций (SNP) (NFE2L2 (с.85G>A), NOTCH1 (с.1379C>T), NOTCH1 (с.1451G>T), ZNF750 (с.414C>A), ZNF750 (с.1621G>A), SMARCA4 (p.Q758*, с.2272C>T), KMT2D (Q5170*, с.15508C>T)) методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Оценку различий по CNV проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Для кластерного анализа (Hierarchical Clustering, Euclidean distance) использовали Morpheus (Broad Institute). Выживаемость больных анализировали методом Каплана-Мейера, для оценки различий выживаемости между группами использовали Log-rank тест.

Результаты: Кластерный анализ позволил выделить 3 кластера образцов ПРП, отличающиеся по копийности генов (p<0,005): в 1 (n=39) повышена копийность генов SOX2, TP63, YAP1 и понижена копийность генов CUL3, ATG7 и VGLL4, во 2 (n=82) повышена копийность CDK6 и понижена копийность KDM6A, в 3 (n=3) понижена копийность ATG7. В образцах 1 кластера обнаружена мутация с.85G>A в гене NFE2L2, 2 кластера — мутации с.1379C>T и с.1451G>T в NOTCH1, мутации с.414C>A и с.1621G>A в ZNF750, 3 кластера — мутации p.Q758* и Q5170* в SMARCA4 и KMT2D соответственно. Таким образом, было дифференцировано 3 молекулярных подтипа ПРП: ESCC-1, -2 и -3. Более высокие показатели общей выживаемости наблюдались у пациентов при ESCC2 (16,1±2,0 мес.), а самые низкие — при ESCC3 (0,88±0,56 мес.), промежуточные значения выживаемости при ESCC1 (4,6±0,74 мес.). Различия между группами были статистически значимыми (p=0,00001).

Заключение: На основании дифференциальных отличий по SNP и CNV генов было верифицировано 3 молекулярных подтипа ПРП, отличающихся по общей выживаемости больных.

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ KRAS С КЛИНИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ У ПАЦИЕНТОВ АЛТАЙСКОГО КРАЯ

Авторы: А. А. Иванов¹, А. В. Барон¹, А. М. Авдалян^{1,2}, И. В. Вихлянов¹, А. Ф. Лазарев²

Место работы: 1. КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул; 2. ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул

Эл. почта: Anatolij0199@yandex.ru

Цель: Изучение взаимосвязи частоты встречаемости мутаций в гене KRAS с клиническими параметрами у пациентов с колоректальным раком (КРР).

Материалы и методы: В исследование включено 735 пациентов с КРР, получивших лечение в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» за период 2012–2019 гг. Из них 232 больных с раком слепой, восходящей, нисходящей и поперечной ободочной кишки, 214 — сигмовидной, 41 — ректосигмоидного отдела, 248 — прямой кишки. Средний возраст больных составил 58,3±9,6 лет (от 32 до 86 лет). Среди пациентов были 334 (45,4%) мужчины и 401 (54,6%) женщина. Материалом для исследования послужила ткань, фиксированная в формалине и заключенная в парафин. Ткань верифицировалась патоморфологом, во всех образцах была подтверждена аденокарцинома толстой или прямой кишки. При необходимости, для обогащения злокачественными клетками исследуемого материала, проводилась макродиссекция опухолевой ткани. Выделение ДНК из ткани проводили с помощью набора FFPE QIAGEN по протоколу производителя на автоматической станции для выделения нуклеиновых кислот QIAcube («QIAGEN», Германия). Определение 7 мутаций (G12C, G12S, G12R, G12V, G12D, G12A и G13D) 12-го и 13-го кодона 2-го экзона гена KRAS проводили методом аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени. Реакции и анализ результатов выполняли на аппарате CFX 96 («BIO RAD», США) по протоколам производителя реактивов («Биолинк», Россия). Статистическая обработка полученных данных, оценка статистической мощности исследования и достаточности количества групп/случаев по исследуемым параметрам проводились в пакете Statistica 10.

Результаты: Мутации гена KRAS выявлены в 295 случаях (40,1%). Преобладали G12D и G12V; G12D выявлена у 98 (33,2%) из 295 пациентов, G12V обнаружена в 77 (26,1%) наблюдениях, на долю других исследованных мутаций (G12C, G12S, G12R, G12A, G13D) приходилось 40,7%. У мужчин частота встречаемости мутации в гене KRAS была статистически значимо ниже (критерий $\chi^2 = 5,3$, при $p = 0,012$), чем у женщин, и составила 33,2% (111 случаев) против 45,8% у женщин (184 случая). Нами не было обнаружено статистически значимой взаимосвязи частоты встречаемости мутаций с возрастом, локализацией опухоли (проксимальные и дистальные отделы толстого кишечника), стадией заболевания, наличием отдаленных и регионарных метастазов.

Выводы: Таким образом, нами установлена статистически значимая взаимосвязь между наличием мутаций в гене KRAS и полом пациента. Статистически значимой взаимосвязи с другими параметрами не выявлено.

ВЫЯВЛЕНИЕ СОМАТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ В 592–601 КОДОНАХ ГЕНА BRAF МЕТОДОМ ПИРОСЕКВЕНИРОВАНИЯ

О. П. Дрибноходова¹, Е. А. Дунаева¹, Е. А. Тюгаева¹, А. Ю. Бухарина¹, Г. В. Лёшкина¹, Э. В. Борисова¹, С. К. Бормотова¹, Т. Н. Камнева², А. И. Дауд³, А. С. Казанцев⁴, Д. И. Карлов⁵, К. О. Миронов¹

Место работы: 1. ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии», Москва; 2. НКЦ ОАО «РЖД», Москва; 3. Медицинский центр «МедАрт», Минск, Республика Беларусь; 4. ООО «Ниармедик Плюс», Москва; 5. ГУЗ «НГКБ» г. Новосибирск, Тульская область.

Эл. почта: dribnokhodova@cmd.su

Цель: Разработка методики для определения соматических мутаций в 592–601 кодонах гена BRAF методом пиросеквенирования.

Материалы и методы: Для выявления мутаций был использован метод пиросеквенирования с использованием прибора «РугоMark Q24». Были выбраны праймеры для амплификации фрагмента 15 экзона гена BRAF и секвенирования кодонов 590–602. Последовательность добавления нуклеотидов при пиросеквенировании подобрана с учетом мутаций, описанных в базе COSMIC на 20.12.2018. Определение предела детекции методики проведено на разведениях, приготовленных из клонированных последовательностей, включающих участок гена BRAF без мутаций и с мутацией V600E (с.1799T>A), содержащих от 1 до 30% мутантного аллеля. Тестирование было проведено независимо на двух приборах для двух концентраций ДНК (100 и 10000 копий в реакцию). Апробация методики проведена на 108 образцах, полученных путем тонкоигольной аспирационной биопсии (смывы и надосадочная жидкость смывов с иглы — 68; соскобы клеток с цитологических препаратов — 38 и интраоперационные соскобы узловых образований щитовидной железы — 2). ДНК выделяли с помощью набора «Рибо-преп».

Результаты: Разработанная методика позволяет определять нуклеотидную последовательность 592–601 кодонов BRAF и выявлять мутации в этом участке. Предел детекции методики для мутации V600E составил 1% мутантного аллеля в реакцию для обеих протестированных концентраций ДНК. При тестировании клинических образцов было выявлено 22 образца с мутацией V600E (с.1799T>A) и 1 образец с мутацией V600_K601>E (с.1799_1801delTGA, COSM1133), наличие мутации было подтверждено методом секвенирования по Сэнгеру. Доля мутантного аллеля составляла от 6 до 50%. Еще в одном образце из-за низкой доли мутантного аллеля не удалось определить точный тип обнаруженной мутации в 600 кодоне. 17 образцов смывов с иглы при тонкоиголь-

ной биопсии содержали недостаточное количество ДНК (менее 5 копий в реакцию).

Заключение: Разработанная методика может быть использована для выявления соматических мутаций в 592–601 кодонах гена BRAF. Методика обеспечивает достаточную чувствительность для выявления частой мутации V600E и определения редких вариантов в секвенируемом фрагменте. Выделение ДНК из цитологических препаратов позволяло получить концентрацию ДНК, достаточную для проведения анализа. Планируется расширенная клиническая апробация методики и определение ее аналитических характеристик для редких мутаций в исследуемом фрагменте гена BRAF.

МУТАЦИОННЫЙ СТАТУС ГЕНА KRAS ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

О. И. Кит, Ю. А. Геворкян, Н. В. Солдаткина, Н. Н. Тимошкина, Д. А. Харагезов, С. И. Полуэктов, А. В. Дашков, Д. С. Петров, Р. Е. Толмах, С. А. Ильченко, М. Н. Дурицкий, П. Н. Габричидзе

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону
Эл. почта: snv-rnioj@yandex.ru

Цель: Изучить мутации гена KRAS и их влияние на особенности распространенного колоректального рака.

Материалы и методы: Данные о 175 больных распространенным колоректальным раком T2-4N0-2M0-1, включая 96 (54,9%) женщин. Средний возраст — 61,5 лет. Опухоль локализовалась в прямой кишке у 79 (45,1%) больных, в сигмовидной кишке — у 40 (22,9%) больных, правой половине ободочной кишки — у 31 (17,7%) больных, левой половине ободочной кишки — у 17 (9,7%) больных, поперечно-ободочной кишке — у 8 (4,6%) больных. Гистологически опухоли были аденокарциномами. Метастазы в регионарных лимфоузлах выявлены у 102 (58,3%) больных. По классификации TNM выявлено следующее распределение: T2 — 6 (3,4%) больных, T3 — 71 (40,6%), T4 — 98 (56%). Всем больным выполнены циторедуктивные и радикальные оперативные вмешательства. Из образцов тканей опухолей производили экстракцию ДНК. При помощи набора реагентов «Real-Time-PCR-KRAS-7M» («Биолинк», Россия) проводили определение 7 SNP-мутаций в 12 и 13 кодонах гена KRAS с использованием термоциклера Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, США).

Результаты: Мутации в 12 и 13 кодонах гена KRAS при распространенных формах колоректального рака выявлены у 65 (37,1%) больных, преимущественно в G12D (27,8%), G13D (23,1%) и G12V (21,5%) кодонах, при опухоли сигмовидной — 18 (45%), прямой — 31 (39,2%) и правой половине ободочной кишки — 12 (38,7%), при низкой степени дифференцировки опухоли (18 (46,2%) больных) ($p < 0,05$). Мутации в 12 и 13 кодонах способствуют увеличению первично-генерализованных форм (43 (66,1%) больных) по

сравнению с группой без мутации (59 (53,6%) больных) ($p < 0,05$). При мутации G13D опухоль чаще была в правой половине ободочной кишки (60% больных), при других мутациях — в прямой и сигмовидной (от 77,8% до 100%) ($p < 0,05$). Мутация G12V увеличивает частоту метастазов в регионарные лимфоузлы — 12 (85,7%) ($p < 0,05$). При мутациях G12V, G12R и G12S увеличивается число первично-генерализованных форм рака — 71,4–80% по сравнению с мутациями в G12D и G13D — 53,3–61,1% ($p < 0,05$). При мутации G12S отдаленные метастазы выявлялись преимущественно в легких (3 (75%) больных), а при других — в печени (от 54 до 100%) ($p < 0,05$).

Заключение: Выявленные закономерности позволяют определить возможное биологическое поведение колоректальной опухоли на основе оценки предикторных факторов (состояние гена KRAS) и создают возможность персонализированного подхода к терапии и мониторингу больных.

АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА ГЕНА TP53 (215 G > C) С РАЗВИТИЕМ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО

М. Л. Баканова¹, В. И. Минина^{1,2}, Я. А. Савченко¹, А. Н. Глушков¹

Место работы: 1. ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», Кемерово; 2. ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», Кемерово

Эл. почта: mari-bakano@ya.ru

Цель: Изучить связь полиморфного варианта гена контроля клеточного цикла и апоптоза (TP53215 G > C) с риском формирования аденокарциномы легкого (АКЛ) с учетом стадии и метастазирования заболевания.

Материалы и методы: Обследовано 653 жителя Кемеровской области. 287 человек (199 мужчин, 88 женщины, 173 курящих, 114 некурящих) — это больные раком легкого (РЛ), первично поступившие на лечение в Кемеровский областной онкологический диспансер. После проведения обследования специалистами онкологического диспансера у всех обследованных была выявлена форма РЛ (АКЛ), стадии заболевания (96 — I, 43 — II, 82 — III, 66 — IV), метастазирование (171 — с метастазами, 116 — без метастазов). 366 человек (295 мужчин, 71 женщина, 157 курящих, 209 некурящих) — это доноры Кемеровского областного центра крови (жители той же местности, что и больные РЛ), которые к моменту сбора материала были здоровы, не имели хронических заболеваний, не принимали лекарственных препаратов, в течение 3-х месяцев до начала исследования не подвергались рентгенологическим обследованиям. Все представители группы сравнения не имели признаков онкопатологии в анамнезе и не имели близких родственников (I, II степень родства) с онкозаболеваниями. Все обследованные доноры подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании. Генотипирование

Онкогенетика

полиморфного варианта TP53 (rs1042522 G>C) проводили с использованием Real-time PCR (TaqMan assay, ООО «СибДНК», г.Новосибирск). Статистическая обработка материала проводилась с использованием программ: SNPstats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>), Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., USA).

Результаты: Частоты генотипов и аллелей полиморфного варианта TP53 (rs1042522 G>C) соответствовала равновесию Харди-Вайнберга как в группе больных АКЛ, так и в группе сравнения. Выявлены различия частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфного варианта гена TP53 (215 G > C) при сравнении больных АКЛ с группой здоровых жителей. Частота аллеля C, составила 32% в группе больных АКЛ против 26% у контроля ($p=0,0213$). Наиболее значимо ассоциация проявлялась в рецессивной модели наследования ($OR_{adj}=1,95$; 95% CI: 1,08–3,52; $padj=0,027$, AIC 771,2). Оценка распределения генотипов гена TP53 (215 G > C) у пациентов, дифференцированных по стадиям заболевания и метастазированию показали отличия больных АКЛ на III стадии заболевания ($OR_{adj}=2,97$; 95% CI: 1,31–6,73; $padj=0,012$, AIC 351,9 — для рецессивной модели наследования) и больных с метастазами ($OR_{adj}=2,34$; 95% CI: 1,19–4,60; $padj=0,015$, AIC 574 — для рецессивной модели наследования) от группы сравнения.

Заключение: Полученные данные указывают на возможную роль гена TP53 (rs1042522 G>C) в формировании наследственной предрасположенности к развитию АКЛ.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МУТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

А. З. Исянгулова^{1,2}, Р. Ш. Хасанов^{1,3}, М. Г. Гордиев⁴, Р. Ф. Еникеев², Л. Х. Шигапова⁵, Е. И. Шагмарданова⁵, О. А. Гусев^{5,6}, А. Г. Никитин⁷

Место работы: 1. Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань; 2. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ, Казань; 3. Приволжский филиал «НМИЦ Онкологии им Н. Н. Блохина» Минздрава России, Казань; 4. National BioService, Санкт-Петербург; 5. ФГАОУ ВО КФУ, Казань; 6. RIKEN, Япония; 7. Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва
Эл. почта: a.isyngulova@rambler.ru

Цель: Рост заболеваемости увеличивает интерес к изучению генетического ландшафта нейроэндокринных опухолей (НЭО). В большей степени НЭО исследованы в контексте наследственных генетических синдромов, включая гены, такие как MEN1, VHL, TSC1/TSC2, NF1 и CDKN1B. Взаимосвязь между наследственными (генеративными) мутациями в генах системы репараций ДНК и НЭО на сегодня практически не изучена. Целью данной работы является проведение анализа встречаемости мутаций в генах системы репарации ДНК у пациентов с НЭО.

Материалы и методы: Проанализированы 30 пациентов с диагнозом НЭО с отягощенным семейным онкологическим анамнезом, наблюдавшихся в ГАУЗ РКОД МЗ РТ в 2018 г. Критерием включения был диагноз НЭО, ранний возраст манифестации (до 60 лет), наследственный анамнез у родственников 1, 2 линии родства. 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: Пациенты были разделены на две группы: основная — с отягощенным наследственным анамнезом, и контрольная — без отягощенного анамнеза. У 50% исследованных пациентов были обнаружены патогенные и предположительно патогенные мутации в генах системы репараций ДНК. Патогенные варианты наблюдались у 20% пациентов в следующих генах — RAD51B, BRCA2, MLH3. В группе с условно-патогенными вариантами были выявлены мутации в генах POLE, APC, FANCL, SLX4, CDH1, MSH2 наблюдавшиеся у 30% пациентов. В контрольной группе у 30% пациентов были обнаружены предположительно патогенные мутации в генах системы репараций ДНК (MSH2, CDH1, APC) и у 1 пациента — патогенная мутация (MLH3).

Заключение: В нашем исследовании у каждого 3 пациента в обеих группах выявлялись патогенные мутации. У 50% пациентов при наличии наследственного анамнеза выявлены патогенные, либо условно-патогенные мутации. 30% пациентов имели мутации, характерные для синдрома Линча. Мутации, которые чаще встречаются при раке молочной железы (BRCA2), были диагностированы у 1 пациента с НЭО. 50% пациентов с диагностированными мутациями имели дифференцировку G1. НЭО могут иметь выраженную наследственную герминогенную мутацию в системе репарации ДНК. В дальнейшем возможно рекомендовать пациентам с НЭО проводить тестирование на наследственные мутации.

■ Сопроводительная терапия

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СРАВНЕНИИ СО ЗДОРОВЫМИ ЖЕНЩИНАМИ

А. В. Важенин, М. Н. Миронченко, Д. А. Циринг, Е. А. Евстафеева, И. В. Пономарева

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск; ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», Челябинск
Эл. почта: thoraxhir@mail.ru

Цель: Совершенствование медицинских технологий лечения онкологических заболеваний способствует увеличению продолжительности жизни больных, с другой стороны ухудшается качество жизни больных злокачественными заболеваниями, зависящее как от методов лечения, так и психоэмоционального состояния больного. Указанная проблема формирует актуальность и социальную значимость задач нашего проекта, поддержанного грантом Российского научного фонда, направленного на изучение психологических факторов выживаемости и течения заболевания больных злокачественными новообразованиями (грант РНФ № 19-18-00426). В рамках проекта проводится сравнительный анализ психологических факторов женщин больных РМЖ, находящихся в ремиссии 6 месяцев и более, и больных РМЖ IV стадии, который позволит выделить комплекс психологических факторов, способствующих текущей и отдаленной эффективности лечения, что, в свою очередь, покажет их влияние на продолжительность безрецидивной и общей выживаемости. Таким образом, целью исследования явилось выявление субъектных и личностных особенностей женщин больных раком молочной железы.

Материалы и методы исследования: На данном этапе в исследовании принимали участие 45 женщин в возрасте от 25 до 60 лет. 1 группа испытуемых — это 22 женщины больные раком молочной железы с момента постановки диагноза и до 6 месяцев. 2 группа — 23 здоровые женщины, не имеющие в анамнезе онкологических и психиатрических заболеваний, а также не предъявляющие жалобы на состояние здоровья на момент обследования. Оценка субъектных и личностных характеристик осуществлялась с помощью следующих методик: 1. Шкала Базисных убеждений (World assumptions scale, Janoff-Bulman R., адаптация М. А. Падун, А. В. Котельниковой). 2. Тест жизненной ориентаций (Life Orientation Test, Scheier M. F., Carver C. S, адаптация Циринг Д. А, Эвниной К. Ю.). 3. Опросник «Способы совладающего поведения» Р. Лазаруса (адаптация Т. Л. Крюковой). 4. Тест жизнестойкости (Hardiness Survey, S. Maddi, адаптация Д. Леонтьева). 5. Тест-опросник субъективного контроля (Дж, Роттера, адаптация Е. Ф. Бажина, С. А. Голынкина, А. М. Эткинда) 6. Опросник личностной

беспомощности (Циринг Д. А., Степаненко А. В.) 7. Опросник качества жизни (SF-36). 8. Опросник «Субъективный возраст человека» (B. Barak, 2009, адаптация Е. А. Сергиенко). **Результаты:** Высокие показатели стратегии самоконтроля наблюдаются в группе больных РМЖ, у здоровых женщин показатель средний. У женщин, больных РМЖ, статистически достоверно выше значения общей интернальности и интернальности в области неудач ($p < 0,01$). Выше среднего значения показатели общей интернальности в группе женщин, больных РМЖ, ниже среднего — в группе здоровых женщин (максимальное значение — 44, минимальное — 0). Значимые различия обнаружены между группами по показателям жизнестойкости ($p < 0,01$). По сравнению с группой здоровых женщин, у больных РМЖ отмечаются статистически достоверные повышения значений по таким показателям жизнестойкости, как вовлеченность, контроль, принятие риска ($p < 0,01$). Вовлеченность на среднем уровне у женщин больных РМЖ (нормативное среднее значение — 37,64), у здоровых женщин значение ниже среднего.

Заключение: На основании вышеизложенного можно отметить, что женщины больные раком молочной железы имеют психологические особенности, отличающие их от здоровых женщин. Для женщин больных раком молочной железы характерен высокий самоконтроль, свидетельствующий об их выраженной дезадаптации в ситуации болезни. Полученные результаты согласуются с выявленными более высокими значениями общей интернальности и интернальности в области неудач у женщин больных РМЖ. При этом у женщин больных раком молочной железы выражены компоненты жизнестойкости (вовлеченность, контроль, принятие риска), которые могут препятствовать возникновению внутреннего напряжения в ситуации болезни за счет стойкого совладания, копинг-стратегий со стрессами и восприятия их как менее значимых. Вовлеченность, компонент жизнестойкости, представляющий собой убежденность личности в том, что вовлеченность в происходящее дает максимальный шанс найти нечто стоящее, лучше развит у женщин, больных РМЖ. На основании полученных данных можно предположить, что психологическим фактором возникновения рака молочной железы может быть такая устойчивая личностная характеристика, как выраженный субъективный контроль, по отношению к большинству событий в жизни, в том числе к отрицательным событиям и ситуациям, что проявляется в склонности обвинять себя в разнообразных неприятностях и неудачах. У женщин больных раком молочной железы данные параметры более выражены, чем у здоровых женщин. Данное предположение требует дальнейшего исследования.

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ В ОНКОЛОГИИ. ПАТОГЕНЕЗ И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

А. В. Шапошников

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

Эл. почта: alexshap@donpac.ru

Гепатотоксичность определяется как комплекс острых и хронических, метаболических и дегенеративно-воспалительных изменений в печени, возникших вследствие заболеваний или индуцированных лечением, и приводящих ко вторичным клеточно-органно-системным патологическим сдвигам с развитием интоксикации, моно- или полиорганной недостаточности. Печень является одновременно объектом и субъектом токсичности. Она содержит $3,6 \times 10^{11}$ клеток, осуществляющих различные функции — от синтеза белков и продукции жёлчи, до иммунорегулирования и детоксикации. Уникальное кровоснабжение обуславливает её реагирование на многочисленные патологические процессы в организме. Источниками негативного воздействия на печень в онкологии являются химиопрепараты, в том числе иммуно-таргетные, лучевые воздействия, операционная травма, собственно опухолевый процесс и коморбидные состояния. Общая частота развития гепатотоксичности колеблется в пределах от 5–60%, в зависимости от избранного вида терапии. Однако наиболее негативное влияние оказывает лекарственная терапия, изменяющая структуру и функции гепатоцита, его ДНК, РНК и строю печени с последующими нарушениями синтеза билирубина, ферментной активности, генетических мутаций, развитием холестаза и сосудистых поражений. Базовой клеточной основой гепатотоксичности является повреждение митохондрий, и смерть гепатоцита. Диагностика и стратификация гепатотоксичности строится на ряде клинических шкал (Нариньо, Rucam, ALBI, Чайлд-Пью, APRI и др.). Известно значительное количество методов терапии гепатотоксичности, как лекарственных, так и аппаратных. Группа гепатотропных средств насчитывает сегодня более шестидесяти. Вместе с тем, требуется строгое разграничение их применения в соответствии с механизмами действия и стадиями структурных изменений в печени (воспаление-фиброз-цирроз-опухоль) и в организме в целом. Наряду с гепатотропными препаратами целесообразно использование различных методов аппаратной детоксикации. Терапия гепатотоксичности основана на патогенетических звеньях ее развития и предусматривает прямое возмещение недостатка синтезируемых печенью веществ, стимуляцию функций клеточных структур, абсорбцию и выведение токсических продуктов с одновременным поддержанием других функций организма.

■ Экспериментальная онкология

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ УЧАСТИЯ УРОКИНАЗНОЙ СИСТЕМЫ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ, МЕТАСТАЗИРОВАНИИ И ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОМ ПЕРЕХОДЕ

Е. В. Семина^{1,2}, А. А. Шмакова², К. А. Рубина², К. Д. Рысенкова^{1,2}, П. С. Климович^{1,2}, А. С. Горбунова², В. А. Ткачук^{1,2}

Место работы: 1. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва; 2. Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва

Эл. почта: e-semina@yandex.ru

Цель: Активатор плазминогена урокиназного типа (урокиназа uPA) и ее рецептор (uPAR) являются частью системы активаторов плазминогена, которая играет важную роль в процессах опухолевого роста и метастазирования за счёт ее участия в ремоделировании внеклеточного матрикса, включая разрушение базальной мембраны и активации депонированных в матриксе факторов роста и цитокинов. Связывая урокиназу, uPAR локализует uPA-зависимый протеолиз на лидирующем крае мигрирующих опухолевых клеток, обеспечивая векторность процессов миграции и инвазии. Помимо этого, uPA/uPAR активирует внутриклеточную сигнализацию с участием митоген-зависимых протеинкиназ Ras-Raf-MEK-ERK, которая дополнительно стимулирует пролиферацию, адгезию, миграцию и метастазирование. Появляются также данные о том, что uPAR вовлечен в регуляцию эпителиально-мезенхимного перехода (ЭМП) в опухолевых клетках, который необходим для инвазии и метастазирования. Предполагается, что uPA/uPAR система опосредует ЭМП независимо от протеазной активности урокиназы, возможно, за счёт участия uPAR в активации внутриклеточной сигнализации. Известно, что экспрессия uPA и uPAR повышена при различных типах злокачественных новообразований. Высокий уровень uPA и uPAR характерен для опухолей с высоким метастатическим потенциалом и коррелирует с неблагоприятным клиническим прогнозом, что позволяет рассматривать урокиназную систему как новую перспективную терапевтическую мишень для лечения онкологических заболеваний. Несмотря на довольно значительный эффект ингибиторов uPA/uPAR, снижающих скорость опухолевого роста в экспериментальных условиях *in vivo* и *in vitro*, в клинике такие подходы не привели к желаемому терапевтическому эффекту. Более того, часть экспериментальных работ свидетельствует об обратном: подавление активности uPA и uPAR может стимулировать опухолевую прогрессию. Таким образом, целью работы являлось выявление клеточных и молекулярных механизмов участия урокиназной системы в процессах регуляции пролиферации, ЭМП, миграции и инвазии опухолевых

клеток, которое позволили бы выявить новые ключевые мишени для терапевтического воздействия.

Материалы и методы: В работе были использованы линейные клетки нейробластомы мыши Neuro2a. Для подавления экспрессии гена рецептора урокиназы uPAR использовали технологию редактирования генома CRISPR/Cas9; для гиперэкспрессии uPAR и ре-экспрессии в клонах, не экспрессирующих uPAR, использовали плазмидную конструкцию, содержащую кДНК рецептора урокиназы мыши. Для оценки экспрессии белков использовали методы полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, вестерн блота, проточной цитофлуориметрии и иммунофлуоресцентного окрашивания клеток в сочетании с конфокальной микроскопией. Миграцию клеток анализировали с использованием метода царапины на монослое (wound scratch assay), клеточный индекс — с использованием прижизненной системы IncuCyte. Влияние урокиназного рецептора на развитие химиорезистентности опухолевых клеток оценивали после инкубации клеток в присутствии 30 μ M цисплатина в течение 24 часа. Для количественной оценки активности каспазы-3 использовали тест-систему, основанную на реакции со специфическим субстратом. Непарные t-тесты Student использовались для сравнения данных между двумя группами. Множественные сравнения проводили с использованием ANOVA, post hoc тест Tukey. Критический уровень значимости принимали равным $p < 0,05$.

Результаты: Мы показали, что использование технологии CRISPR/Cas9 для выключения экспрессии гена uPAR в клетках нейробластомы мыши Neuro2a приводит к значительному (на 60%, $p < 0,05$) снижению пролиферации клеток и уменьшению экспрессию основного маркера пролиферации клеток — Ki-67. В клетках с нокаутированным uPAR активируется каспаза-3 и накапливается низкомолекулярная форма белка PARP-1, свидетельствующая о деградации ДНК и гибели клеток по механизму апоптоза. Мы обнаружили, что экспрессия uPAR вызывает значительные изменения морфологии клеток: нокаут uPAR приводит к достоверному увеличению среднего размера клеток, тогда как гиперэкспрессия uPAR — к противоположному эффекту. Мы впервые показали, что нокаут uPAR в клетках нейробластомы индуцирует в них ЭМП переход, увеличивает миграцию, подавляет экспрессию эпителиальных маркеров (E-кадгерина, окклюдина и кладудина-5) и активирует экспрессию мезенхимных маркеров (N-кадгерина, интерлейкина-6 и α -SMA). При этом подавление экспрессии uPAR сопровождается изменением внутриклеточной сигнализации с участием киназы Erk1/2, активацией миграции и снижением способности клеток формировать эпителиальные колонии, т.е., приводит к утрате эпителиального фенотипа. Поиск молекулярного механизма выявил урокиназу в качестве ключевого регулятора этих процессов: отсутствие uPAR на мембране клеток нейробластомы приводит к транслокации урокиназы в ядро и активации транскрипционных факторов ЭМП-программы — NF- κ B и Snail. При этом изменение экспрессии uPAR не влияет на маркеры стволовости

в Neuro2a клетках — нокаут uPAR никак не отражался на уровне экспрессии мРНК основных генов плюрипотентности Nanog, Oct4 и Sox2. Следует отметить, что, нокаут uPAR приводит к увеличению химиорезистентности опухолевых клеток по сравнению с клетками дикого типа: добавление цисплатина в среду культивирования клеток, не экспрессирующих урокиназный рецептор, вызывает снижение экспрессии каспазы-3 и ее энзиматической активности, а также снижает содержание низкомолекулярной формы белка PARP-1. Полученные нами данные позволяют предполагать, что мы обнаружили новый механизм функционирования урокиназной системы в нейробластоме, при котором uPAR, являясь «ловушкой» для uPA, связывает ее на мембране и регулирует ее протеазную активность. Экспрессия uPAR обеспечивает поддержание эпителиального фенотипа клеток Neuro2a. Нокаут uPAR хоть и снижает пролиферацию клеток, тем не менее, приводит к транслокации uPA в ядро и активации экспрессии генов ЭМП, увеличению миграторного потенциала Neuro2a клеток.

Заключение: Наши данные позволяют предполагать, что uPAR в клетках опухоли является многофункциональной молекулой. Сложность молекулярных каскадов и многогранность перекрестных сигнальных путей, активируемых урокиназной системой, возможно, является причиной отсутствия положительных эффектов от использования блокирующих урокиназную систему агентов в клинических исследованиях в онкологии.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 19-75-30007).

РОЛЬ ЭКСПРЕССИИ МРНК АКТИН-СВЯЗЫВАЮЩИХ БЕЛКОВ В ПРОГНОЗЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Е. С. Колегова¹, Г. В. Какурина¹, Д. Н. Костромицкий², А. Ю. Добродеев¹, И. В. Кондакова¹

Место работы: 1. ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск; 2. ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Томск

Эл. почта: elenakolegova@mail.ru

Цель: Оценить значимость экспрессии мРНК актин-связывающих белков (АСБ): аденилат-циклаза ассоциированного протеина 1 (CAP1), кофилина, профилина, фасцина и эзрина в прогнозе метастазирования немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

Материалы и методы: Материалом для исследования являлась опухолевая и неизменная ткань больных НМРЛ (n=46). Анализ экспрессии мРНК изучаемых белков проводился методом ПЦР в реальном времени. Нормализация экспрессии проводилась на условно неизменную ткань и референсный ген «домашнего хозяйства» фермента GAPDH. Уровень АСБ оценивался с помощью метода Вестерн-блоттинг. Статистическая обработка результатов

Экспериментальная онкология

проводилась с применением пакета программ IBM SPSS Statistics 20.

Результаты: Показано, что при лимфогенном метастазировании НМРЛ уровень мРНК *CAP1*, *кофилина*, *профилина* и *эзрина* повышается в ткани первичной опухоли больных. Полученные закономерности в изменении экспрессии мРНК АСБ были подтверждены изучением содержания этих белков методом Вестерн-блоттинг. Изучена 2-летняя безметастатическая выживаемость 40 пациентов. Показана значимая связь уровня мРНК всех изучаемых АСБ в опухолевой ткани с 2-летней безметастатической выживаемостью ($p < 0,05$). Методом χ^2 показано, что увеличение экспрессии мРНК *CAP1*, *кофилина*, *эзрина* и *фасцина* в 2–3 раза, а *профилина* выше в 6,6 раз по сравнению с нормальной тканью является неблагоприятным прогностическим фактором риска гематогенного метастазирования ($p < 0,05$). Разработана модель прогноза риска развития отдаленных метастазов с помощью регрессии Кокса. Пациенты были разделены на 6 групп в зависимости от увеличения относительного уровня мРНК изучаемых АСБ. В трех группах с низким уровнем мРНК АСБ и с увеличением мРНК одного или двух АСБ наблюдалась 100%-я выживаемость. Развитие гематогенных метастазов наблюдалось у трети пациентов с повышением мРНК трех из пяти АСБ. 100%-е развитие неблагоприятного исхода наблюдалось у больных НМРЛ с повышением экспрессии мРНК четырех или пяти АСБ. При этом большее влияние на риск развития отдаленных метастазов у пациентов в третьей группе влияла экспрессия мРНК *CAP1*, *фасцина* и *эзрина*. Увеличение хотя бы одного из этих показателей на единицу увеличивает шанс развития гематогенных метастазов почти в три раза. Чувствительность всей модели при этом составила 75%, специфичность — 94,4%, общая значимость 84,5%.

Заключение: Показана зависимость экспрессии мРНК изучаемых АСБ от наличия метастазов у больных НМРЛ. Полученные данные свидетельствуют о вовлеченности *CAP1*, *кофилина*, *профилина*, *фасцина* и *эзрина* в процессы опухолевой прогрессии при НМРЛ. Предложена новая модель прогноза безметастатической выживаемости пациентов с НМРЛ.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 18-415-703003 р_мол_а).

ПОЛНОТРАНСКРИПТОМНЫЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Н. В. Литвяков, М. М. Цыганов, М. К. Ибрагимова, П. В. Казанцева, Е. М. Слонимская

Место работы: Научно-исследовательский институт онкологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск

Эл. почта: nvlitv72@yandex.ru

Цель: Провести полнотранскриптомный анализ изменений экспрессии генов в опухоли молочной железы при проведении неоадъювантной химиотерапии в зависимости от эффекта.

Материалы и методы: У 40 больных раком молочной железы T1-3N0-2M0 люминального В молекулярного подтипа при помощи микроматрицы Clariom S Assays Human (Affymetrix, USA) была изучена экспрессия более 20 тыс. генов в биопсии молочной железы до лечения и в операционном материале после проведения неоадъювантной химиотерапии (НАХТ). Для исследования были отобраны пациенты, у которых была достигнута либо стабилизация (с уменьшением опухоли до 50%), либо частичная регрессия (ЧР) (с уменьшением объема опухоли от 50 до 99%). Больных с полной регрессией не брали в исследование, поскольку после НАХТ в операционном материале не было опухолевых клеток, а пациентов с прогрессированием было крайне мало. Проводили сравнение экспрессии генов до лечения и после НАХТ в зависимости от эффекта НАХТ. Для выявления дифференциально экспрессируемых генов (ДЭГ) использовали программу TAC (Transcriptome Analysis Console) 4.0 (Affymetrix, USA).

Результаты: У больных с ЧР в опухоли после НАХТ экспрессия 92/111 (82,9%) генов статистически значимо повышалась, и только у 19/111 ДЭГ (17,1%) экспрессия снижалась, по сравнению с опухолью этих же пациентов до лечения. У больных со стабилизацией количество ДЭГ, которые показывали рост относительно опухоли до лечения был ниже, чем у больных с ЧР 27/79 (34,2%), а число ДЭГ показывающих снижение значительно выше, чем у больных с ЧР 52/79 (65,8%). Построение диаграммы Венна показало, что только 2 гена являются общими из 111 дифференциально экспрессируемых генов в процессе НАХ у больных с частичной регрессией и 79 ДЭГ в процессе НАХТ у больных со стабилизацией. Это гены DLGAP5 (discs, large (Drosophila) homolog-associated protein 5, chr14) и TPX2 (microtubule-associated, chr20). Было показано, что опухоль больных со стабилизацией и ЧР различается по экспрессии 45 генов. Остаточная резидуальная опухоль больных со стабилизацией и ЧР различается по экспрессии 587 генов. Построение диаграммы Венна также показало слабое пересечение этих групп ДЭГ только по 6 генам.

Заключение: Уже до лечения больные со стабилизацией и ЧР значительно различаются по экспрессии генов, а после НАХТ эти различия значительно усиливаются.

Функциональное аннотирование и последующая валидация таких ДЭГ позволит выявить новые предиктивные маркеры и лучше понимать механизмы химиорезистентности опухолей.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ КЛЕТОЧНОЙ ОБОЛОЧКИ

О. М. Алексеева, А. В. Кременцова, А. В. Кривандин,
О. В. Шаталова, А. Н. Голощапов, Ю. А. Ким

Место работы: ФГБУН «Институт биохимической физики имени Н. М. Эмануэля РАН», Москва

Эл. почта: olgavek@yandex.ru

Цель: Подбор состава среды с применением биологически активных веществ (БАВ) для сохранения нативных клеток в условиях глубокой заморозки. При проведении химиолучевой терапии важным аспектом выступает сохранение изолированных клеток, способных в дальнейшем функционировать. Для этого предварительно отбирают нужные клетки и помещают в условия, способствующие наилучшему поддержанию целостности структуры. При этом клетки попадают в гиперосмотическую среду с высокой концентрацией NaCl (4 М). Для экспериментов были выбраны эритроциты, хранящиеся в таких условиях и подвергающиеся таким стрессовым воздействиям. Эритроциты — хорошая модель: их цитоскелет в значительной степени повторяет цитоскелетные структуры других клеток. Некоторые БАВ усиливают устойчивость эритроцитов. В работе применили адаптоген — мелафен [1], связи с тем, что предварительно нами были накоплены положительные данные по его воздействию на структуру и функции объектов животного происхождения [2–5].

Материалы и методы: Мелафен — меламинавая соль бис гидроксиметил) фосфиновой кислоты, синтезирован в ИОФХ РАН им. А. Е. Арбузова. Эритроциты получали осаждением из крови мышей в физ. растворе 0,9% NaCl, т.е. 0,15 М NaCl. Ионную силу среды инкубации эритроцитов и измерения степени гемолиза изменяли путем добавления концентрированных растворов NaCl для достижения от 0 М до 4 М. В концентрированной суспензии эритроцитов (0,2 г/мл) уже содержался 0,9% NaCl и трис-HCl (pH 7,4), поэтому при добавлении (1 мл эритроцитов в 10 мл среды) в среду с 0 М NaCl, достигалась концентрация NaCl в 2 раза ниже физиологической. Гемолиз проводился в течение 45 мин при комнатной температуре. Устойчивость эритроцитов к гемолизу изучали по методу Ягера [6]. С помощью SF-2000 фотометрически определяли ($\lambda=532$ нм) количество гемоглобина, поступающего в среду вследствие спонтанного лизиса мембран эритроцитов, индуцированного окислением липидов кислородом воздуха или условиями эксперимента. Измеряли гемолиз 5%-ной суспензии эритроцитов в среде, содержащей 0,1 М трис-HCl-буфер и физ.

раствор в соотношении 1:1, NaCl (0; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4 М) и мелафен (10–3, 10–5, 10–7, 10–9, 0 М)

Результаты: Два подхода ведут к повышению сохранности эритроцитов при изменении условий среды. 1) Предшествующая модификация состояния цитоскелет-мембранного комплекса. Частичное обезвоживание клеток (в гиперосмотической среде) увеличивает концентрации белков в объеме внутриклеточного растворителя, это приводит к увеличению числа структурных связей белков цитоскелета с мембраной и между собой и к стабилизации плазматической мембраны. 2) Применение биологически активных веществ, влияющих на структуру и функции мембраны. Также на формирование гемолитической поры оказывает влияние цитоскелет, липиды, ионные потоки. Предварительные исследования воздействия БАВ были выполнены на модельных биообъектах животного происхождения. Экспериментальные объекты можно расположить в ряд по степени усложнения структуры: мультиламеллярные фосфолипидные липосомы, сформированные из индивидуального синтетического фосфолипида — димиритоилфосфатидилхолина; мультиламеллярные фосфолипидные липосомы, сформированные из смеси природных фосфолипидов — яичного лецитина; тени эритроцитов; эритроциты; клетки асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ). Для выяснения концентрационных диапазонов, в которых применение БАВ не вызывает разрушения структуры объектов, тестирование проводили, используя широкий концентрационный диапазон. Перечислим предпосылки для проведения настоящей работы из наших исследований влияния водных растворов мелафена. Морфология эритроцитов — меняется — объем уменьшается [4], что может являться предшествующей обработкой. Микровязкость мембран меняется: средние концентрации увеличивают, большие — уменьшают. Белковые микродомены цитоскелета не изменяются [3]. В липидном бислое мелафен вызывает перестройки микродоменов [2]. Толщину бислоя и период укладки бислоев в мультислоях, которые имитируют внутриклеточные мембраны, мелафен не меняет [2]. Ионные потоки, которые отражаются: 1) в морфологии эритроцитов — мелафен меняет [4]; 2) в функционировании клеток АКЭ (рецепторных ответах на стимуляцию) — мелафен меняет Ca²⁺-зависимые K и Cl⁻ потоки и объемные параметры клеток [5]. Исходя из предыдущих исследований [2–5], показавших влияние мелафена в широком диапазоне концентраций на структуру липидных бислоев и теней эритроцитов, а также на клеточные функции АКЭ, в настоящей работе тестировали влияние мелафена в концентрациях от 10–12 М до 10–3 М на гемолиз эритроцитов в гипо- и гипер-осмотических условиях создаваемых добавками NaCl. Гемолиз изолированных из цельной крови эритроцитов увеличивался в зависимости от ионной силы среды инкубации при концентрации NaCl (0; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,54 М). При исследовании *in vitro* влияния мелафена на гемолиз эритроцитов непосредственно после выделения из цельной крови мышей было обнаружено, что большие концентрации мелафена, добавляемые к вы-

Экспериментальная онкология

деленным эритроцитам, значительно усиливают гемолиз эритроцитов при низкой ионной силе (более 50%) и все концентрации мелафена меньше влияют (до 30%) при высокой ионной силе. В опытах *in vivo*, при инъекциях всех доз мелафена внутривенно мышам, обнаруживалась сходная картина для малых сроков инъектирования (1 час, 1 сутки, 3 суток) с высоким уровнем гемолиза при малых концентрациях NaCl до 0,5М и низким уровнем при больших дозах. При сроках 8 суток для всех концентраций инъектированного мелафена наблюдались сходные закономерности с возрастанием уровня гемолиза в зависимости от концентрации NaCl. Увеличение степени гемолиза по сравнению с контрольной составляло 20–30%. Вероятно, происходило метаболизирование мелафена за длительный срок присутствия БАВ в организме мышей.

Заключение: Выявлено *in vivo*, *in vitro* действие мелафена на степень гемолиза эритроцитов, добавочное к действию изменения ионной силы. Мелафен, в концентрациях 10–3 М, 10–5 М, 10–7 М, 10–9 М значительно увеличивает проницаемость мембран эритроцитов для гемоглобина. Это свидетельствует о добавочном нарушении целостности мембран в присутствии разных значений ионной силы экспериментальной среды. Мелафен вызывает дополнительную проницаемость мембран в условиях осмотического стресса, и как протектор целостности клеточной мембраны не применим. Последовательность предварительных исследований действия БАВ на ряд усложняющихся модельных экспериментальных объектов может служить основой для проведения тестирования среды хранения клеток в условиях глубокой заморозки без нарушения целостности оболочки.

МЕХАНИЗМЫ ОТБОРА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МАКРОФАГОВ

П. А. Подлесная, О. В. Ковалева, Д. В. Самойлова, А. Н. Грачев

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Эл. почта: ovkovaleva@gmail.com

Цель: Изучение механизмов отбора опухолевых клеток под действием цитотоксической активности макрофагов.

Материалы и методы: В качестве экспериментальной модели для данного исследования использовалась клеточная линия рака предстательной железы РСЗ, клеточные линии моноцитарной (THP-1) и промиелоцитарной (HL-60) лейкемии человека. Получение модели цитотоксических макрофагоподобных клеток из моно- и промиелоцитов проводили с использованием INF γ , PMA, LPS и MDP. Для отбора опухолевых клеток в лаборатории была разработана уникальная модель сокультивирования опухолевых клеток с цитотоксическими макрофагами *in vitro*. Функциональный анализ полученных клонов включал анализ

устойчивости к цитотоксической активности, динамики роста и миграционной способности. В качестве потенциального механизма, обуславливающего отбор опухолевых клеток под воздействием цитотоксической активности макрофагов, в данной работе была рассмотрена продукция макрофагами фактора некроза опухолей (TNF- α).

Результаты: В результате проведенного отбора впервые удалось получить производные клеточной линии РСЗ, устойчивые к цитотоксической активности макрофагов. Полученные производные демонстрировали значительное увеличение жизнеспособности в условиях цитотоксичности в сравнении с контрольной линией. Для полученных клонов наблюдается тенденция к повышению пролиферации, однако миграционная способность не меняется. Результат исследования продукции макрофагами TNF- α дает основание полагать, что он является одним из факторов их цитотоксичности и влияет на приобретение устойчивости опухолевыми клетками. При использовании для отбора опухолевых клеток моноцитарных линий THP-1 и HL-60 осуществляются потенциально различные механизмы приобретения устойчивости опухолевыми клетками.

Заключение: В рамках данного исследования впервые получены культуры клеток опухолей предстательной железы, устойчивые к цитотоксической активности макрофагов и предложен потенциальный механизм, обуславливающий данный эффект. Представленные результаты исследования представляют научную новизну и потенциально перспективны для клинического использования.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-04-01857

УЧАСТИЕ БЕЛКА ТЕПЛООВОГО ШОКА 27 В ИЗМЕНЕНИИ СОДЕРЖАНИЯ КАРБОНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕЛКОВ И БЕЛКОВО-СВЯЗАННОГО ГЛУТАТИОНА В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ ЛИНИИ JURKAT

О. Л. Носарева, Е. А. Степовая, Е. В. Шахристова

Место работы: ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск

Эл. почта: olnosareva@yandex.ru

Цель: Опухолевый рост сопровождается дисрегуляцией апоптоза на фоне развития окислительного стресса. Одним из механизмов выживания опухолевых клеток при изменении редокс-баланса является увеличение содержания белков теплового шока, принимающих участие в рефолдинге внутриклеточных белков. Цель — оценить уровень карбонильных производных белков и белково-связанного глутатиона в опухолевых клетках линии Jurkat при ингибировании белка теплового шока 27.

Материалы и методы: Объектом исследования служила опухолевая клеточная линия Jurkat, полученная из Института цитологии РАН (Россия). Культивирование опухолевых клеток линии Jurkat проводили суспензионным методом

в полной питательной среде RPMI-1640. Для достижения поставленной цели использовали ингибитор Hsp27-5-(5-этил-2-гидрокси-4-метоксифенил) (KRIBB3) в конечной концентрации 0,1 мкМ. Содержание Hsp27 определяли с помощью вестерн-блотт анализа. Концентрацию карбонильных производных белков определяли методом иммуно-ферментного анализа, белково-связанного глутатиона — спектрофотометрическим методом. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы Statistica 6.0. Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Шапиро-Уилки. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

Результаты: Клеточный ответ на внесение KRIBB3 был доказан с помощью достоверно значимого снижения концентрации Hsp27 в 2,11 раза ($p < 0,05$) относительно результата, полученного в интактных опухолевых клетках. Снижение содержания Hsp27 в опухолевых клетках линии Jurkat сопровождалось достоверно значимым увеличением концентрации карбонильных производных белков в 1,74 раз ($p < 0,05$) и снижением уровня белково-связанного глутатиона в 2,63 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями в интактных опухолевых клетках.

Заключение: Полученные результаты указывают на участие белка теплового шока 27 в изменении содержания окислительно-модифицированных белков в опухолевых клетках линии Jurkat.

ШТАММ НОВОЙ ГРУППЫ РОТАВИРУСОВ СЕМЕЙСТВА REOVIRIDAE ПРЕПЯТСТВУЕТ ПЕРЕВИВАЕМОСТИ И РОСТУ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКА КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

С. А. Колпаков¹, Е. П. Колпакова¹, Е. Ю. Златник²

Место работы: 1. ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону; 2. ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Эл. почта: elena-zlatnik@mail.ru

Цель: Изучить защитное действие штамма № 228 новой группы ротавирусов семейства Reoviridae на перевиваемость и рост опухоли яичника крыс.

Материалы и методы: использовали штамм № 228 новой группы ротавирусов, получивший рабочее название «Ротавирусы группы К» (RVK) (<http://jbks.ru/archive/issue-10/article-6>). RVK является живым аттенуированным и апатогенным штаммом, поддерживаемым на культуре клеток СПЭВ. Содержание вирионов в 1 мл культуральной жидкости составляет 5×10^9 в 1 мл. Опухоль яичника (ОЯ) крыс перевивали белым беспородным крысам, вводя им 1 раз в 12–15 дней по 0,5 мл асцитной жидкости от крыс-опухоленосителей, набравших 100–120 мл асцитной жидкости. Защитное (вакцинное) действие штамма RVK № 228 изучали, вводя по 0,3 мл вирусосодержащей жидкости внутримышечно 10 бе-

лым беспородным крысам 1 раз в неделю в течение 5 недель (опытная группа), после чего им была перевита внутрибрюшинно ОЯ в объеме 0,5 мл, содержащей 2×10^6 живых клеток в 1 мл. Контрольная группа из 5 крыс получала 0,85% раствора NaCl внутрибрюшинно в том же объеме.

Результаты: Наблюдение за животными показало, что в опытной группе ни у одной крысы асцит не развился. На протяжении 8 месяцев (срок наблюдения) все животные были живы и здоровы, сохраняя двигательную активность и отличный аппетит. Опыт повторили 3 раза, уже со сроком наблюдения 12 мес. — во всех экспериментах опухоль не приживалась, крысы были визуальными здоровыми в течение всего срока. Введение 10-кратной абсолютно смертельной дозы опухолевых клеток ($10-12 \times 10^6$) в объеме 5 мл 5 крысам из опытной группы также не привело ни к развитию опухоли, ни к гибели животных, все они остались живыми и визуальными здоровыми на протяжении 12 мес (срок наблюдения). Контрольные крысы погибали через $15,8 \pm 2,5$ дней при явлениях роста опухоли и накопления асцитной жидкости более 150–180 мл.

Заключение: Итак, введение интактным крысам штамма № 228 RVK до перевивки опухоли яичника с развитием последующей невосприимчивости к ней говорит о его способности воздействия на иммунную систему животного, что не противоречит данным, опубликованным нами ранее по карциноме Герена (тезисы ASCO, 2018). Изучение взаимодействия RVK с иммунной системой и оценка механизмов формирующегося эффективного противоопухолевого иммунитета представляется нам чрезвычайно интересным и перспективным и будет продолжено в дальнейшем.

ОНКОЛИТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕКЛАССИФИЦИРОВАННЫХ ШТАММОВ СЕМЕЙСТВА REOVIRIDAE НА КЛЕТОЧНЫЕ ЛИНИИ ГЛИОМЫ U87MG И T98G

С. Н. Игнатов, Е. Ю. Златник, С. Ю. Филиппова, И. В. Межевова, А. О. Ситковская, Э. Е. Росторгуев, С. А. Колпаков, Е. П. Колпакова

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону
Эл. почта: grankina.anastasia@mail.ru

Цель: Определить возможность онколитического действия двух неклассифицированных штаммов семейства Reoviridae (ротавирусов RVK № 100, № 228) на клеточных линиях глиальных опухолей.

Материалы и методы: В работе были использованы штаммы ротавирусов, ранее выделенные в Ростовском институте микробиологии и паразитологии, получившие рабочее название «ротавирусы группы К (RVK)». Штаммы были охарактеризованы как ротавирусные электронно-микроскопическими, серологическими и генетическими методами, аттенуированы и в настоящее время являются апатогенными (Колпаков С. А., Колпакова Е. П., 2014). Он-

Экспериментальная онкология

колитическое действие RVK штаммов № 100 и № 228 определяли в цитотоксическом тесте с МТТ на двух клеточных линиях глиом U87MG и T98G. Клетки были посеяны на 24-х луночные планшеты по 105 клеток на лунку в среде DMEM без пирувата (Gibco) и без сыворотки. Через 24 часа после посева в лунки вносили серии кратных разведений вирусов с концентрациями 108, 107, 106 и 105 частиц/мл следующим образом: из лунки отбирали среду культивирования и добавляли по 100 мкл суспензии вируса в среде DMEM, в контрольные лунки вносили равное количество среды без вируса. Через 5 минут, в течение которых происходила адгезия вирусных частиц на поверхности клеток, в лунки вносили по 1 мл среды культивирования. Каждый вариант опыта ставили в 8 повторах. После 72 часов культивирования при 37°C в атмосфере 5,5% CO₂ проводили тест с МТТ по стандартной методике. Измерение оптической плотности раствора формазана производили на ИФА-ридерере Stat Fax 2100 (Awareness Technology, USA) при длине волны 492 нм в трех повторах. Расчет жизнеспособности производился по формуле: % жизнеспособных клеток = $(\text{ОП}_{\text{эксп}} - \text{ОП}_{\text{к}}) / (\text{ОП}_{\text{контр}} - \text{ОП}_{\text{к}}) \times 100\%$, где ОП_{эксп}, ОП_{контр}, ОП_к — значения оптической плотности раствора формазана в экспериментальных лунках, в контроле без воздействия и в контроле среды (без клеток), соответственно.

Результаты: Оба вируса обладают дозо-зависимым действием на исследуемые культуры. Низкая концентрация (105 частиц/мл) RVK штамма № 228 вызывает даже некоторое повышение результата МТТ-теста (по количеству живых клеток на 6–8%). При воздействии на культуру U87MG увеличение концентрации RVK № 100 до 106, 107, 108 частиц/мл приводит к снижению данного показателя со 100% в контроле до 59,3±5,6, 52,2±9,0 и 62,9±3,8% соответственно, $t > 2,0$. У штамма № 228 статистически значимого литического эффекта на данную культуру не установлено, несмотря на снижение количества живых клеток на 36%. При культивировании с клетками линии T98G оба штамма вирусов демонстрируют сходные результаты. Однако литическая активность для штамма № 100 оказалась менее выраженной, чем на линии U87MG. Повышение концентрации RVK до 108 частиц/мл не приводит к дальнейшему изменению результата МТТ-теста; в обеих культурах и при использовании обоих штаммов наблюдается выход на «плато». Полученные кривые имеют приближенно сигмовидную форму, характерную для большинства цитотоксических агентов, однако нам не удалось вычислить IC50, т.к. большая часть растущих клеток слабо прикреплялась в условиях культивирования в бессывороточной среде, которую использовали, чтобы компоненты сыворотки не могли повлиять на взаимодействие вирус-клетка. Вероятно, поэтому опухолевые клетки образовывали слабо прикрепленные к клеточному пласти «сфероиды», количество и размер которых свидетельствует о жизнеспособности культуры. В связи с этим, в ходе проведения теста с МТТ при отборе среды часть клеток терялась, а количества прикрепленных к субстрату клеток оказалось недостаточно для количественной оценки.

Заключение: Штаммы RVK № 100, № 228 обладают выраженной дозо-зависимой онколитической активностью в отношении постоянных клеточных линий глиом U87MG и T98G и являются перспективными для дальнейших исследований на первичных культурах глиом, а также in vivo на животных моделях.

ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ КРЕМНИЕВЫХ НАНОЧАСТИЦ, НАГРУЖЕННЫХ САЛИНОМИЦИНОМ, В КОМБИНАЦИИ С ИОНИЗИРУЮЩИМ ИЗЛУЧЕНИЕМ НА КЛЕТКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЛИНИИ MCF-7

Е. В. Новикова¹, О. Н. Матчук¹, В. Ю. Тимошенко^{2,3}

Место работы: 1. МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск; 2. МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва; 3. НИЯУ МИФИ, Москва

Эл. почта: Kat-ryna@yandex.ru

Цель: Оценить эффекты комбинированного действия γ -излучения и НЧ из пористого кремния, нагруженных салиномицином, на клетки стабильной культуры аденокарциномы молочной железы линии MCF-7 in vitro.

Актуальность: Комбинированная химиолучевая терапия широко применяется в настоящее время как один из способов лечения злокачественных новообразований различных локализаций. Установлено, что при облучении на фоне введения химиопрепаратов (5-фторурацил, паклитаксел, доксорубин и др.) наблюдается радиосенсибилизация опухолевых клеток, что позволяет достичь более высокой степени регрессии опухоли. Не так давно показана перспективность использования салиномицина (ионофорного антибиотика, который долгое время находил достаточно широкое применение в животноводстве) в качестве эффективного химиопрепарата для лечения злокачественных новообразований человека. Важной особенностью салиномицина является его способность оказывать цитотоксическое действие на опухолевые стволовые клетки. Однако, нельзя не отметить существенное ограничение для клинического использования этого препарата, связанное с его высокой токсичностью для нормальных тканей. Возможное решение этой проблемы может заключаться в таргетной доставке салиномицина в опухолевые клетки, например, с помощью неорганических наночастиц (НЧ), которые в последние годы привлекают всё большее внимание благодаря своим уникальным свойствам. Они могут применяться для решения широкого спектра вопросов: биовизуализации, биосенсорики, диагностики и терапии опухолей. Одним из ярких примеров низкотоксичных НЧ является наноструктурированный кремний-содержащий нанокомпозит, который в биологических тканях подвергается биодegradации с образованием ортокремниевой кислоты, выводимой из организма естественным путём (L. T. Canham, Nanotechnology, 2007, 18, 1–6). В настоящее время в литературе отсутствуют данные о комбинированном действии

НЧ из пористого кремния, нагруженных салиномицином, и ионизирующего излучения на опухолевые клетки.

Материалы и методы: Клетки аденокарциномы молочной железы MCF-7 культивировали в стандартных условиях при 37° С в CO₂-инкубаторе (Shellab, США). Исследовали эффекты действия препаратов на основе свободного салиномицина (Sal), пористого кремния (pSi), и их комплекса (pSi+Sal) на рост и метаболическую активность указанной культуры *in vitro*. НЧ pSi получали измельчением в шаровой планетарной мельнице слоев мезопористого кремния, формируемых электрохимическим травлением пластин кристаллического кремния в растворе плавиковой кислоты в этаноле (L. A. Osminkina, V. Yu. Timoshenko, *Open Material Sciences*, 2016, 3, 1). Для первой серии экспериментов был выбран широкий диапазон концентрации (1–40 мкМ по салиномицину) и продолжительности инкубации с препаратами (24–72 часа); оценивали метаболическую активность (МА) культуры посредством МТТ-анализа. Во второй серии экспериментов исследовали эффекты комбинированного воздействия: клетки рассеивали в культуральные флаконы (SPL, Китай), через 24 ч добавляли препараты, ещё через 24 ч клетки подвергали воздействию γ -излучения (⁶⁰Co) на установке «АГАТ-С» (Россия) в дозе 5 Гр (мощность дозы 1 Гр/мин). Через 48 ч после облучения клетки снимали с подложки и определяли их количество с помощью камеры Горяева. Контролем служили необлученные и необработанные препаратами клетки. Статистический анализ данных производился с применением критерия Манна-Уитни (Stastistica 6.0).

Результаты: В результате первой серии экспериментов было установлено, что после инкубации клеток с pSi+Sal в течение 48–72 часов происходит ингибирование их жизнеспособности, одним из показателей которой является суммарная МА ($p < 0,05$ во всем исследуемом диапазоне концентраций по сравнению с интактным контролем). При концентрации 10 мкМ МА культуры составила около 50% от контроля, а при 40 мкМ МА уже не выявлялась в использованных условиях МТТ-анализа (в случае 72 часовой инкубации). В целом, эффективность pSi+Sal увеличивалась прямо пропорционально концентрации до достижения полного эффекта. Свободный Sal снижал жизнеспособность клеток MCF-7 в меньшей степени: так, во временной точке 72 часа при концентрации 40 мкМ МА уменьшалась лишь на 30% по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Первая серия экспериментов позволила выбрать оптимальные концентрационный и временной диапазоны для исследования комбинированного воздействия на втором этапе работы. Относительно общего числа клеток во второй серии экспериментов следует отметить, что по сравнению с контролем в экспериментальных группах pSi, Sal и pSi+Sal число клеток статистически значимо снижалось примерно на 14% ($p < 0,05$), 77% и 78% ($p < 0,01$), соответственно. При комбинированном действии препаратов и облучения количество клеток MCF-7 значимо уменьшалось относительно одиночного радиационного воздействия на 22%, 69% и 67% в случае pSi, Sal и pSi+Sal, соответственно ($p < 0,01$). Феномен цитотоксического/цитостатического действия

pSi предположительно связан с пористой структурой самих НЧ, из-за чего они выступают в качестве сорбента факторов роста из культуральной среды (V. Yu. Timoshenko, «Handbook of Porous Silicon», 2014, 929–936).

Заключение: Результаты МТТ-анализа свидетельствуют о более высокой эффективности препарата pSi+Sal относительно Sal во временной точке 72 часа. Однако, в экспериментах с комбинированным действием препаратов и γ -облучения pSi+Sal продемонстрировал одинаковый, яркий цитотоксический эффект, аналогичный действию свободного Sal. Интересным представляется феномен снижения количества опухолевых клеток в группе pSi, связанный, вероятно, со строением пористых наночастиц и, как следствие, адсорбцией питательных веществ, содержащихся в среде, на их поверхности. Этот факт, с одной стороны, накладывает ряд ограничений на возможности применения данных НЧ в комбинации с химиопрепаратами *in vivo*, с другой, открывает новые интересные перспективы исследования механизмов их действия. В дальнейшем представляет интерес выяснение цитотоксического действия данных препаратов на нормальные клетки, а также в отдаленной перспективе — изучение противоопухолевых эффектов кремниевых НЧ в комплексе с векторными молекулами для направленной доставки в опухолевые клетки и другими химиопрепаратами.

РОЛЬ РАКОВОЙ СТВОЛОВОЙ КЛЕТКИ И ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА В РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ПРОГРЕССИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО ОРОФАРИНГЕАЛЬНОГО РАКА

А. И. Стукань

Место работы: ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1», Краснодар

Эл. почта: jolie86@bk.ru

Плоскоклеточный рак головы и шеи остаётся серьёзной проблемой онкологии, несмотря на достигнутый прогресс в лекарственном и лучевом методах терапии. Высокие показатели летальности объясняются зачастую местнораспространёнными формами, резистентностью к терапии. Тенденции эпидемиологии орофарингеального рака заключаются в увеличении вирус-индуцированных опухолей у молодых пациентов. Химический канцерогенез характеризуется медленным течением, выявлением опухоли больших размеров и поздним метастатическим поражением регионарных лимфоузлов. ВПЧ-положительный рак следует характеризовать как небольшую опухоль с ранним возникновением регионарных метастазов, однако и отдалённые метастазы не редкость. В действительности, вирус-индуцированность может сочетаться с химическим канцерогенезом и предсказать поведение этой опухоли крайне сложно. Экспрессия p16, кроме подтверждения ВПЧ-статуса, может использоваться как маркер метастазирования. Изучено, что высокий уровень

Морфология опухолей

p16 блокирует циклин D1, что вызывает высвобождение RAD51, участвующего в гомологичной рекомбинации ДНК. Также p16 запускает интегрины, ведущие к эпителиально-мезенхиальному переходу. Предполагается, что биологические основы неудач лечения ОФПКР и различий в зависимости от ВПЧ-статуса можно объяснить концепцией раковой стволовой клетки (РСК) и эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП). Экспрессия маркеров эпителиального фенотипа опухоли меняется в процессе метастазирования. Происходит потеря E-кадгерина появляется экспрессия N-кадгерина, виментина, изменяется цитоскелет, дезинтегрируются межклеточные связи. Описано, что в метастазах обратный мезенхимально-эпителиальный переход с появлением экспрессии E-кадгерина. Также выявлен промежуточный фенотип в первичной опухоли. ВПЧ-позитивный ОФПКР имеет больше РСК и более активно трансформируется в транспортную форму, что приводит к раннему метастазированию. ЭМП является транспортной системой РСК, что может объяснить различия в количестве РСК, времени появления регионарных и отдалённых метастазов при ОФПКР в зависимости от этиологического фактора. При ПРГШ маркерами стволовой клетки являются CD44, CD24, CD133, ALDH1, их различные сочетания.

Заключение: Маркеры стволовой раковой клетки, эпителиально-мезенхимального перехода с учётом маркера ВПЧ-статуса необходимо исследовать в контексте плоскоклеточного рака головы и шеи для предиктивных и прогностических целей. Также возможна разработка стратегий терапии с учётом направленного воздействия на метаболические процессы в раковой стволовой клетки, блокирования ЭМП или МЭП.

■ Морфология опухолей

ВЛИЯНИЕ СПОСОБА ЗАБОРА МАТЕРИАЛА НА РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В ДИАГНОСТИКЕ РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

И. А. Круглова¹, А. Е. Пурсанова², О. В. Уткин³, С. В. Зиновьев², А. Н. Денисенко¹

Место работы: 1. ГБУЗ НО «Городская больница 35», Нижний Новгород; 2. ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород; 3. ФБУН «ННИИЭМ им. академика И. Н. Блохиной», Нижний Новгород

Эл. почта: irisha-kruglova@yandex.ru

Цель: Оценить возможности цитологической диагностики в практике стоматолога при различных вариантах забора материала.

Материалы и методы: Проанализировано 114 образцов от 38 пациентов, обратившихся за стоматологической

помощью с жалобами на язвы и новообразования в ротовой полости. Материал от каждого пациента забирался тремя способами: мазок-отпечаток с пораженного очага, соскоб очага поражения и самостоятельный смыв с ротовой полости 5% раствором глюкозы. После забора биоматериала цитологические препараты готовились традиционным способом с окрашиванием по Романовскому. Визуализация цитопрепаратов осуществлялась с помощью микроскопа Zeiss Primo Star (Carl Zeiss, Германия).

Результаты: По результатам цитологического исследования мазков-отпечатков выданы следующие диагностические заключения: карцинома — 42,1%, подозрение на злокачественный процесс — 18,42%, воспаления, включая поражения *Trichomonas elongate*, — 23,6%, гиперкератоз — 5,26%, не выявлено патологии — 10,5% случаев. Среди диагностированных случаев карциномы в 100% выявлен высококодифференцированный плоскоклеточный рак. Результаты анализа материала, полученного путем самостоятельных смывов с ротовой полости, распределились следующим образом: карцинома — 7,89%, воспаление — 23,6%, гиперкератоз — 2,63%, не выявлено патологии — 63,15% случаев, что обусловлено забором материала со всей поверхности СОР. Цитологический анализ материала, полученного методом соскоба с патологического очага, позволил установить наличие карциномы — 23,6%, подозрение на злокачественный характер процесса — 7,89%, гиперкератоз — 2,63%, воспаление — 13,16%, не выявлено патологии — 52,6% случаев. Полученные данные сопоставлялись с результатами гистологического исследования в 97,3% образцов, совпадение отмечалось в 80,3% случаев.

Заключение: Применение цитологического метода исследования в стоматологии позволяет выявлять злокачественные изменения клеток более чем в 80% случаев. Наибольшая эффективность обнаружения наблюдалась при заборе материала методом мазка-отпечатка, что объясняется максимальной концентрацией патологически измененных клеток в месте поражения.

ЦИФРОВОЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ В ПРАКТИКЕ ЦИТОЛОГА: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И. А. Круглова¹, С. В. Зиновьев², О. В. Уткин^{2,3}, А. Н. Денисенко¹, О. Е. Ильинская⁴

Место работы: 1. ГБУЗ НО «Городская больница 35», Нижний Новгород; 2. ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород; 3. ФБУН «ННИИЭМ им. академика И. Н. Блохиной», Нижний Новгород; 4. ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород

Эл. почта: irisha-kruglova@yandex.ru

Цель: Определить эффективность постановки диагноза с помощью цифровой визуализации цитологического препарата в сравнении с традиционной микроскопией.

Материалы и методы: проанализировано 128 образцов биологического материала, которые были разделены на три категории: препараты с злокачественным новообразованием, препараты без патологии, препараты с другой патологией без онкологического процесса. Цитоморфологическое исследование было проведено с использованием сканера Aregio CS2 (Leica, Германия), используемое увеличение $\times 200$, дополнительно при невозможности морфологической оценки часть препаратов была отсканирована на увеличении $\times 400$, после чего все препараты оценены на светооптическом уровне с использованием микроскопа Zeiss Primo Star (Carl Zeiss, Германия) на увеличении $\times 100$ – 200 , при недостаточности указанного увеличения цитологу предлагалось использовать увеличение в диапазоне $\times 400$ – $\times 1000$. Критерием эффективности считалось число совпадений диагноза между оценкой препарата в микроскопе и в цифровом виде. Все патологические процессы были подтверждены гистологически.

Результаты: Анализ результатов просмотра цифровых изображений при 200-кратном увеличении сканера позволил дать заключения в 84,2%, трудности в интерпретации возникли в 15,8%. При повторном сканировании на 400-кратном увеличении точность повысилась до 97,6%. При классической микроскопии с использованием 200-кратного увеличения количество интерпретированных препаратов составил 88,7%, трудности в диагностике возникли в 11,3%. При просмотре на увеличении $\times 400$ – $\times 1000$ процент оцененных препаратов увеличился до 99,2%. При сравнении результатов интерпретации цифровых изображений и классических препаратов совпадение заключений отмечено в 98%. Сравнивая результаты, полученные от исследования цифровых препаратов с увеличением $\times 200$ с гистологическим исследованием, можно отметить, что наибольшие расхождения при цифровой микроскопии отмечаются в группе злокачественных новообразований. При классической микроскопии полученные результаты совпадают с гистологическим заключением в 100% случаев. При повышении увеличения сканирования до 400-кратного результаты сопоставления просмотра цифровых изображений и классической микроскопии с данными гистологического исследования практически полностью совпадают.

Заключение: Интерпретация цифровых изображений цитологических препаратов зависит от технических характеристик оборудования, а так же от используемого увеличения при сканировании. Эффективность применения цифровых изображений в рутинной практике врача-цитолога в нашем исследовании составила 97,2%. Учитывая тенденции развития медицины, а именно дистанционных средств оказания помощи, необходимо учесть элементы телепатологии в программах обучения специалистов.

ЭКСПРЕССИЯ СОМАТОСТАТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В КАРЦИНОМАХ ЖЕЛУДКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОЛИ НЕЙРОЭНДОКРИННОГО КОМПОНЕНТА

Н. С. Карнаухов¹, О. И. Кит¹, И. С. Держанова², В. С. Трифанов¹, И. А. Новикова¹, Г. В. Каминский¹

Место работы: 1. ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; 2. ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону
Эл. почта: nick07@bk.ru

Цель: Определить частоту экспрессии соматостатиновых рецепторов в клетках карцином желудка в зависимости от доли нейроэндокринного компонента в опухолевой ткани.

Материалы и методы: Исследовано 50 желудков больных, оперированных по поводу рака. После стандартного патоморфологического исследования выполнялось ИГХ-исследование с маркерами нейроэндокринной дифференцировки (хромогранин А и синаптофизин), пролиферативной активности (Ki-67) и ССТР 1–5 типов.

Результаты: Нейроэндокринный компонент был выявлен в 62% карцином желудка. По критериям классификации ВОЗ, 4% опухолей оказались нейроэндокринными карциномами (G3 НЭК), 6% — смешанными адено-нейроэндокринными карциномами (САНЭК); очаговый нейроэндокринный компонент (до 30%) был выявлен в 52% наблюдений. В 2 случаях НЭК G3 была выявлена экспрессия соматостатиновых рецепторов 2 типа на поверхности нейроэндокринных клеток на уровне 2. Экспрессия соматостатиновых рецепторов других типов (1,3,4,5) не была обнаружена. В 1 наблюдении САНЭК (из 3) имелась только экспрессия ССТР 2 типа в нейроэндокринном компоненте на уровне 1. В группе карцином с нейроэндокринным компонентом менее 30% экспрессия ССТР выявлялась не только в нейроэндокринных, но и в экзокринных клетках, приблизительно в равных соотношениях (по 88,5%). В 50% наблюдений была отмечена экспрессия лишь одного из типов ССТР на уровне 2. ССТР 1 типа на уровне 2 были выявлены в трех наблюдениях (15,4%) и на уровне 3 — в 3,8%. ССТР 2 типа экспрессировались в 11,5% на уровне 2, ССТР 3 типа на уровне 2 — в 7,7%, на уровне 3 — в 3,8%. ССТР 4 типа на уровне 2 обнаружены в 11,5%, на уровне 3 — в 7,7%, ССТР 5 типа на уровне 2 — в 3,8% случаев. В карциномах желудка без нейроэндокринного компонента в экзокринных опухолевых элементах в 73,7% наблюдениях была выявлена экспрессия хотя бы одного из 5 типов ССТР. Однако экспрессия на уровне 2 была обнаружена лишь в 21%. Экспрессия ССТР 1, 2, 3 и 5 типов на уровне 2 была выявлена в 5,3%, ССТР 4 типа — в 10,6%. Ни в одном наблюдении не было обнаружено экспрессии ССТР на уровне 3.

Заключение: Экспрессия ССТР в карциномах желудка наблюдается не только в нейроэндокринном компоненте, но и в экзокринном. Очевидно, что исследованная группа слишком мала для выявления статистически значимых отличий в зависимости от доли нейроэндокринного компонента в опухоли, но она показывает перспективу выполнения исследования на больших выборках.

ТОНКОИГОЛЬНАЯ АСПИРАЦИОННАЯ БИОПСИЯ ВНУТРИГЛАЗНЫХ ОПУХОЛЕЙ

А. А. Яровой¹, В. А. Яровая¹, А. Р. Зарецкий^{2,3}, Б. Э. Малюгин¹,
А. В. Котельникова¹

Место работы: 1. ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России, Москва; 2. ООО
«Евроген Лаб», Москва; 3. ФГБОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пи-
рогова» Минздрава России, Москва

Эл. почта: verandreevna@gmail.com

Цель: представить собственные результаты тонкоигольной
аспирационной биопсии внутриглазных опухолей (ТИАБ).

Материалы и методы: ТИАБ внутриглазных новообразо-
ваний выполнена у 143 пациентов (143 глаза). Средний
возраст пациентов составил 55,6 лет (от 10 до 81 года) При
этом мужчин было 58 женщин — 85. ТИАБ выполнялась
как с диагностической, так и с прогностической целями.
Диагностическую ТИАБ выполнили у 31 пациента при необ-
ходимости верифицировать увеальную меланому (УМ) (n=21),
а также при подозрении на метастатическое поражение
сосудистой оболочки (МПСО) (n=10). Средний возраст па-
циентов в данной группе составил 58 лет (от 37 до 71 года).
Высота опухоли варьировалась от 2,3 до 10,5 мм (средняя —
6,0 мм), максимальная протяженность — от 8,3 до 19,5 мм
(средняя — 14,4 мм). У 112 человек «прогностическую»
ТИАБ проводили при установленном диагнозе УМ с целью
определения риска метастазирования молекулярно-гене-
тическим (n=102) или цитогенетическим методом (n=10).
Средний возраст пациентов составил 52,5 года (от 10 до
81 года). Средняя проминенция УМ составила 5,5 мм (от
1,72 до 11,3) а протяженность — 11,6 мм (от 6,1 до 16,2 мм).
ТИАБ выполняли тремя доступами: трансклерально,
трансклерально и транскорнеально с использованием
разработанных нами ранее тонкостенных игл 25G, 27G
и 30G. Материал ТИАБ сохраняли в консерванте «Цито-
Протект» (ООО «Евроген Лаб», Москва).

Результаты: Клетки УМ были получены в 20 образцах. Уста-
новленный диагноз УМ стал основанием для проведения
брахитерапии и энуклеации в 6 и 12 случаях. Два пациента
от предложенного лечения отказались. В 11 случаях диагноз
УМ в последствии был подтвержден гистологически при
исследовании удаленного глаза. Ложноположительный
результат зафиксирован в 1 случае. У одного пациента
с необходимостью дифференцировать УМ с субрети-
нальным геморрагическим содержимым, по результатам
ТИАБ, визуализированы лишь элементы крови. В 7 образ-
цах определяли клетки, свидетельствующие о МПСО. Во
всех случаях рекомендована консультация онколога. Еще
в 3 случаях диагностирована внутриглазная лимфома — ре-
комендовано проведение соответствующего лечения в спе-
циализированных учреждениях. Информативность ТИАБ
с диагностической целью составила 100%. При «прогно-
стической» ТИАБ во всех случаях диагноз был подтвержден.
Информативность «прогностической» ТИАБ составила 87%
(n=98). Общая информативность всех выполненных ТИАБ

составила 90% (n=129). При этом в одном случае получен
ложноположительный результат. Среди осложнений нами
было отмечено 2 случая гемофтальма, которые потребова-
ли проведения витрэктомии. Признаков роста опухоли по
раневому каналу не выявлено ни в одном случае. Средний
срок наблюдения составил 11 мес (от 3 до 41 мес).

Заключение: ТИАБ внутриглазных опухолей по предло-
женной технологии обладает высокой информативностью
и является необходимой составляющей современного
ведения пациентов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОБЪЕМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКОГО В ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ УСЛОВИЯХ

И. А. Круглова¹, Т. В. Паранина², С. В. Зиновьев³, О. В. Ут-
кин^{3,4}

Место работы: 1. ГБУЗ НО «Городская больница 35», Нижний
Новгород; 2. ГБУЗ НО «НОКПД, Нижний Новгород»; 3. ФГБОУ ВО
«ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород; 4. ФБУН «ННИИ-
ЭМ им. академика И. Н. Блохиной», Нижний Новгород

Эл. почта: irisha-kruglova@yandex.ru

Цель: Оценить эффективность цитологического иссле-
дования объемных образований легкого в интраопера-
ционных условиях.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный ана-
лиз результатов 173 срочных цитологических препаратов
интраоперационного материала с объемных образований
легкого и 3 образца с измененных внутригрудных лимфати-
ческих узлов) с забором материала в транспортную среду
ТПС-1. Полученные данные сопоставлены с результатами
планового гистологического исследования операционно-
го материала. На основании полученных результатов
рассчитаны показатели эффективности метода.

Результаты: При анализе результатов срочного цитоло-
гического исследования (173 случая) гранулематозный
процесс установлен в 112 наблюдениях (туберкулез/сар-
коидоз), злокачественный процесс — в 31 случае (рак — 16,
карциноидная опухоль — 5, злокачественное новообразова-
ние неясной этиологии — 7, подозрение на злокачественное
поражение — 3); доброкачественный процесс — в 16 случаях
(гамартома хондрома — 9, хроническое воспаление — 7).
Диагностический материал отсутствовал в 5 случаях,
а в 2 случаях материал оказался неинформативным. Ис-
пользование среды ТПС-1 позволяет доставлять сохраненный
материал для исследования, а так же хранить оставшуюся
часть материала до 14 дней без потерь морфологических
характеристик клеточного состава. Расхождения с резуль-
татами гистологического исследования операционного
материала наблюдались в 5 случаях, причиной которых
стал неинформативный материал (в 2 цитологических
и 3 гистологических исследованиях). Расхождения дан-
ных морфологического (цитологического) исследования

с первоначальным клиническим диагнозом наблюдались в 10 случаях. Рассчитанные критерии эффективности цитологического метода при исследовании интраоперационного материала с легкого составили: чувствительность — 95,9%; специфичность — 71%; точность — 98%.

Заключение: Срочное интраоперационное цитологическое исследование — эффективный метод диагностики объемных образований легкого, а простота получения, обработки образцов, минимальное время исследования и возможность повторного анализа по ходу оперативного вмешательства снижают вероятность возникновения ситуации с необходимостью вторичной операции, после получения результатов планового гистологического исследования и дают возможность оценить (изменить) объем выполняемого вмешательства непосредственно на операционном столе. Применение среды ТПС-1 предотвращает дистрофические изменения клеток, улучшая преаналитический этап и повышает эффективность метода.

РОЛЬ УРОВНЯ ИММУНОЭКСПРЕССИИ VCL-2 В ПРОГНОЗЕ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. А. Иванов¹, А. В. Барон¹, А. М. Авдалян^{1,2}, И. В. Вихлянов¹,
А. Ф. Лазарев²

Место работы: 1. КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул; 2. ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул

Эл. почта: Anatolij0199@yandex.ru

Цель: Определение возможности стратификации пациентов с папиллярным раком щитовидной железы (ПРЩЖ) у группы прогноза в зависимости от уровня экспрессии bcl-2.

Материалы и методы: В исследовании участвовали 89 больных ПРЩЖ с известным прогнозом за период 2005–2017 гг., пролеченных в Алтайском краевом онкологическом диспансере. Средний возраст больных ПРЩЖ составил 50,4±13,9 лет (от 17 до 78 лет), из них 66% — в возрасте от 30 до 60 лет. Неблагоприятным прогнозом считали случаи с летальным исходом по основному заболеванию. Благоприятными считали случаи всех больных, живых на настоящий момент (независимо от наличия метастазов (показатели N или M в классификации TNM)). Клинико-морфологические параметры и стадия заболевания определены согласно классификации TNM (7-е издание, 2010). Спиртовую проводку материала выполняли по стандартному протоколу в гистологическом аппарате Sacura Tissue-Tek VIP 6, заливку материала в парафин — в аппарате Sakura Tissue-Tek TEC 5, срезы готовили на роторном микротоме MICROM Cfrl Zeiss HM 440E. Далее выполняли иммуногистохимическое исследование с антителом bcl-2 (клон МКА 124, «ДАКО»). Прогноз оценивали кумулятивным способом Каплан-Мейера. Для статистической обработки данных использовали программу Statistica 10.

Результаты и обсуждение: При анализе уровня экспрессии bcl-2 положительную экспрессию данного маркера мы опре-

деляли в 84% случаев ПРЩЖ и отсутствие экспрессии в 16%. Отмечалось достоверно значимое увеличение количества случаев с отсутствием экспрессии bcl-2 в группе опухолей с размером узла более 2 см и у пациентов с IV стадией по сравнению с I. При анализе 10-летней выживаемости во взаимосвязи с уровнем экспрессии bcl-2 были получены статистически значимые различия. Так, в группе с отсутствием экспрессии bcl-2 10-летняя выживаемость была самая низкая и составила 28,6%±15,4, с слабой экспрессией — 78,6%±3,6, со средней — 76,2%±2,3 и сильной — 90,0%±4,7. При однофакторном прогностическом анализе уровень χ^2 был достаточно высок и составил 15,1 при $p=0,001$.

Вывод: Таким образом, маркер bcl-2 был взаимосвязан с продолжительностью жизни пациентов, и при его экспрессии от слабого до высокого уровня прогноз был статистически значимо благоприятнее, чем при его выпадении. В связи с этим определение уровня экспрессии bcl-2 при оценке выживаемости пациентов с ПРЩЖ имеет достаточно высокую перспективу. При этом мы видим, что в принципе важен не абсолютный уровень экспрессии, а сам факт наличия или отсутствия таковой.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛЕВОЙ ЭКСПРЕССИИ ВАСКУЛО- ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА У ПАЦИЕНТОВ С РАННИМ РЕЦИДИВИРОВАНИЕМ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Авторы: Ф. С. Бова, О. И. Кит, Д. В. Бурцев, А. Ю. Максимов

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

Эл. почта: bova-filipp@rambler.ru

Цель: Выявление особенностей экспрессии тканью опухоли предстательной железы (ПЖ) васкуло-эндотелиального фактора роста А (VEGF-A) в зависимости от последующего раннего рецидивирования и при наличии простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени (ПИН-2) в перитуморальной зоне (ПЗ).

Материалы и методы: У 116 пациентов с локализованным раком предстательной железы (РПЖ) клинической стадии T1c-T2cN0M0 в операционных биоптатах после радикальной простатэктомии (РПЭ) иммуногистохимически (ИГХ) оценивали уровень экспрессии VEGF-A. У 35 пациентов аденокарцинома ПЖ сочеталась с ПИН-2. Биохимический рецидив (БР) РПЖ в ближайшие 2 года после операции наблюдался у 56 пациентов, у 60 больных БР отсутствовал.

Результаты: Оценка экспрессии VEGF-A в зависимости от исходного риска рецидивирования выявила тесную статистически значимую ($p<0,0001$, $\chi^2=81,1$) зависимость от выраженности экспрессии VEGF-A. При высоком риске ре-

Морфология опухолей

цидива 77,8% опухолевых клеток экспрессия VEGF-A (более 50% позитивно окрашенных клеток) была высокой, тогда как при промежуточном риске опухолевая экспрессия была умеренной (в 68,8% случаев), а низкий и очень низкий риск был ассоциирован со слабой позитивной реакцией (57,1%) или ее отсутствием (35,7%). Выраженность экспрессии VEGF-A коррелировала также с развитием БР после РПЭ ($p=0,006$). Наиболее часто встречалась умеренная выраженность экспрессии ростового фактора в группе пациентов с безрецидивным течением РПЖ (52%) и при дальнейшем рецидивировании (62,5%). Однако, при отсутствии БР по сравнению с пациентами при его развитии чаще обнаруживалась слабая выраженность экспрессии VEGF-A (40% против 16,1%, $p=0,006$). В зависимости от наличия ПИН-2 в ПЗ экспрессия фактора была выражена следующим образом. Если аденокарцинома ПЖ сочеталась с ПИН-2 в ПЗ и уровень экспрессии фактора был высоким, то БР развивался в 47% случаев, и относительный риск рецидива почти в 2 раза был выше в сравнении с низкой экспрессией VEGF-A ($p=0,01$). При сочетании РПЖ, ПИН-2 в ПЗ и гиперэкспрессией изучаемого фактора относительный риск БР в ближайшие 2 года возрастал с 1,99 до 15,47 ($p<0,0001$).

Заключение: Выявлен высокий уровень корреляции экспрессии в опухолевой ткани васкуло-эндотелиального ростового фактора и риска развития раннего рецидива после радикальной простатэктомии у пациентов локализованным раком предстательной железы. Сочетание рака предстательной железы, ПИН-2 и гиперэкспрессии опухолевой тканью васкуло-эндотелиального фактора роста в перитуморальной зоне риск развития рецидива в ближайшие два года у больных РПЖ значительно увеличивается.

НОВЫЕ ДАННЫЕ В ЛЕЧЕНИИ ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОСТЕЙ

Е. М. Непомнящая, Л. Н. Ващенко, А. А. Барашев, Н. С. Карнаухова, Е. П. Ульянова, Т. В. Аушева, И. Р. Дашкова, Е. А. Андрейко

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону
Эл. почта: uljanova_elena@lenta.ru

Цель: В связи с тем, что основным способом лечения гигантоклеточных опухолей костей являлся только хирургический, целью нашего исследования стало улучшение результатов последних с применением деносуаба.

Материалы и методы: Больным, страдавшим гигантоклеточными опухолями костей, проводили 2 курса деносуаба в неoadъювантном режиме (120 мг подкожно 1 раз в месяц). В дальнейшем выполняли хирургическое вмешательство с резекцией опухоли. Выполнялась реконструкция костного дефекта с использованием костной пластики при краевых резекциях и эндопротезирование при сегментарных резекциях. Эффект неoadъювантной терапии оценивали морфологически на светооптическом уровне. Использовали гистологические и гистохимические методы.

Результаты: Пролечено 12 больных. До операции патологический процесс верифицировали. Выполняли трепанбиопсию патологического очага. Во всех наблюдениях была диагностирована гигантоклеточная опухоль. Пол больных: мужчин — 7, женщин — 5. Средний возраст $36\pm 3,14$ лет. Локализация опухолей была следующей: верхняя треть большеберцовой кости — 5, нижняя треть большеберцовой кости — 3, подвздошная кость — 1, пяточная — 1, нижняя треть бедренной кости — 1, нижняя треть плечевой кости — 1. Под действием неoadъювантной терапии у больных было отмечено снижение болевого синдрома, восстановление опороспособности. На рентгеновских снимках и СКРТ определялись участки склерозирования литических очагов. Происходила консолидация патологических переломов в области опухоли. Наблюдали фибрирование опухолевого очага. На разрезе удаленных макропрепаратов ткань выглядела суховатой, белесоватой, она замещала костномозговой канал. При микроскопическом исследовании опухолей были обнаружены участки в виде обширных очагов склероза, в ряде наблюдений — незначительная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Остеокласты и остеобласты в гистологических препаратах отсутствовали. В одном наблюдении после оперативного лечения возник рецидив гигантоклеточной опухоли, что потребовало назначения деносуаба.

Выводы: Проведенное исследование показало, что неoadъювантное применение деносуаба при гигантоклеточных опухолях костей с последующим хирургическим вмешательством оказывает выраженный положительный эффект. Доказательством последнего служила морфологическая картина операционного материала, выражавшаяся в развитии обширных очагов рыхлой и плотной волокнистой соединительной ткани, содержащей небольшое количество лимфогистиоцитарных элементов.

АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РПЖ) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОГНОЗА

В. Н. Богатырев, Н. С. Теврюкова

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва; Скандинавский Центр Здоровья, Москва
Эл. почта: bogatyrevvn@mail.ru

Цель: Комплексный анализ выживаемости больных РПЖ в зависимости от плоидности клеток опухоли, степени ее морфологической дифференцировки, показателей по шкале Глисона, уровня ПСА и стадии заболевания.

Материалы и методы: В материале трансректальной пункционной биопсии (ТПБ) диагностирована у 54 (23,3%) пациентов доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), а у 178 (76,7%) больных — РПЖ при показателе уровня ПСА более 2,5 ng/ml. ТПБ осуществляли иглами 18 калибра с помощью биопсийного устройства

«Magnum» фирмы BARD (США). При изучении цитологических и гистологических препаратов придерживались классификации ВОЗ (2004 и 2016 г.). В правилах градации аденокарциномы предстательной железы по шкале Глисона учтены результаты согласительной конференции Международного общества уропатологов, ISUP (2014 г.).

Результаты: Из 54 (30,3%) больных диплоидные высокодифференцированной аденокарциномы (ВДА) выявлены в 54,5% наблюдений, а у 45,5% — анеуплоидные опухоли. У 71 (39,9%) пациента выявлена умереннодифференцированная аденокарцинома (УДА), при этом рак в 70,0% наблюдений был анеуплоидный, а в 30,0% — диплоидный. Из 53 (29,8%) пациентов с низкодифференцированной аденокарциномой (НДА) диплоидные опухоли выявлены у 7,1%, анеуплоидные — у 92,9% больных. Диплоидный РПЖ достоверно чаще выявлен при 3–5 баллах по шкале Глисона, чем при 8–9 баллах ($p \leq 0,05$). Пятилетняя выживаемость больных с диплоидной ВДА составила 67%, в группе больных с УДА — 50%, а при НДА — 0%. Выживаемость больных с анеуплоидной ВДА составила 50%, при УДА — 40%, при НДА — 0%. В зависимости от стадии РПЖ выживаемость больных при I–II стадии составила 66,6%, при III–IV стадии — 33,4%. При сравнении с больными РПЖ, выявленными с помощью ПСА, 5 летняя выживаемость составила в стадии T1 — 100%, T2 — 75,5%, T3 — 56,0%, T4 — 13,3%. Пятилетняя выживаемость больных с РПЖ при показателе уровня ПСА от 2,5 до 10 нг/мл составила 75%, при показателе уровня ПСА более 20 нг/мл — 50%.

Заключение: Анеуплоидный РПЖ является неблагоприятным фактором прогноза и коррелирует с низкой и умеренной дифференцировкой клеток опухоли, степенью Глисона, высоким показателем ПСА и стадией заболевания. Цитологический метод оптимизирует морфологическую диагностику РПЖ по материалам ТПБ.

■ Детская онкология

ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ С ИНСУЛЬТОПОДОБНЫМ ТЕЧЕНИЕМ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Н. В. Натрусова¹, И. О. Щедеркина¹, О. А. Тиганова^{1,2},
М. С. Кубиров¹, Е. В. Селиверстова¹, К. Л. Кондратчик¹,
М. В. Натрусова³, Е. Е. Петряйкина¹

Место работы: 1. ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», Москва; 2. ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва; 3. ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва

Эл. почта: Nata-dim@mail.ru

Метотрексат (МТХ) является одним из базовых препаратов в лечении детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ).

В литературе описывается острая, подострая и хроническая токсичность МТХ. Клинический вариант острой нейротоксичности — асептический менингит, реже — лейкоэнцефалопатия, в том числе с инсультоподобным течением (нарушение сознания, гемипарез, речевые нарушения). Хроническая нейротоксичность развивается в срок от 1 месяца до 1 года после терапии с использованием МТХ (когнитивный дефицит). Патогенез в настоящее время изучается, предполагается некроз и демиелинизация нервной ткани, учитывается межлекарственное взаимодействие, низкий уровень витамина В12 и фолиевой кислоты. Ведется поиск вероятных генетических маркеров гиперчувствительности к МТХ, таких как TRIO, PRKG1, ANK1, COL4A2, NTN1, и ASTN2.

Цель: оценка клинических случаев развившейся метотрексатовой лейкопатии у детей с ОЛЛ.

Материалы и методы: 2 девочки 5 лет (на момент установки диагноза) с ОЛЛ и МТХ-токсичностью на фоне терапии, лечение на базе Центра детской онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с 01.11.2017 по 01.07.2019. Методы — клинический, лабораторный, нейровизуализационный (магнитно-резонансная томография головного мозга — МРТ ГМ), функциональный (электроэнцефалография — ЭЭГ).

Результаты: Дети получали терапию в рамках протокола ALL-MB-2015. Дебют неврологической симптоматики у пациентки X. на этапе консолидации I (на 3 сутки после очередного эндолумбального введения МТХ), с правостороннего гемипареза (2 эпизода, до 2 ч.); у девочки С. на этапе консолидации II (на 10 сутки после 2-го введения высокодозного МТХ) — с правостороннего гемипареза, дизартрии и нарушения сознания (3 эпизода до 2 ч). Проводился дифференциальный диагноз с ишемическим инсультом (девочке X. проводилась гепаринотерапия 48 часов до экспертной оценки МРТ ГМ), и тоддовским парезом (ввиду нарушений сознания в структуре пароксизма). МРТ головного мозга — в семиовальных центрах с 2 сторон зоны цитотоксического отека, верифицирована лейкоэнцефалопатия с инсультоподобным течением (Stroke-like leukoencephalopathy). Проводилась нейротрофическая терапия, химиотерапия была прервана на срок до 14 дней. Контроль МРТ у девочки X.: изменения регрессировали, у девочки С. — регресс поражения семиовальных центров, в белом веществе полушарий — лейкопатия, что характерно для хронической МТХ-токсичности.

Заключение: В описанных осложнениях терапии ОЛЛ важная роль отводится метотрексатовой токсичности. В литературе stroke-like leukoencephalopathy описывается в 3–15%. Ее механизмы до настоящего времени изучаются, существуют публикации об эффективности фолиевой кислоты в предотвращении токсического действия МТХ. «Золотой стандарт» диагностики — МРТ ГМ. Нами ведется работа по дальнейшему изучению причин нейротоксичности с учетом проводимой терапии, разработка алгоритмов лечения.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ ПРОТОКОЛА GPOH-HD-2003 В ТЕРАПИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ГБУЗ «МОРОЗОВСКАЯ ДГКБ ДЗМ»

А. С. Наумова, О. А. Тиганова, Л. И. Ильенко, К. Л. Кондратчик

Место работы: ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», Москва; ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Эл. почта: alex.naumova@gmail.com

Цель: На долю лимфомы Ходжкина (ЛХ) в структуре онкологической заболеваемости у детей приходится 4–6%, у подростков — 16%. В настоящее время в условиях отделения онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» пациенты детского и подросткового возраста с лимфомой Ходжкина получают программную терапию согласно рекомендациям протокола GPOH-HD-2003. В работе представлен анализ клинической эффективности данного протокола исходя из результатов показателей 5-летней общей выживаемости (ОВ), безрецидивной выживаемости (БРВ), бессобытийной выживаемости (БСВ) детей и подростков с ЛХ, получавших программную терапию в условиях отделения онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Материалы и методы: С 01 января 2003 г. по 31 декабря 2018 г. 62 пациента (из них 35 мальчиков, 27 девочек) с морфо-гистохимически верифицированными вариантами классической ЛХ получали программную терапию в рамках протокола GPOH-HD-2003. Возраст пациентов до начала специфической терапии варьировал от 4,7 до 17,6 лет (медиана возраста составила 13,3 л.). Вариант нодулярного склероза был верифицирован у 79% пациентов, смешанно-клеточный вариант — у 15%, вариант лимфоидного преобладания — у 6%. После проведения комплексного обследования у I стадии ЛХ установлена у 3% пациентов, II стадия — у 48%, III стадия — у 29%, IV стадия — у 19%. При этом системные симптомы (В-симптомы) наблюдались в 82% случаев. Согласно рекомендациям протокола пациенты были стратифицированы на терапевтические группы (ТГ) в зависимости от стадии заболевания. В ТГ-1 входило 2 ребенка, в ТГ-2—30 детей, в ТГ-3—30 детей. Пациентам ТГ-1 проводилось два индукционных цикла: ОРРА девочкам, ОЕ*РА мальчикам. Пациенты ТГ-2 и ТГ-3 получали 2 или 4 курса соответственно: СОРР (девочки), СОРДАС (мальчики). Наиболее частым осложнением терапии по протоколу GPOH-HD-2003 среди пациентов, включенных в исследование, была нейтропения. Нейтропения 3–4 степени развивалась в 40% случаев после проведения курсов ОЕРА у мальчиков и в 47% случаев после проведения ОРРА у девочек. После проведения курса СОРДАС у мальчиков нейтропения 3–4 развивалась в 9% случаев, после СОРР у девочек — в 26%. Анемия и тромбоцитопения носили единичный характер. Частота инфекционных эпизодов среди мальчиков составила 8 случаев, инфекционные эпизоды

при этом развивались только после курсов ОЕРА. У 3 девочек инфекционные эпизоды развивались курсов ОРРА и СОРР. Из всей группы пациентов в одном случае отмечалось развитие сепсиса как жизнеугрожающего осложнения ПХТ. Проявления органной токсичности (гастрит, оссалгии и тромбозы) также носили единичный характер. После окончания полихимиотерапии все пациенты проходили лучевую терапию в дозе 19,8 Гр на инициально пораженные области.

Результаты: Анализ миелотоксичности курсов полихимиотерапии показал, что курсы ОРРА и СОРР более токсичны по сравнению с ОЕ*РА и СОРДАС, соответственно. Инфекционные эпизоды, проявления органной токсичности как осложнения полихимиотерапии развиваются редко. За все время наблюдения показатели 5-летней ОВ, БРВ, БСВ составили 100% (медиана наблюдения — 48,12 мес.). Не было зарегистрировано ни одного случая летальности, обусловленной проведением терапии, рецидива ЛХ или вторичных опухолей.

Заключение: Показатели 5-летних ОВ, БРВ, БСВ свидетельствуют о высокой эффективности программной терапии классической ЛХ по протоколу GPOH-HD-2003 вне зависимости от возраста и пола пациента, гистологического варианта ЛХ и стадии заболевания.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ У ДЕТЕЙ С АТИПИЧЕСКИМИ ТЕРАТОИД-РАБДОИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Л. В. Ольхова, О. Г. Желудкова

Место работы: Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиологии» Минздрава России, Москва

Эл. почта: rylkova87@mail.ru

Цель: Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль (АТРО) центральной нервной системы — это высокоагрессивная злокачественная опухоль, встречается преимущественно у детей младшего возраста и имеет плохой прогноз.

Цель: Оценить прогностические факторы у детей с АТРО.

Материалы и методы: Проведен анализ прогностических факторов у 98 больных в возрасте до 18 лет, которые получали лечение и наблюдались с 2008 по 2018 годы. Медиана возраста составила 21 месяца (разброс 2 месяца — 14 лет). Мальчиков было 51 (52%), девочек 47 (48%). Опухоль у 51 пациента (52,0%) локализовалась супратенториально, у 43 (43,9%) — инфратенториально, и у 4 (4,1%) — в спинном мозге. 56 (57,1%) пациентов были с M0 стадией, у 28 (28,6%) выявлена M стадия или мультифокальная опухоль, у 14 (14,3%) пациентов стадия заболевания не уточнена (Mx). У всех пациентов инициально выполнено хирургическое лечение: тотальное — 33 (33,7%), субтотальное — 37 (37,8%), частичное удаление — 25 (25,5%),

биопсия — 3 (3,0%); 69 (70,5%) пациента получили химиолучевое лечение по протоколу АТРО-2006, 6 (6,1%) пациентов — по протоколу CWS, 12 (12,2%) пациентов — по протоколу EU-RHAB, 5 (5,2%) — по протоколу HIT-SKK, у 6 (6,1%) больных выполняли индивидуальные схемы терапии.

Результаты: Живы 45 (45,9%), выбыли из наблюдения — 5 (5,1%), умерли 48 (49,0%) больных, из них 43 от прогрессирования болезни, 5 пациентов — от осложнений полихимиотерапии. Выживаемость без прогрессирования составила $35\% \pm 0,05$, общая выживаемость — $38\% \pm 0,07$, 5-летняя общая выживаемость — $43\% \pm 0,06$. Медиана выживаемости составила 28 месяцев, медиана выживаемости без прогрессирования болезни — 11,5 месяцев, медиана наблюдения — 18 месяцев (1–164 месяц). Выживаемость без прогрессирования достоверно лучше была у больных старше 2 лет по сравнению с пациентами младше 2 лет — 48% и 25% соответственно, $p=0,00195$; у девочек достоверно лучше по сравнению с мальчиками — 47% и 22% соответственно, $p=0,04329$; при тотальной резекции опухоли выживаемость была лучше по сравнению с субтотальным удалением, частичной резекцией и биопсией опухоли — соответственно 48%, 38%, 12% и 0% ($p=0,05$); при проведении лучевой терапии по сравнению с необлученными пациентами — краниоспинальном 61% и локальном — 54%, без облучения — 0% ($p=0,0000000$); при M0 стадии по сравнению с M стадией \мультифокальными опухолями и при Mx-стадии — 43%, 20% и 37% соответственно ($p=0,00073$). Выживаемость лучше была при супратенториальной локализации по сравнению с инфратенториальной — 42% и 28% соответственно ($p=0,042$). Среди пациентов, проживших 5 и более лет, лучшую выживаемость имели пациенты, получившие мультимодальную терапию по протоколу АТРО-2006 (40%) по сравнению с протоколом CWS (17%), а в группе пациентов, проживших 2 года, лучшая выживаемость была выявлена также у пациентов, получивших терапию по протоколу АТРО-2006, чем по протоколам EU-RHAB, индивидуальным схемам терапии, CWS и HIT-SKK — соответственно 43%, 39%, 21%, 17% и 0%, $p=0,00262$. Также выживаемость была выше среди пациентов, получивших интравентрикулярное/интратекальное введение химиопрепаратов (Метотрексат, Цитозар, Преднизолон), чем у пациентов получивших только Метотрексат и без введения химиопрепаратов — 42%, 34% и 15% соответственно, $p=0,00057$.

Заключение: На выживаемость пациентов с АТРО ЦНС достоверно влияли возраст и пол пациента, локализация и инициальное наличие метастазов, объём операции, протокол полихимиотерапии, проведение лучевой терапии и регионарное введение химиопрепаратов.

ПЕРВИЧНОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ОРБИТЫ ПРИ ЭНУКЛЕАЦИИ ПО ПОВОДУ РЕТИНОБЛАСТОМЫ

А. А. Яровой¹, Т. Л. Ушакова², Н. В. Иванова², В. А. Яровая¹, О. В. Горовцова², А. В. Котельникова¹, А. В. Шацких¹, В. Г. Поляков²

Место работы: 1. ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова», Москва; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Эл. почта: verandreevna@gmail.com

Ретинобластома (РБ) — самая распространенная злокачественная внутриглазная опухоль у детей в возрасте от 0 до 5 лет (1 на 15–20 тыс. живых новорожденных). На современном этапе существуют локальные и системные органосохраняющие методы борьбы с РБ. Тем не менее, удаление глаза нередко остается единственным методом лечения первичной РБ. Важным становится не только лечение, но и этап дальнейшей реабилитации, при этом косметический эффект занимает ведущую роль после сохранения жизни.

Цель исследования: Представить первый отечественный опыт первичного эндопротезирования орбиты при энуклеации по поводу ретинобластомы.

Материалы и методы: Формирование опорно-двигательной культи с имплантацией эндопротеза при энуклеации глазного яблока с ретинобластомой (РБ) провели 63 детям (66 глаз). Удаление глаза осуществлялось у детей, имевших РБ группы В ($n=6$, 9,09%), С ($n=1$, 1,52%), D ($n=16$, 24,24%) и E ($n=43$, 65,15%) В подавляющем большинстве РБ групп D ($n=3$, 18,75%) и E ($n=39$, 90,7%) являлась причиной энуклеации на первом этапе лечения при невозможности проведения органосохраняющего лечения в силу местной распространенности процесса. В 5 случаях глаза группы В удалены по причине развития субатрофии глазного яблока после проведенного лечения. При проведении попыток органосохраняющего лечения ПХТ проводили у 12 детей; селективную интраартериальную химиотерапию и интравитреальную химиотерапию получали 15 и 9 глаз соответственно. Еще у 1 ребенка до энуклеации с эндопротезированием было выполнено стереотаксическое облучение на установке «Гамма-нож». В ряде случаев ($n=16$) использовали локальные методы лечения: брахитерапию ($n=5$), термотерапию ($n=5$) и криодеструкцию ($n=3$). Основной причиной энуклеации у детей, получивших лечение, стал рост опухоли ($n=12$) и внутриглазные осложнения на фоне проводимой терапии ($n=6$). Показанием для имплантации являлось отсутствие экстрабульбарного роста опухоли и инвазии в зрительный нерв (ЗН). Окончательное решение о возможности имплантации эндопротеза принималось интраоперационно после осмотра под микроскопом удаленного глаза и культи ЗН. В качестве орбитальных протезов использовали 2 вида имплантов: из силикона, покрытого лавсановой сеткой, и пористого политетрафторэтилена диаметром 16–18 мм. Срок наблюдения пациентов от 0 до 48 месяцев, средний 21 мес.

Лучевая терапия

Результаты: По данным гистологических протоколов определены группы стандартного ($n=41,65\%$), среднего ($n=22,35\%$) и высокого риска ($n=0$). Распространение опухоли в хориоидею отмечали в 47 случаях, что составило 75%, в склеру — в 11 случаях (17%). Кроме того, оценивали инвазию опухоли в зрительный нерв: преламиллярную ($n=20,32\%$), интрамилярную ($n=14,22\%$) и ретроламилярную ($n=8,13\%$). Пациенты групп среднего и высокого риска ($n=22,35\%$) получали адъювантную химиотерапию. При наличии гистологически верифицированной ретроламилярной инвазии ($n=8,12\%$) опухоли в зрительный нерв проводили ДЛТ глазницы с суммарной очаговой дозой от 30 до 50 Гр. Сформирована объемная подвижная культя. Косметический эффект достигнут во всех случаях. Осложнения отмечены у 4 пациентов в виде обнажения политетрафторэтиленового эндопротеза.

Заключение: Учитывая отсутствие рецидива опухоли в орбите, при сроке наблюдения до 48 месяцев, и малое количество осложнений в послеоперационном периоде, стоит рассматривать первичное эндопротезирование орбиты у детей с РБ безопасным и необходимым методом косметической реабилитации.

■ Лучевая терапия

ТРЕХЛЕТНИЙ ОПЫТ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ РАДИОХИРУРГИИ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМЫ

А. А. Яровой¹, А. В. Голанов², В. А. Яровая¹, Т. Л. Ушакова³, В. В. Костюченко², Р. А. Логинов¹, А. В. Котельникова¹

Место работы: 1. ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России, Москва; 2. ФГБУ «НМИЦ Нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Москва; 3. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Эл. почта: verandreevna@gmail.com

Актуальность: В некоторых случаях химиорезистентной или рецидивной ретинобластомы (РБ) наружное облучение является единственным средством сохранения глаза. Традиционная лучевая терапия ведет к серьезным осложнениям и в настоящее время практически не используется. Информации о применении радиохирургии «гамма-нож» (РХГН) при лечении РБ нет.

Цель: представить трехлетний опыт применения РХГН при РБ.

Методы: За период с 2015 по 2019 год РХГН было пролечено 17 глаз 16 пациентов, средний возраст которых составил 34,7 мес (от 12 до 114 мес). У 12 пациентов имела место группа D, у 4 — В, у одного — С. Всем детям перед выполнением РХ-ГН проводилась системная и /или локальная химиотерапия (ХТ), а также локальное лечение. Показани-

ем к РХГН являлись невозможность или неэффективность ХТ и /или локальных методов лечения. Было предложено три типа планирования облучения при краевой 50% дозе 20-24Гр (средняя — 22Гр) в зависимости от локализации и типа опухоли. Оценивали дозы на критические структуры и кости орбиты, что также будет представлено.

Результаты: 14 глаз сохранено. Клинически полная регрессия достигнута в 11 глазах, частичная — в 3. Три глаза были удалены. Один глаз — из-за подозрения на продолженный рост опухоли, второй — по причине плотного гемофтальма и отслойки сетчатки лучевого генеза и третий — из-за продолженного роста опухоли после двух РХГН. Гемофтальм у 4 пациентов был успешно пролечен как консервативно ($n=2$), так и витрэктомией с ирригацией Мелфаланом ($n=2$). Ни в одном случае признаков иридоциклита, кератопатии, повреждения тканей орбиты и окружающих структур при сроке наблюдения от 4 до 47 месяцев (средний — 15,6 мес) выявлено не было.

Заключение: Первый опыт РХГН при РБ показал свою целесообразность и успешность как альтернативный энуклеации подход. Лечение хорошо переносилось и не имело серьезных осложнений.

БРАХИТЕРАПИЯ КАК ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА РАННИХ СТАДИЯХ

А. В. Демьянович, Д. Б. Санин, В. В. Мартынова, Н. Б. Борышева, Г. Г. Аминов

Место работы: МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Эл. почта: alyonadem1993@yandex.ru

Цель: Представить методику и первые результаты проведения терапии рака молочной железы на ранних стадиях при помощи лампэктомии и последующего облучения ложа опухоли посредством высокомоментной брахитерапии.

Материалы и методы: В период с августа 2017 года по июль 2019 в МРНЦ им. А. Ф. Цыба было пролечено 33 пациента. При принятии протокола были приняты следующие критерии отбора: T1N0M0, возраст не менее 50 лет, размер опухоли не более 2 см, низкая и умеренная степень злокачественности (I и II степень). Разовая очаговая доза (РОД) на зону облучения составляет 3,4 Гр, при суммарной очаговой дозе (СОД) в 34 Гр. В день проводится по 2 фракции с перерывом не менее 6 часов. На первом этапе проводится КТ-разметка, по которой в дальнейшем разрабатывается схема установки интродьюсеров. Во время лампэктомии после получения ответа первичной гистологии хирург совместно с медицинским физиком устанавливает катетеры и хирургические метки на ложе опухоли. Данные метки нужны для ориентира мишени на послеоперационном КТ. После проведения повторного

КТ-исследования начинается этап оконтуривания мишени (GTV, CTV, PTV), а также критических органов. В нашем случае GTV — номинальный объем и положение опухоли перед операцией, CTV = GTV 1 см, PTV = CTV 0,5 см. Выбор мишени происходит при ориентировании на хирургические метки, сосок, послеоперационную серому и фьюжн снимков пред- и послеоперационного КТ. Критическими органами, прежде всего, выступают кожа, ребра и легкие, а в зависимости от положения опухоли могут учитываться сердце и печень. В качестве дозиметрических параметров были взяты: V90 \geq 90%, Dmax (кожа) \leq 34 Гр, Dmax (ребра) \leq 49,3 Гр, Dmax (легкое) \leq 20,4 Гр, Dmean (легкое) \leq 2,72 Гр, Dmax (сердце) \leq 17 Гр, Dmean (сердце) \leq 2,72 Гр, Dmax (печень) \leq 20,4 Гр.

Результаты: На данный момент средний период наблюдения составляет 11 месяцев, медиана исследования — 10,5 месяцев. Безрецидивная выживаемость — 100%, но по данному параметру рано делать выводы с таким периодом наблюдения. За весь период исследования локализаций в правой молочной железе было 20, в левой — 13. Для 33 пациенток дозиметрические параметры составили: среднее V90 = 93,6%, Dmax (кожа) = 29,9 Гр, Dmax (ребра) = 20,0 Гр, Dmax (легкое) \leq 15,3 Гр, Dmean (легкое) \leq 1,2 Гр, Dmax (сердце) \leq 5,0 Гр (n = 15), Dmean (сердце) \leq 1,3 Гр, Dmax (печень) \leq 11,3 Гр (n = 6). У 10 больных имелись кожные токсические эффекты в виде пигментации 1 степени выраженности. Минимальное значение параметра Dmax для кожи, при котором появилась пигментация, составило 33,3 Гр. Со стороны ребер и функций сердца и легких осложнений не было выявлено.

Заключение: Проведение послеоперационного облучения молочной железы — важный этап терапии, который позволяет значительно снизить риск появления рецидивов. Самым распространенным видом облучения является дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), но в последнее время большое развитие получает брахитерапия как методика облучения рака молочной железы на ранних стадиях. Преимуществами внутритканевой брахитерапии перед дистанционным облучением являются сокращенный период лечения на данном этапе (среднее время пребывания пациенток в стационаре 14 дней), прецизионность доставки максимума терапевтической дозы, при снижении лучевых нагрузок на органы риска. Этот факт — один из важнейших при выборе данной методики, ведь по разным литературным источникам осложнения на легкие при ДЛТ могут достигать 100% пациентов, а проблемы с токсическими эффектами, приходящимися на сердце, за счет точного облучения дооперационного ложа опухоли можно сократить в 2 раза. На основе данных факторов можно сделать вывод о важности развития органосохраняющего лечения с последующим облучением методом брахитерапии. А главными задачами будут являться отслеживание безрецидивной выживаемости на более длительных сроках, а также выявление оптимальных дозиметрических параметров для сокращения вероятности проявления токсических эффектов.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНЕННЫХ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

Н. Г. Бахмутский¹, В. А. Порханов^{1,2}, И. Н. Василенко^{1,3}

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар; 2. ГБУЗ «НИИ-Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского» МЗ Краснодарского края, Краснодар; 3. ГБУЗ «Краевой онкологический диспансер № 1 Краснодарского края», Краснодар

Эл. почта: bachnik@mail.ru

Цель: Изучить эффективность лучевой терапии в лечении болезненных костных метастазов рака молочной железы.

Материалы и методы: Была сформирована группа из 83 пациенток с болезненными костными метастазами рака молочной железы (РМЖ), исключая больных с висцеральными метастазами. Начинать работать с пациентками на фоне рецидива боли и отсутствия эффекта после проведенного комплексного лечения, включающего химиотерапию, гормонотерапию, лечение бисфосфонатами. Возраст больных в группе составил $56,9 \pm 6,0$ лет (разброс от 52 до 62 лет). Время, прошедшее от момента диагностики РМЖ до метастазирования опухоли в кости, составляло $37,5 \pm 12,0$ месяцев. Болезненные костные метастазы локализовались в позвонках у 33 больных, в костях тазобедренного сустава — у 18-ти, в костях таза — у 10-ти, в костях крестца — у 6-ти, в плече — у 4-х, в бедре — у 6-ти, в ребре — у 6-ти. При лечебной γ -терапии использовали одно- или двухполюсные варианты фотонной терапии (1,2–6 МэВ). Различные отделы позвоночника чаще облучали с одного прямого заднего поля, любую половину таза — с переднего и заднего противлежащих полей, а крестец, в случае изолированного его поражения, — с двух боковых направлений под углом $45\text{--}50^\circ$. Учитывая нередко возникающую потребность в последовательном облучении нескольких смежных областей, границы полей располагали во время рентгеновской симуляции в зоне однозначных костных ориентиров. Использовали вариант облучения — 20 Гр за 4 фракции по 5,0 Гр. Использовали критерии объективного ответа, характерные только для метастазов в кости, которые были разработаны в Онкологическом центре имени Андерсона при Техасском университете (критерии MDA) и рекомендованы для использования оценки терапевтического ответа при многочисленных типах метастазов в кости. Для анализа субъективного эффекта лечения использовали шкалу боли.

Результаты: Объективный ответ лечения оценивали в сроки 8, 12 и 20 недель от начала. Через 8 недель не наблюдали пациентов с полным ответом и прогрессированием. Частичный ответ (относительная частота (о.ч.) — 50,6%) и стабилизация (о.ч. — 49,4%) выявлены у больных через 8 недель от начала лечения в равных долях. Через 12 недель выявлены пациенты с прогрессированием заболевания (о.ч. — 9,6%). Различие распределений частот для выборок в срок 8 недель и 12 недель статистически значимо ($p = 0,001$). Также статистически значимо различие между

Лучевая терапия

сроками наблюдения в 8 недель и 20 недель ($p^2 = 0,006$), когда доля прогрессирования увеличивается до 18,1%. Не выявлено статистически значимого различия между распределениями частот для сроков 12 и 20 недель ($p^3 = 0,610$). Таким образом, эффект лечебного действия лучевой терапии сохраняется, в основном, в первые 8–12 недель, а затем во многих случаях регистрируется прогрессирование. На всех этапах наблюдения полный ответ на лечение не отмечен. Кроме того, мы рассмотрели ответ на лечение для каждого пациента по срокам наблюдения в группе. Изменение ответа в направлении от стабилизации к частичному и полному принимали за улучшение показателей лечения. Изменения в направлении от стабилизации к прогрессированию — за ухудшение показателей лечения. Доля пациентов с улучшением показателей была равна 7,2%, с ухудшением — 25,3%. Боль, как основной показатель субъективного эффекта лечения болезненных костных метастазов, оценивали по её интенсивности. Вначале субъективный эффект после лечения мы оценивали по двум альтернативным признакам: есть ли обезболивающий эффект или он отсутствует и регистрировали его частотой встречаемости у пациентов. Обезболивающий эффект в целом был достигнут у 74 больных (89,2%). По интенсивности боли в исследовании все пациентки до лечения были разделены на три подгруппы — подгруппу больных со слабой болью, подгруппы с умеренной и с сильной болью в соответствии со шкалой боли. После лечения субъективный эффект расценивали как полный, частичный или его отсутствие. В подгруппах со «слабой болью» ответ на лечение зарегистрирован у всех 12-ти больных, из них у 10 — полный и у 2 — частичный. У пациенток с «умеренной болью» полный эффект был выявлен в 66,7% (22 женщины), частичный эффект встречался в 21,2% (7 больных), отсутствие эффекта регистрировали в 12,1% (4 пациентки). Полный эффект у пациенток с регистрацией «сильной боли» до лечения выявлен с частотой в 60,5% (23 женщины), частичный эффект встречался в 26,6% (10 больных), отсутствие эффекта регистрировали в 13,2% (5 пациенток). Заключение: Лучевая терапия является эффективным методом лечения болезненных костных метастазов РМЖ. Довольно существенным является объективный эффект лечения. Кроме того, лучевая терапия значительно улучшает качество жизни пациенток за счёт хорошего обезболивающего эффекта.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ КЛЕТОК АДЕНОКАРЦИНОМЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ ЛИНИИ HT-29

Д. С. Кутилин, К. И. Солдатова, А. Б. Сагакянц, Е. С. Бондаренко, Д. С. Потемкин, Н. Г. Васильченко, М. А. Гусарева, О. И. Кит

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону
Эл. почта: k.denees@yandex.ru

Цель: Лучевая терапия является одним из методов лечения опухолей толстой кишки (РТК). Однако в ряде случаев наблюдается отсутствие эффективности подобной терапии, обусловленное эффектом радиорезистентности опухолевых клеток. Поэтому разработка методов избирательного повышения радиочувствительности опухоли остается одной из основных задач радиологии. Для её решения необходимы модельные эксперименты на соответствующих клеточных культурах, первым этапом которых является оценка влияния разных доз лучевой терапии на выживаемость опухолевых клеток. Целью работы стало определение влияния стандартных доз лучевой терапии 5 и 7 Гр на протяжении 5 дней (изоэффективная доза 37,5 Гр и 49,6 Гр соответственно) на выживаемость клеток аденокарциномы толстой кишки линии HT-29.

Материалы и методы: В исследовании использовалась культура клеток человека HT-29 (аденокарцинома толстой кишки). Культивирование клеток проводили в стерильных флаконах в среде RPMI-1640 с 10% фетальной телячьей сывороткой и 50 мкг/мл гентамицина. Облучение проводили на линейном ускорителе Novalis TX (Varian, США). После каждого дня облучения проводили микроскопирование с помощью инвертированного микроскопа, после 5-го дня облучения с помощью проточной цитофлуориметрии (FacsCantoll (BD, USA)) проводили оценку количества клеток, находящихся на различных стадиях апоптоза. Для оценки различий использовали параметрический t-критерий Стьюдента для порогового уровня статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты: В ходе модельного эксперимента показано, что пятидневное облучение на линейном ускорителе Novalis TX культуры клеток HT-29 в дозах 5 и 7 Гр (изоэффективная доза 37,5 Гр и 49,6 Гр соответственно) привело к значительному снижению количества жизнеспособных клеток, при этом возросло количество опухолевых клеток, находящихся на разных стадиях апоптоза, и мертвых клеток. Цитотоксический эффект от доз 5 и 7 Гр проявился уже после первого облучения, и для дозы 7 Гр был выражен сильнее. Тем не менее после пятидневного облучения в дозах 5 и 7 Гр (изоэффективная доза 37,5 Гр и 49,6 Гр соответственно) 33,7% и 18,5% соответственно от исходного количества клеток HT-29 сохранили свою жизнеспособность.

Заключение: Таким образом, установлено, что изоэффективная доза в 49,6 Гр, полученная в ходе 5-дневного облу-

чения, более эффективна, чем доза 37,5 Гр. Однако после облучения (при обоих режимах) определенный пул клеток HT-29 сохранил жизнеспособность, что, вероятно, связано с развитием радиорезистентности, благодаря определенным молекулярно-генетическим особенностям этих клеток.

ПЕРСПЕКТИВЫ МРТ В ПЛАНИРОВАНИИ ВНУТРИПОЛОСТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ — MRCAT

И. П. Мошуров¹, Н. А. Знаткова², М. В. Овечкина², Н. В. Коротких¹, А. В. Цурикова², Н. В. Рябошлык², Ю. С. Квашнина², К. Н. Коротких¹, Д. Ю. Каменев¹

Место работы: 1. ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж; 2. БУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж

Эл. почта: kornat78@mail.ru

Актуальность: МРТ — лучший способ визуализации для планирования лучевой терапии, позволяющий точно визуализировать опухоль и критические структуры за счет высокой мягкотканой контрастности и широкого диапазона, возможности выполнения анатомических и функциональных исследований. МРТ, в отличие от КТ, не дает информацию об электронной плотности ткани, что необходимо для расчета дозы облучения. В настоящее время использование новой цифровой технологии MRCAT позволяет исключить КТ из процесса предлучевой подготовки пациентов.

Цель: Применение возможности MRCAT в планировании внутриволостной лучевой терапии у больных РШМ.

Материалы и методы: В Воронежском областном клиническом онкологическом диспансере проведено сравнение топометрии с использованием компьютерной и магнитно-резонансной томографии без и с использованием MRCAT для планирования лучевой терапии. 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. Это обеспечивается идентичным положением пациента на аппаратах МРТ, КТ и минимальным временным промежутком между сканированиями. Выполнение данных условий на сегодняшний день позволяет современная цифровая технология MRCAT — выполнение МРТ-сканирования с построением псевдокомпьютерных изображений, позволяющих проводить планирование облучения. MRCAT — это путь использования одной модальности для планирования терапии с учетом мягкотканой контрастности МРТ и электронной плотности тканей при КТ. Идентичность положения пациента на КТ, МРТ и аппаратах для лучевой терапии обеспечивается наличием плоской деки стола, использованием фиксирующих устройств, наружных лазерных центраторов, выполнение аксиальных срезов без наклона. Проведено сравнение пла-

нирования лучевой терапии у онкологических больных раком предстательной железы, раком шейки матки. Для получения доказательной базы пациентам проводилась предлучевая подготовка в объеме КТ и МРТ-сканирования, а также использования технологии MRCAT. Полностью автоматизированный процесс получения изображений, параллельный процессу сканирования, не требует дополнительного времени на обработку данных, а также экспорт данных в систему планирования терапии в формате DICOM-КТ. Изображения передавались в цифровом виде на станцию для оконтуривания, где производилось определение объемов мишени и критических органов по МРТ-сканам. Затем, в процессе сфьюживания МРТ- и КТ-изображений, осуществлялся перенос контуров на КТ с последующим планированием лучевой терапии. Параллельно эти же контуры, полученные по МРТ, переносились на псевдо-КТ-изображения, сформированные при использовании MRCAT, и также планирование по заданным исходным данным.

Результаты: Использование МРТ-топометрии при планировании контактной лучевой терапии у больных РШМ в сравнении с КТ-сканированием позволяет более точно определить реальный объем опухоли (GTV), тем самым обеспечивая адекватное дозное распределение (уход от т. А) и снижение дозной нагрузки на органы риска. Так, при КТ планировании EQD2D2cc на сигмовидную кишку — 69 Гр, по МРТ — 54 Гр, прямую кишку — 73 Гр и 62 Гр соответственно, мочевого пузыря — 72 Гр и 58 Гр. В то же время оптимизация плана по МРТ позволило оценить дозное распределение на GTV (EQD2 D90) 89 Гр и CTV 69 Гр и 65 Гр при стандартном плане по КТ.

Заключение: Прогресс лучевой терапии связан с появлением новых планирующих систем, использующих 3D-изображения. Цифровая технология MRCAT дает следующие преимущества: уменьшение КТ-исследований (снижение нагрузки на КТ-аппарат), снижение дозы облучения на пациента, минимизация процента ошибки в процессе топометрии путем исключения переключивания пациента на другой стол, отсутствие временного промежутка между сканированиями, и исключения сфьюживания изображений, что сокращает объем работы врача.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО РАДИАЦИОННОГО ПРОКТИТА ПОСЛЕ ХИМИОРАДИОТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Н. Р. Алиева

Место работы: Национальный центр онкологии Минздрава Азербайджанской Республики, Баку

Эл. почта: nigaraliyevamom34@yahoo.com

Цель: Оценить результаты консервативного лечения хронического радиационного проктита (ХРП) у больных раком шейки матки (РШМ), получавших химиорadioтерапию.

Эпидемиология

Материалы и методы: В исследование включены 123 больных ХРП, получавших в 2015–2016 гг. в Национальном центре онкологии Минздрава Азербайджанской Республики химиорадиотерапию по поводу РШМ II–III стадии. В соответствии с классификацией VRS (Vienna Rectoscopy Score) у 31 (25,2%) больной ХРП соответствовал 1 степени реакции, у 34 (27,6%) больных — 2 степени, у 45 (36,5%) — 3 степени и у 13 (10,7%) больных — 4 степени реакции. Среди сопутствующей патологии у 36 (29,2%) пациенток выявлен сахарный диабет, у 35 (28,5%) — хронический колит и у 17 (13,8%) пациенток — желчекаменная болезнь. Больные, включенные в исследование, методом конвертной рандомизации были распределены на две группы. В I группе (n=63) больные получали: сульфасалазин или его аналоги — 4 недели; сукральфат в виде ректальных микроклизм — 4 недели; метронидазол — 2 недели; закофальк — 4 недели; витамин Е — 12 недель. Во II группе (n=60) больные получали: сульфасалазин или его аналоги — 4 недели; суспензии гидрокортизона в виде ректальных микроклизм — 4 недели; метронидазол — 2 недели. Оценка эффективности проводимой терапии в обеих группах осуществлялась сразу после окончания лечения, и затем каждые три месяца в течение 3 лет.

Результаты: Всем 123 больным ХРП проведено комплексное консервативное лечение. У 94 (76,4±3,8%) больных в обеих группах была получена клиническая и эндоскопическая ремиссия. У всех этих больных наблюдалась нормализация показателей периферической крови, стула, улучшение общего состояния. В I группе больных частота ремиссий (84,1±4,6%) была статистически достоверно выше по сравнению с аналогичным показателем II группы (68,3±6,0%), $p < 0,05$. У 29 (23,6±3,8%) больных обеих групп консервативная терапия ХРП была неэффективной. Основным фактором, влияющим на эффективность консервативного лечения, независимо от выбранной схемы терапии, являлась степень реакции ХРП до начала лечения. У 65 пациенток с 1–2 степенью ХРП частота ремиссий наблюдалась в 57 (87,7±4,1%) случаях. У 58 пациенток с 3–4 степенью ремиссии ХРП частота ремиссий была статистически достоверно ниже — 37 (63,7±6,3%) больных, $p < 0,05$. Существенное влияние на результаты консервативного лечения ХРП оказывают, сопутствующие заболевания. В группе больных без сопутствующей патологии ремиссии имели место у 33 (94,3±3,9%) пациенток. У больных с сопутствующим диабетом и хроническим колитом частота ремиссий была достоверно ниже и наблюдалась у 25 (69,4±7,6%) и 22 (62,9±8,2%) пациенток соответственно, $p < 0,05$.

Заключение: Консервативная терапия ХРП в большинстве случаев позволяет получить ремиссию и улучшить качество жизни этих пациенток. Существенное влияние на эффективность консервативного лечения оказывают степень реакции ХРП и наличие в анамнезе сопутствующего диабета и хронического колита.

■ Эпидемиология

РЕЗУЛЬТАТЫ ОРГАНИЗАЦИОННОГО
ЭКСПЕРИМЕНТА ПО
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ
ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

М. Ю. Рыков¹, И. А. Турабов³, В. В. Козлов², О. А. Манерова²

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва; 2. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва; 3. ФГБУ «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск

Эл. почта: wordex2006@rambler.ru

Цель: Научно обосновать и разработать структурно-функциональную модель системы организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации.

Материалы и методы: С целью оценки результативности в рамках Архангельской области в 2011–2018 гг. проведен организационный эксперимент, который позволил внедрить элементы структурно-функциональной модели. Архангельская область выбрана в качестве пилотного субъекта, поскольку в клиническую практику отделения детской онкологии Архангельской областной детской клинической больницы им. П. Г. Выжлецова в 2017 г. внедрена электронная база данных с системой поддержки принятия врачебных решений, что позволило получить достоверные статистические данные, а также проследить судьбу пациентов от момента верификации диагноза на протяжении их дальнейшей жизни. Электронная база данных была дополнена сведениями о пациентах, получавших лечение в 2015–2016 гг., что дало возможность оценить проведенные этапы диагностики и лечения. Помимо этого, в медицинских организациях Архангельской области в клиническую практику врачей-участковых педиатров в 2016 г. внедрен «Алгоритм определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу-детскому онкологу», направленный на повышение ранней выявляемости злокачественных новообразований у детей. В рамках оценки эффективности модели и результатов ее внедрения проведено сравнение двух групп пациентов, отобранных в соответствии с критериями отбора (пациенты с гистологически верифицированным солидным злокачественным новообразованием, за исключением опухолей головного и спинного мозга): первая группа — 49 пациентов (0–17 лет), получавших медицинскую помощь в Архангельской области в 2011–2015 гг. (до проведения организационного эксперимента, далее — группа 2011–2015 гг.); вторая группа — 51 пациент (0–17 лет), получавший медицинскую помощь в отделении детской онкологии Архангельской области в 2016–2018 гг. (контрольная группа, далее — группа 2016–2018 гг.). По

возрасту, полу и стадиям заболеваний в сравниваемых группах статистически значимых различий отмечено не было. С целью оценки эффективности структурно-функциональной модели проводилось сравнение выживаемости пациентов после установления диагноза злокачественного новообразования, а также оценивалось время от момента обращения к врачу-детскому онкологу до верификации диагноза; время от момента обращения к врачу-детскому онкологу до начала специализированного лечения; время от верификации диагноза до начала специализированного лечения; время от момента обращения к врачу-участковому педиатру до направления к врачу-детскому онкологу; время от момента обращения к врачу-участковому педиатру до начала специализированного лечения. При помощи метода Каплана-Мейера произведено сравнение времени дожития пациентов в зависимости от периода лечения: 2011–2015 гг. и 2016–2018 гг.

Результаты: Введение «Алгоритма определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу-детскому онкологу» позволило увеличить трехлетнюю выживаемость пациентов после установления диагноза злокачественного новообразования с $25,04 \pm 2,05$ мес. до $30,3 \pm 1,57$ мес. ($p = 0,045$). Статистически значимо сократились временные параметры различных этапов, предшествовавших началу специализированного лечения: время от момента обращения к врачу-детскому онкологу до верификации диагноза сократилось с 9,0 (7,0; 14,0) до 7,0 (5,0; 9,0) дней ($p < 0,001$); время от верификации диагноза до начала специализированного лечения сократилось с 12,0 (8,0; 16,0) до 8,0 (6,0; 10,0) дней ($p < 0,001$); время от момента обращения к врачу-участковому педиатру до направления к врачу-детскому онкологу — с 11,0 (6,0; 17,0) до 2,0 (1,0; 3,0) дней ($p < 0,001$); время от момента обращения к врачу-участковому педиатру до начала специализированного лечения — с 23,0 (17,0; 32,0) до 9,0 (8,0; 12,0) дней ($p < 0,001$).

Заключение: В рамках организационного эксперимента показана результативность внедрения структурно-функциональной модели организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации, в которой выделяются следующие уровни. Нулевой уровень — врач-участковый педиатр, в задачи которого входит формирование групп риска развития злокачественных новообразований, выявление пациентов с подозрением на злокачественные новообразования, в том числе на ранних стадиях, с последующим направлением к врачу-детскому онкологу и диспансерное наблюдение. Первый уровень предусматривает оказание преимущественно первичной медико-санитарной помощи, в том числе первичной специализированной медицинской помощи в кабинетах врачей — детских онкологов в городских поликлиниках, больницах. Медицинская помощь в медицинских организациях первого уровня предусматривает профилактику и диагностику онкологических заболеваний у детей, направление детей с подозрением на онкологи-

ческое заболевание в медицинские организации второго и (или) третьего уровня, диспансерное наблюдение детей с установленным диагнозом. Второй уровень предусматривает оказание преимущественно специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи на базе детских онкологических отделений или коек, выделенных в составе не онкологических отделений медицинских организаций, консультативно-диагностических центров, оказывающих медицинскую помощь детям. Медицинская помощь в медицинских организациях второго уровня предусматривает проведение диагностических исследований, манипуляций, включая забор опухолевых тканей с целью гистологической верификации диагноза, проведение химиотерапевтических курсов, хирургического лечения, направление детей в медицинские организации третьего уровня (при наличии медицинских показаний), а также диспансерное наблюдение детей с установленным диагнозом. Третий уровень А предусматривает оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи на базе областных, краевых, республиканских, окружных больниц. Медицинская помощь в медицинских организациях третьего уровня А предусматривает диагностику и лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий, оказание высокотехнологичной медицинской помощи, направление детей в медицинские организации третьего Б уровня (при наличии медицинских показаний), а также диспансерное наблюдение детей с установленным диагнозом. Третий уровень Б предусматривает оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи на базе медицинских организаций федерального подчинения с детскими онкологическими отделениями/койками, разработка и тиражирование новых методов диагностики и лечения, диспансерное наблюдение детей с установленным диагнозом в случаях необходимости применения инновационных методов обследования.

МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ ДЕТЯМ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

М. Ю. Рыков

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Эл. почта: wordex2006@rambler.ru

Цель: Анализ медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации.

Материалы и методы: Исследование проводилось на базе детских онкологических отделений медицинских организаций 7 субъектов Российской Федерации, входящих в состав 5 федеральных округов: Центральный федеральный округ (регион № 1), Северо-Западный федеральный округ (регион № 2), Северо-Кавказский федеральный округ (регион № 4),

Эпидемиология

Приволжский федеральный округ (регионы № 3 и 5) и Южный федеральный округ (регионы № 6 и 7). В соответствии с критериями отбора данные субъекты являлись моделями, отражающими уровень организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в субъектах Российской Федерации. Объектами исследования являлись дети с солидными злокачественными новообразованиями (за исключением опухолей головного и спинного мозга), которые в 2011–2015 гг. получали медицинскую помощь в одном из отделений детской онкологии медицинских организаций обозначенных субъектов Российской Федерации (378 чел., 1534 медицинские карты стационарного больного).

Результаты: В рамках исследования получена следующая клиническая характеристика пациентов: с нейробластомами выявлено 108 (28,9%), с нефробластомами — 100 (26,7%), с остеосаркомами — 34 (9%), с гепатобластомами — 22 (5,9%), с мягкоткаными рабдомиосаркомами — 21 (5,6%), с ретинобластомами — 20 (5,3%), с саркомами Юинга — 19 (5%), с рабдомиосаркомами органной принадлежности — 10 (2,7%), с раком щитовидной железы — 7 (1,9%), с герминогенными опухолями — 5 (1,3%), с меланомами — 4 (1%), с синовиальными саркомами — 3 (0,8%), с хондросаркомами — 2 (0,5%), с раком яичка — 2 (0,5%), с почечно-клеточным раком — 1 (0,3%), с гепатоцеллюлярным раком — 1 (0,3%), с тератобластомой яичка — 1 (0,3%), с аденокарциномой легкого — 1 (0,3%), со злокачественной тимомой — 1 (0,3%), с фибросаркомой — 1 (0,3%), с дерматофибросаркомой — 1 (0,3%), с эстезионеробластомой — 1 (0,3%), с ювенильной гранулематозной опухолью — 1 (0,3%), с десмопластической мелкокруглоклеточной опухолью — 1 (0,3%). Пациентов с I ст. заболевания — 23 (6,1%), со II ст. — 112 (30%), с III ст. — 89 (23,9%) и с IV ст. — 146 (39%), с неустановленной стадией — 4 (1%). Учреждениями первичного обращения пациентов наиболее часто являлись детские поликлиники, куда обратился 331 (87,6%) пациент. В областные детские клинические больницы обратились 43 (11,4%) пациента, в медицинские организации федерального подчинения — 4 (1%) пациента. Среднее время, прошедшее от момента появления первых симптомов заболеваний, составило 9,6 дней (минимальное — в регионе № 2 — 3,2 дня, максимальное — в регионе № 4 — 19,3 дня), от момента обращения в медицинскую организацию до верификации диагноза — 15,4 дня (минимальное — в регионе № 6 — 12,1 дня, максимальное — в регионе № 7 — 19,9 дней), от момента верификации диагноза до начала лечения — 2,8 дней (минимальное — в регионе № 6 — 1,6 дня, максимальное — в регионе № 1 — 3,9 дня). Диагностика большинству пациентов проводилась в условиях областных детских клинических больниц — 262 (69,3%) пациента, в медицинские организации федерального подчинения для дообследования направлено 116 (30,7%) пациентов. Среди анализируемой группы живы 237 (62,7%) пациентов, из них 92 (24,3%) продолжают лечение, 145 (38,3%) достигли ремиссии. Умерло 79 (20,9%) пациентов, выбыло из наблюдения 62 (16,4%) пациента. Протоколы лечения соблюдались

при лечении 265 (70,1%) пациентов, нарушались при лечении 113 (29,9%) пациентов. Наибольшее число нарушений отмечено в регионе № 1 — 18 (81,8%) пациентов. Штатное расписание ни одного из отделений не соответствовало рекомендациям Приложения № 5 к Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 560н от 31 октября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология». Наибольшее число не соответствия выявлено в регионе № 3 — 78,6, наименьшее — в регионах № 1 и 2 — 57,6%.

Заключение: Необходимы меры, направленные на совершенствование системы оказания медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями, в том числе направленные на повышение ранней выявляемости злокачественных новообразований, оптимизацию маршрутизации пациентов и обеспечение преемственности в оказании медицинской помощи между различными этапами и медицинскими организациями.

МЕДИКО-СОЦИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МНЕНИЙ РОДИТЕЛЕЙ (ЗАКОННЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ) О ПРОБЛЕМАХ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

М. Ю. Рыков

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Эл. почта: wordex2006@rambler.ru

Цель: Изучение мнений родителей (законных представителей) по проблемам организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями проведено медико-социологическое исследование.

Материалы и методы: Исследование проведено по разработанной «Анкете учета мнения родителей (законных представителей) по совершенствованию организации медицинской помощи ребенку с онкологическим заболеванием». Анкета состояла из 27 вопросов, респондентам предлагалось выбрать один или несколько вариантов ответов для каждого из них или вписать свой вариант ответа. Для объективности анкеты заполнялись респондентами анонимно. Для обеспечения репрезентативности исследования минимальное число родителей (законных представителей) детей с онкологическими заболеваниями, включенных в исследование, должно быть не меньше 362 чел. Родителям (законным представителям) детей с онкологическими заболеваниями в субъекты Российской Федерации разослано 450 анкет, из них заполнено и возвращено 410. В соответствии с проведенной стратификацией по федеральным округам, в ЦФО проживал 91 (22,1%) респондент, в СЗФО — 35 (8,6%), в ЮФО — 43 (10,4%), в СКФО — 34 (8,4%), в ПФО — 90 (22%), в УФО — 38 (9,1%), в СФО — 58 (14,3%), в ДВФО — 21 (5,1%).

Результаты: Среди респондентов преобладали женщины — $79 \pm 2\%$. По возрасту респонденты распределились следующим образом: до 20 лет — $1,3 \pm 0,2\%$, от 21 до 30 лет — $39,4 \pm 2,41\%$, от 31 года до 40 лет — $27,3 \pm 2,2\%$, от 41 года до 50 лет — $11,2 \pm 1,6\%$, от 51 года до 60 лет — $13,7 \pm 1,7\%$, 61 год и старше — $7,1 \pm 1,3\%$. Средний возраст составил 27,2 года. Большинство респондентов отметило, что не удовлетворены отношением к ним и их ребенку врачей и среднего медицинского персонала — $81,1 \pm 1,9\%$, удовлетворены лишь частично — $15,9 \pm 1,8\%$, удовлетворено полностью $3 \pm 0,8\%$. Из тех респондентов, кто не удовлетворен отношением, указали в качестве специалистов, отношение которых их не устроило, детских онкологов ($41,7 \pm 2,4\%$), педиатров ($13,1 \pm 1,7\%$), рентгенологов ($3,9 \pm 0,9\%$) и лучевых терапевтов ($12,3 \pm 1,6\%$). Сочетание данных вариантов отметили $29 \pm 2,2\%$ респондентов. Также данная категория респондентов в качестве причины указала грубость в общении ($35,8 \pm 2,4\%$), отсутствие достаточного внимания со стороны медицинского персонала ($21,3 \pm 2,0\%$) и отсутствие заинтересованности в успехе лечения ($19,7 \pm 2,0\%$). Сочетание данных вариантов отметили $23,2 \pm 2,0\%$ респондентов. Качеством медицинской помощи, оказанной их ребенку, полностью удовлетворено лишь $16,2 \pm 1,8\%$ респондентов, удовлетворено частично — $13,3 \pm 1,7\%$, не удовлетворено — $70,5 \pm 2,3\%$. В качестве основной причины отсутствия удовлетворения респонденты отмечали ожидание госпитализации из-за отсутствия свободных коек ($71,1 \pm 2,2\%$) и отсутствие необходимых медицинских препаратов ($19,3 \pm 1,9\%$). Отсутствие эффекта от лечения в качестве причины указали $9,6 \pm 1,5\%$ респондентов. Большинство респондентов в качестве предпочтительного места лечения их ребенка отметили медицинскую организацию федерального подчинения ($63,7 \pm 2,4\%$), медицинскую организацию, расположенную за пределами территории Российской Федерации — $33,9 \pm 2,4\%$. Лишь $2,4 \pm 0,8\%$ отметили медицинскую организацию по месту жительства, указав в качестве причины сокращение финансовых затрат на проезд и проживание. Часть респондентов в устных беседах в качестве причины отмечала недоверие к региональному здравоохранению и более комфортные условия получения медицинской помощи за рубежом, а также опасения в отсутствии эффекта от химиотерапевтических препаратов российского производства (дженериков). В графе «Иное» $11,3 \pm 1,6\%$ респондентов указали, что медицинская организация не имеет значения, важны лишь оригинальные химиотерапевтические препараты зарубежного производства. Еще $57,4 \pm 2,4\%$ респондентов в качестве причины выбора в качестве места лечения их ребенка медицинской организации, расположенной за пределами территории Российской Федерации, отметили возможность получения пациент-ориентированного сервиса и сложную маршрутизацию во время лечения между медицинскими организациями на территории Российской Федерации. Недоверие к квалификации медицинского персонала в Российской Федерации в качестве причины указали $12,7 \pm 1,6\%$ респондентов, отсутствие комфорт-

ных условий для прохождения обследования и лечения — $11,8 \pm 1,6\%$, отсутствие необходимых методов диагностики и лечения — $5,3 \pm 1,1\%$, сочетание перечисленных вариантов — $12,8 \pm 1,6\%$.

Заключение: Проведенное исследование показало, что большинство респондентов не удовлетворены качеством оказанной их детям медицинской помощи, не доверяют российскому здравоохранению и медицинским работникам, при этом существенный процент респондентов в качестве предпочтительного места лечения указали медицинские организации, расположенные за пределами территории Российской Федерации.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ПРОЕКТА ПО СИСТЕМЕ ДИСТАНЦИОННОЙ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ЭКСПРЕСС- ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Авторы: С. В. Зиновьев², Я. И. Пластинин⁴, О. Е. Ильинская⁴, О. В. Уткин^{3,2}, И. А. Круглова¹, Д. И. Князев³, И. Г. Терентьев⁴, О. В. Железин⁴

Место работы: 1. ГБУЗ НО «Городская больница № 35», Нижний Новгород; 2. ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород; 3. ФБУН «ННИИЭМ им. академика И. Н. Блохина», Нижний Новгород; 4. ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород

Эл. почта: irisha-kruglova@yandex.ru

Цель: Определить возможности разработанной системы дистанционной морфологической диагностики онкологических заболеваний.

Материалы и методы: За время исследования был проконсультирован материал от 97 пациентов. Основные оцениваемые критерии: время на морфологическую верификацию диагноза, сроки до госпитальной комиссии, необходимость ДКП в рутинной практике и качество оборудования. В качестве пилотных были выбраны 2 ЦРБ, в качестве консультативного центра (КЦ) — ГБУЗ НО Нижегородский клинический онкологический диспансер. Для ДКП выбраны группы пациентов с подозрением на ЗНО. Схема работы в рамках ПП: обращение в поликлинику ЦРБ с характерными жалобами, выполнение биопсии по показаниям, приготовление препаратов в ПАО с использованием оборудования ПП, внесение данных в программу, получение ответа консультанта, обследование пациента по стандарту и направление в онкодиспансер. При возникновении сложностей материал консультировался в течении дня в ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России.

Результаты: При анализе результатов ПП получены следующие данные. Максимальное время на постановку морфологического диагноза — 3 дня. Сроки до госпитальной комиссии в онкодиспансере — 10 дней от момента обращения за помощью в ЦРБ. Необходимость ДКП — 100% (по анкетным данным). При оценке технического оснащения

Эпидемиология

средний бал по 5-бальной шкале составил 4,6 и 4,8 для Балахнинской и Выксунской ЦРБ соответственно. Программное обеспечение в среднем оценено на 4,8 бала единогласно.

Заключение: При внедрении ДКП отмечается снижение времени на морфологическую верификацию диагноза и сроков до госпитальной комиссии в условиях онкодиспансера, которое в рамках ПП составило 3 и 10 дней соответственно. Выбранная модель оснащения подтвердила свою целесообразность в соотношении возможностей и качества.

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МНЕНИЙ РОДИТЕЛЕЙ (ЗАКОННЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ) О ПРОБЛЕМАХ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

М. Ю. Рыков^{1,2}, О. А. Манерова², И. А. Турабов³

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва; 2. Первый ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва; 3. ФГБУ «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск

Эл. почта: wordex2006@rambler.ru

Цель: Изучить мнения родителей (законных представителей) по проблемам организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями.

Материалы и методы: Исследование проведено по разработанной «Анкете учета мнения родителей (законных представителей) по совершенствованию организации медицинской помощи ребенку с онкологическим заболеванием». Анкета состояла из 27 вопросов, респондентам предлагалось выбрать один или несколько вариантов ответов для каждого из них или вписать свой вариант ответа. Для объективности анкеты заполнялись респондентами анонимно.

Результаты: Родителям (законным представителям) детей с онкологическими заболеваниями в субъекты Российской Федерации разослано 450 анкет, из них заполнено и возвращено 410. В соответствии с проведенной стратификацией по федеральным округам, в ЦФО проживал 91 (22,1%) респондент, в СЗФО — 35 (8,6%), в ЮФО — 43 (10,4%), в СКФО — 34 (8,4%), в ПФО — 90 (22%), в УФО — 38 (9,1%), в СФО — 58 (14,3%), в ДВФО — 21 (5,1%). Проведенное медико-социальное исследование показало, что 81,1±1,9% респондентов не удовлетворены отношением к ним и их детям врачей и среднего медицинского персонала, удовлетворены лишь частично — 15,9±1,8%, удовлетворено полностью 3±0,8%. В качестве причины неудовлетворенности отмечены грубость в общении (35,8±2,4%), отсутствие достаточного внимания со стороны медицинского

персонала (21,3±2,0%) и отсутствие заинтересованности в успехе лечения (19,7±2,0%). Сочетание данных вариантов отметили 23,2±2,0% респондентов. В качестве предпочтительного места лечения их детей 63,7±2,4% респондентов отметили медицинскую организацию федерального подчинения, 33,9±2,4% — медицинскую организацию, расположенную за пределами территории Российской Федерации, из них 57,4±2,4% респондентов в качестве причины выбора отметили возможность получения пациент-ориентированного сервиса и сложную маршрутизацию во время лечения между медицинскими организациями на территории Российской Федерации. Недоверие к квалификации медицинского персонала в Российской Федерации в качестве причины указали 12,7±1,6% респондентов, отсутствие комфортных условий для прохождения обследования и лечения — 11,8±1,6%, отсутствие необходимых методов диагностики и лечения — 5,3±1,1%, сочетание перечисленных вариантов — 12,8±1,6%.

Заключение: Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования системы организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями: необходимо внедрять пациент-ориентированные подходы и совершенствовать маршрутизацию пациентов с целью создания пациент-центристской системы организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями.

АЛГОРИТМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ НАПРАВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТА НА КОНСУЛЬТАЦИЮ К ВРАЧУ-ДЕТСКОМУ ОНКОЛОГУ: РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ

М. Ю. Рыков

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва; Первый ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Эл. почта: wordex2006@rambler.ru

Цель: Оценка результатов внедрения «Алгоритма определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу-детскому онкологу».

Материалы и методы: С целью выявления онкологических заболеваний у детей на ранних стадиях разработан «Алгоритм определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу-детскому онкологу», который представляет собой анкету из 20 вопросов, ответив на которые с помощью однозначных ответов (да/нет), врач-участковый педиатр может принять решение о дальнейшей тактике обследования и лечения пациента. С целью оценки результатов внедрения «Алгоритма определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу-детскому онкологу» разработана «Анкета опроса врача-участкового педиатра для оценки результативности внедрения Алгоритма определения целесообразности

направления пациента на консультацию к врачу-детскому онкологу», которая состояла из 10 вопросов.

Результаты: В медико-социальном исследовании приняли участие 427 врачей-участковых педиатров, с учетом стратификации по федеральным округам Российской Федерации: из ЦФО — 101 (23,6%) респондент, из СЗФО — 40 (9,2%), из ЮФО — 47 (10,9%), из СКФО — 32 (7,7%), из ПФО — 92 (21,4%), из УФО — 32 (7,7%), из СФО — 55 (12,9%), из ДВФО — 28 (6,6%). После внедрения «Алгоритма» в клиническую практику число пациентов, направляемых на консультацию к врачу-детскому онкологу, увеличилось, что отметили 61,9 ± 2,4% респондентов. При этом используют «Алгоритм» 11,3 ± 1,5% респондентов, используют иногда — 12,6 ± 1,6%, используют при подозрении на онкологическое заболевание — 21,9 ± 2,0%. Среди тех, кто не применяет «Алгоритм» в клинической практике, 78,1 ± 2,0% указали, что ранее они его не получали.

Заключение: Проведенный опрос показал целесообразность внедрения в клиническую практику «Алгоритма» определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу-детскому онкологу».

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ВНЕДРЕНИЯ ЭЛЕКТРОННОЙ БАЗЫ ДАННЫХ ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МНЕНИЙ ВРАЧЕЙ-ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ

М. Ю. Рыков

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва; Первый ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Эл. почта: wordex2006@rambler.ru

Цель: Изучить мнения врачей-детских онкологов по проблемам учета детей с онкологическими заболеваниями.

Материалы и методы: С целью оценки результатов внедрения электронной базы данных детей с онкологическими заболеваниями разработана «Анкета опроса врача-детского онколога для оценки результативности внедрения электронной базы данных», которая содержала 15 вопросов, респондентам предлагалось выбрать один или несколько вариантов ответа для каждого из них или вписать свой вариант ответа. Для объективности анкеты заполнялись респондентами анонимно.

Результаты: В социологическом исследовании приняли участие 187 врачей-детских онкологов, с учетом стратификации по численности врачей-детских онкологов в 2018 г. в федеральных округах Российской Федерации: из ЦФО — 70 (37,6%) респондентов, СЗФО — 23 (12%), ЮФО — 22 (11,7%), СКФО — 6 (3%), ПФО — 20 (10,7%), УФО — 18 (9,7%), СФО — 19 (10,3%), ДВФО — 9 (5%). Большинство респондентов (71,3 ± 3,3%) отметили, что в настоящее время в Российской Федерации регистр детей с онкологическими заболеваниями отсутствует, 15,4 ± 2,6%

отметили региональный регистр, 9,1 ± 2,1% — независимый в отдельных медицинских организациях, 1,7 ± 0,9% — единый регистр для Российской Федерации и 2,5 ± 1,1% не знают об этом. Среди респондентов 81,9 ± 2,8% отметили, что электронная база данных является эффективным инструментом учета детей с онкологическими заболеваниями, при этом в качестве преимуществ 15,1 ± 2,6% отметили повышение достоверности статистических данных, 9,2 ± 2,1% — сокращение времени на поиск информации о пациенте, 4,4 ± 1,5% — оптимизацию рабочего времени, 71,3 ± 3,3% — сочетание перечисленных вариантов. Основные функции электронной базы данных известны 27 ± 3,2% респондентов, затруднились ответить 11,7 ± 2,4%.

Заключение: Проведенное медико-социальное исследование показало целесообразность внедрения электронной базы данных детей с онкологическими заболеваниями в клиническую практику врачей-детских онкологов.

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВРАЧАМИ-ДЕТСКИМИ ОНКОЛОГАМИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

М. Ю. Рыков

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва; Первый ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Эл. почта: wordex2006@rambler.ru

Цель: Оценить обеспеченности врачами-детскими онкологами детского населения в субъектах Российской Федерации.

Материалы и методы: Проанализированы данные Федеральной службы государственной статистики за 2014–2018 гг.: число врачей-детских онкологов и обеспеченность детского населения данными специалистами в субъектах Российской Федерации.

Результаты: В 2018 г. в Российской Федерации общее число врачей-детских онкологов составило 300 человек, что соответствует 0,1 на 10 тыс. По сравнению с 2014 г. отмечается увеличение данного показателя на 75 (33,3%) специалистов. Наибольшее число врачей зарегистрировано в ЦФО — 113 (37,6%; 0,16 на 10 тыс.), наименьшее — в СКФО — 9 (3%; 0,03 на 10 тыс.). В ПФО — 32 (10,6%; 0,05 на 10 тыс.), в СЗФО — 36 (12%; 0,14 на 10 тыс.), в УФО — 29 (9,6%; 0,11 на 10 тыс.), в СФО — 31 (10,3%; 0,07 на 10 тыс.), в ЮФО — 35 (11,6%; 0,11 на 10 тыс.) и в ДВФО — 15 (5%; 0,11 на 10 тыс.) детских онкологов. При этом по сравнению с 2014 г. отмечается увеличение числа врачей: в ЦФО — на 35 (44,9%) человек, в СЗФО — на 13 (56,5%), в ЮФО — на 9 (34,6%), в СКФО — на 1 (12,5%), в ПФО — на 2 (6,6%), в УФО — на 2 (7,4%), в СФО — на 11 (55%), в ДВФО — на 2 (15,4%). В ЦФО наибольшее число врачей — в Москве (81 чел.; 71,7%; 0,4 на 10 тыс.), в СЗФО — в Санкт-Петербурге (30 чел.; 83,3%; 0,4 на 10 тыс.), в ЮФО — в Астраханской области (16 чел.; 45,7%; 0,14 на 10 тыс.), в СКФО — в Республике Дагестан

Эпидемиология

и Ставропольском крае (по 3 чел.; 33,3%; 0,03 и 0,05 на 10 тыс. соответственно), в ПФО — в Нижегородской области (8 чел.; 25%; 0,13 на 10 тыс.), в УФО — в Свердловской области (14 чел.; 48,3%; 0,16 на 10 тыс.), в СФО — в Иркутской области (5 чел.; 16,1%; 0,09 на 10 тыс.), в ДВФО — в Приморском и Хабаровском краях (по 5 чел.; 33,3%; 0,13 и 0,19 на 10 тыс. соответственно). В 17 (20%) субъектах работает лишь по 1 специалисту. В 28 (32,9%) субъектах детские онкологи отсутствуют.

Заключение: Несмотря на увеличение числа врачей-детских онкологов, в Российской Федерации сохраняется дефицит данных специалистов.

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ДИНАМИКЕ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И ДОСТОВЕРНОСТИ УЧЕТА БОЛЬНЫХ

В. М. Мерабишвили

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Эл. почта: bogdanova.k@mail.ru

Введение: Показатели смертности и заболеваемости населения от ЗНО являются важнейшими для анализа онкологической ситуации на территориальном уровне. Их отношение характеризует качество учета первичных больных, что определяется расчетами индекса достоверности учета (ИДУ), в первую очередь, показателя, не допускающего превышение числа умерших над заболевшими.

Цель: Установить закономерности динамики показателей смертности населения России и динамику показателя достоверности учета.

Материалы и методы: Материалом для исследования явились формы государственной отчетности о заболеваемости населения России ЗНО ф.№ 7, данные государственной отчетности о смертности населения России от ЗНО и собственные данные с 1960 по 2017 гг.

Результаты: Наряду с анализом динамики смертности и ИДУ по всем ЗНО локализации опухолей распределены нами на 3 подгруппы: локализации опухолей с высоким, средним и низким уровнями летальности. Для локализации с высоким уровнем летальности (рак пищевода, желудка, легкого и др.) на многих административных территориях смертность превышает заболеваемость. Для локализаций ЗНО со средним и низким уровнями летальности предложена методология объективной оценки ее состояния — использование динамических рядов. Выявлена положительная тенденция практически по всем группам ЗНО. Расчет динамических показателей смертности населения от ЗНО следует осуществлять только на стандартизованных показателях.

Заключение: Важно отметить, что для большинства ЗНО выявляется устойчивое снижение стандартизованных

показателей смертности и ИДУ. Нами установлено, что с 1960 по 2017 годы удельный вес лиц пенсионного возраста в России возрос более чем в 2 раза: с 11,8% до 25,0%, т.е. в тех возрастах, где фиксируются максимальные уровни заболеваемости и смертности населения от ЗНО. Использование БД ПРР СЗФО РФ свидетельствует об улучшении большинства критериев, характеризующих состояние онкологической службы.

СОСТОЯНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПРИКРЕПЛЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ НА КРАСНОЯРСКОЙ ЖЕЛЕЗНОЙ ДОРОГЕ В 2018 ГОДУ

О. В. Урста¹, С. В. Пательницкий¹, А. А. Урста², К. А. Мухлыгина¹, А. К. Кириченко¹, М. М. Казаков¹, Л. А. Пугачева¹

Место работы: 1. Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина», Красноярск; 2. ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

Эл. почта: ursta74@gmail.com

Цель: оценить заболеваемость злокачественными новообразованиями прикрепленного населения на Красноярской железной дороге в 2018 году.

Материалы и методы: показаны материалы за 2018 год ежегодной пояснительной записки по направлению «Онкология» дирекции здравоохранения на Красноярской железной дороге, филиала ОАО «РЖД». Результаты. Количество прикрепленного населения в 2018 году увеличилось на тысячу человек. В 2018 году снизилась первичная заболеваемость ЗНО в сравнении с 2017 годом с соответствующим снижением на 100 тыс. населения. Изменилась структура заболеваемости. На первом месте предстательная железа (17,55%), далее молочная железа (11,7%) и рак легкого (10,4%). Контингент пациентов стареет, наибольшее количество больных в группах 65–69 лет (16,9%) и 60–64 года (16,9%). В сравнении с 2017 годом вырос процент начальной, первой стадии заболевания с 22,56% до 35,5%, снизился процент IV стадии. Количество больных без стадии невелико (двое пациентов). Это говорит о постоянной работе специалистов различных уровней на Красноярской железной дороге над онкологической настороженностью. Удельный вес пролеченных больных вырос втрое. Цифры говорят о возросшем объеме онкологической помощи. В структуре методов лечения превалирует хирургическое, что связано с характером основного процесса. Далее предпочтение отдается лекарственному и комбинированному (комплексному) лечению. Это объясняется реализацией современных протоколов в лечении пациентов со ЗНО и расширением арсенала химиофармпрепаратов. Показатели пятилетней выживаемости остались на прежнем уровне. Это связано со стаби-

лизацией количества, наблюдаемого диспансерного контингента. Превалируют по нисходящей: молочная железа, рак тела матки и злокачественные новообразования кожи. По прежнему остается высоким процент морфологического подтверждения диагноза. Растет число умерших больных до 47 человек (в 2017 году — 26), выросла смертность на 100000 тыс. населения вдвое до 64,48. Показатели смертности на 1000 прикрепленного населения так же выросли в два раза. Вырос уровень одногодичной летальности до 19,2% в сравнении с 2017 годом (11,16%). Факты тревожные и требуют обсуждения со специалистами-онкологами краевого онкологического диспансера.

Заключение: Таким образом, необходимо усилить контроль за пациентами старших возрастных групп, продолжить повышение квалификации и дополнительную подготовку кадров онкологической направленности, продолжать развивать профилактические направления: обучение медицинских работников по онкологической настороженности; проведение мероприятий по выявлению групп риска онкозаболеваний, повысить уровень компетенций фельдшеров и акушерок, разработать концепцию развития центра амбулаторной онкологической помощи на базе ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск», финансируемого из средств обязательного медицинского страхования.

НЕКОТОРЫЕ АНАЛИТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ГЕПАТОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Т. С. Новикова^{1,2}, А. С. Доможирова³, И. А. Аксенова^{1,2}

Место работы: 1. ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск; 2. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск; 3. ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва

Эл. почта: novikovats@chelonco.ru

Цель: Проанализировать многолетнюю динамику показателей заболеваемости, смертности, достоверности учета и выживаемости больных ЗНО гепатопанкреатодуоденальной зоны (ЗНО ГПДЗ) в Челябинской области.

Материалы и методы: По данным государственной статистической отчетности рассчитаны основные показатели состояния онкологической помощи больным с ЗНО ГПДЗ в Челябинской области. В базе данных Популяционного ракового регистра (ПРР) региона сформирована группа больных ЗНО ГПДЗ (7984 пациент, анализируемый период 2007–2017 годы, коды по МКБ-10 C22-C25). В автоматизированном режиме рассчитаны кумулятивные показатели скорректированной выживаемости, учитывающие случаи

смерти онкологических больных от основного заболевания, динамическим (актуриальным) методом (программа «Расчет показателей выживаемости», ООО «Новел СПб», г. Санкт-Петербург).

Результаты: За 2007–2017 годы увеличился интенсивный показатель заболеваемости ЗНО печени и внутривнутрипеченочных желчных протоков на 80,9% и ЗНО поджелудочной железы — на 55,2%. Показатель заболеваемости ЗНО желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков остался стабильным и в 2017 году составил 2,7 на 100 тыс. населения. В 10-летней динамике возрос интенсивный показатель смертности от ЗНО печени и внутривнутрипеченочных желчных протоков на 32,3% и ЗНО поджелудочной железы — на 21,0%. Показатель заболеваемости ЗНО желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков снизился на 12,9%. Индекс достоверности учета (отношение числа умерших от ЗНО к заболевшим) ЗНО печени и внутривнутрипеченочных желчных протоков составил 1,07–1,63, ЗНО желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков — 1,01–1,53, ЗНО поджелудочной железы — 0,88–1,13. По данным ПРР Челябинской области за 10 лет удельный вес посмертно учтенных случаев ЗНО печени и внутривнутрипеченочных желчных протоков увеличился на 51,1%, ЗНО желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков — на 22,2%, ЗНО поджелудочной железы — на 24,8%. Кумулятивный показатель 5-летней скорректированной выживаемости больных ЗНО печени и внутривнутрипеченочных желчных протоков за 2007–2017 годы снизился на 2,4%, ЗНО желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков — на 1,7%. Кумулятивный показатель 5-летней скорректированной выживаемости больных ЗНО поджелудочной железы увеличился на 1,6%, но динамика его крайне нестабильна.

Заключение: Оценка многолетней динамики аналитических показателей состояния онкологической помощи больным с ЗНО ГПДЗ в Челябинской области неудовлетворительна. Имеет место недоучет первичных больных и низкое качество прижизненной диагностики этой группы заболеваний. Возможное решение проблемы — организация контроля за работой кабинетов ультразвуковой диагностики медицинских организаций.

■ Другое

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ПУРИНОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИЕМЕ МЕТФОРМИНА

О. П. Шатова¹, Е. Ф. Комарова¹, Р. В. Ищенко², Е. Ю. Комарова³

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва; 2. ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и ме-

Другое

дицинских технологий ФМБА России», Москва; 3. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Эл. почта: katitako@gmail.com

Цель: Изучить показатели катаболизма пуриновых нуклеотидов в опухолевых тканях рака молочной железы на фоне приёма метаболической терапии метформинном.

Материалы и методы: В гомогенатах опухолей, взятых во время оперативного вмешательства по поводу рака молочной железы (РМЖ) T2-4N1M0 (n=30, возраст 46–76 лет) оценивали концентрации аденозина, инозина, гипоксантина и активности аденозиндезаминазы (АДА) методом обратного-фазовой ВЭЖХ (Konikrom Plus, «Konik Group», Испания) на приборе с PDA-детектором. Пациентки основной группы (n=15) дополнительно в течение 3 месяцев до оперативного лечения к стандартной терапии получали метформин в дозе 1000 мг в день. Контрольная группа пациенток (n=15) получала комплексную терапию в соответствии со стандартными протоколами без дополнения. В качестве группы сравнения исследовали ткани молочной железы, взятых во время пластических операций здоровой молочной железы (n=10).

Результаты: В опухолевых тканях РМЖ основной группы пациентов активность АДА возрастала до $12,1 \pm 2,49$ нмоль/мин \times мг белка, превышая соответствующий показатель у пациенток контрольной группы — $4,77 \pm 0,94$ нмоль/мин \times мг белка ($p < 0,001$). Показатели концентрации аденозина во всех изученных гомогенатах рака молочной железы были значительно выше, чем в здоровых тканях ($0,0005$ – $0,001$ мкмоль/г ткани) ($p < 0,001$). Однако, содержание аденозина значимо не отличалось у больных сравниваемых групп: у пациенток, принимавших метформин — $0,226 \pm 0,148$ мкмоль/г ткани против $0,186 \pm 0,056$ мкмоль/г ткани у больных контрольной группы ($p = 0,401$). У пациенток, принимавших метформин, средний уровень инозина в опухолях составлял $0,121 \pm 0,041$ мкмоль/г ткани, что значительно превышало соответствующий показатель в контрольной группе — $0,042 \pm 0,015$ мкмоль/г ткани ($p < 0,001$). На фоне терапии метформинном существенно (в 3,5 раза) возрастало и содержание гипоксантина. Среднее значение уровня гипоксантина в основной группе пациенток составило $2,45 \pm 0,43$ мкмоль/г ткани, тогда как в контрольной группе — всего $0,711 \pm 0,269$ мкмоль/г ткани ($p < 0,001$). В отличие от полученных данных по инозину, содержание которого в злокачественных опухолях оказалось ниже нормальных значений, концентрация гипоксантина даже в контрольной группе значительно превышала показатели, характерные тканям здоровой молочной железы ($0,170$ – $0,300$ мкмоль/г ткани). Различия между сравниваемыми группами достоверны во всех случаях при $p < 0,001$.

Заключение: Обнаруженное под влиянием дополнения комплексной терапии РМЖ метформинном статистически значимое повышение в опухоли активности АДА почти в три раза в сравнении с контрольной группой не изменяет содержания её субстрата — аденозина, что может говорить о детерминированном содержании последнего

в опухолевой ткани. Прирост в опухолевом узле РМЖ двух промежуточных продуктов, последовательно образующихся в одном метаболическом пути — инозина и гипоксантина — возможно связан с ингибированием метформинном ксантиноксидазы, однако это предположение требует дальнейших исследований.

ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПОЧКИ НА ОПУХОЛЕВУЮ И СИСТЕМНУЮ ЭКСПРЕССИЮ КОМПОНЕНТОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ

Р. А. Осокин¹, О. И. Кит², Е. Ф. Комарова³, И. А. Абоян², А. Ю. Максимов², Е. Ю. Комарова¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону; 2. ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; 3. ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва
Эл. почта: katitako@gmail.com

Цель: Исследовать состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в опухолевой ткани и сыворотке крови у больных локализованным раком почки на фоне артериальной гипертензии.

Материалы и методы: В исследование были включены больные локализованным раком почки T1N0M0 (ЛРП), возрастом от 35 до 65 лет, которые были разделены на группы: больные ЛРП и эссенциальной артериальной гипертензией I–II степени (АГ) без специального лечения АГ (n = 40; ЛРП АГ) и больные ЛРП без нарушения артериального давления (n=35, ЛРП). Образцы опухолевой ткани и визуально интактной ткани (ткань выше линии резекции) забирали при проведении пациентам робот-ассистированной резекции почки. Забор крови из периферической вены у всех обследуемых производили в состоянии покоя за 1 сутки до оперативного вмешательства. Уровень ангиотензина I (АТ1), ангиотензина II (АТII), ангиотензинпревращающего фермента 1 и 2 типа (АПФ и АПФ2) определяли методом ИФА. Нормативные значения исследованных показателей периферической крови выявляли у практически здоровых лиц аналогичного возраста (здоровые доноры, n=35).

Результаты: В опухолевой ткани больных без артериальной гипертензии средний уровень содержания АТ1 и АТII превышал показатели визуально интактной ткани в 1,4 и 1,9 раза соответственно (во всех случаях $p < 0,01$). Концентрация АПФ в ткани опухоли этой группы также превышала показатели в визуально интактной ткани в 2,7 раза ($p < 0,01$). Уровень АПФ2 в ткани опухоли почки был повышен по сравнению с гистологически неизменной тканью в 1,4 раза и соотношение АПФ/АПФ2 указывало на преобладание уровня АПФ в опухолевой ткани. Аналогичное увеличение тканевого уровня АТ1, АТII и АПФ2 бы

выявлено в опухоли больных ЛРП АГ: 1,6; 2,2 и 1,8 раза соответственно (во всех случаях $p < 0,01$ относительно показателей в визуально интактной ткани). Содержание АПФ в опухолевом узле статистически значимо не отличалось от визуально интактной ткани. Однако, при сравнительном анализе показателей во всех образцах при ЛРП у нормотензивных и гипертензивных больных был показан достоверно более высокий исходный уровень показателей РААС у больных ЛРП на фоне АГ. В группе ЛРП АГ коэффициент АПФ/АПФ2 в визуально интактной ткани выше, чем в опухоли в 1,7 раз ($p < 0,05$). Однако, при сравнительном анализе показателей во всех образцах опухолевой и визуально интактной ткани при ЛРП у нормотензивных и гипертензивных больных показан достоверно более высокий исходный уровень у больных ЛРП на фоне АГ. Исходный уровень изученных показателей РААС в сыворотке крови больных группы ЛРП АГ был повышен по сравнению с аналогичными у здоровых доноров. Так, содержание АТ1 и АТII было увеличено в 2,2 и 2,6 раз соответственно (во всех случаях $p < 0,01$). Содержание АПФ и АПФ2 также превышают нормальные показатели (в среднем в 2,4 раза), однако коэффициент их соотношения указывает на превалирование синтеза АПФ. В случае нормотензивных больных РП был обнаружен повышенный уровень компонентов РААС АТ1, АТII АПФ и АПФ2 в 1,4; 1,6; 1,8 и 1,4 раза соответственно по сравнению с показателями у здоровых доноров (во всех случаях $p < 0,01$). Сравнительный анализ показателей РААС в сыворотке крови между исследуемыми группами обнаружил более высокий исходный их уровень у больных ЛРП АГ.

Заключение: Обнаружен повышенный уровень компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных локализованным раком почки как на тканевом, так и на системном уровне. Показано, что наличие артериальной гипертензии у больных раком почки сопряжено в более высоким исходным уровнем компонентов РААС в опухоли и сыворотке крови в сравнении с пациентами без гипертензии. Выявленный различный уровень компонентов РААС в сыворотке крови больных раком почки без артериальной гипертензии по сравнению со здоровыми донорами при дальнейших исследованиях может способствовать разработке способов прогноза развития злокачественного процесса при данной нозологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА

*О. И. Кит, Л. Ю. Владимирова, Е. Н. Колесников, А. Э. Сто-
рожакова, А. В. Снежко, М. Н. Черняк, Т. А. Снежко,
Н. Ю. Саманева, Е. А. Калабанова*

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону
Эл. почта: tatyana_snezhko@mail.ru

Цель: Оценить возможности лечения с использованием мультидисциплинарного подхода и его эффективность у больных с гепатоцеллюлярной карциномой на материале ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ клинических данных 124 больных первичным раком печени, обратившихся в Ростовский научно-исследовательский онкологический институт. Морфологическая верификация выполнялась трепанбиопсией печени под УЗ-контролем или после хирургической резекции. У 40 пациентов для уточнения диагноза выполнялось ИГХ-исследование. Заболевание выявлялось на поздних стадиях (III–IV) у 79,8% больных (99 человек), 79 больных (64%) — мужчины, 45 больных (36%) — женщины. Средний возраст больных составил 61,4 года, причем моложе 70 лет — 98 больных (79%). Антитела к вирусному гепатиту В выявлялись у 18 больных (14,5%), к вирусному гепатиту С — у 35 больных (28,2%). Цирроз печени отмечался в 38 случаях (30,6%), класса А по классификации Чайлд-Пью — в 20 случаях (16,1%). В ФГБУ РНИОИ МЗ РФ внедрен в клиническую практику мультидисциплинарный подход к определению тактик лечения больных с гепатоцеллюлярным раком. Принятие решения осуществляется на основе тесного сотрудничества следующих специалистов: абдоминальный хирург, интервенционный радиолог, гепатолог и химиотерапевт. Применение специальных методов лечения было возможно у 67 больных (54%). Из 32 больных, которые при стадировании по BCLC (Барселонская система стадирования) были отнесены к ранней (А), либо промежуточной стадии (В) выполнялось оперативное лечение, либо проводилась химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА) липиодолом или микросферами с использованием различных цитостатиков (18 и 14 пациентов соответственно). В 35 случаях распространенной стадии С проводилась системная терапия с использованием различных цитостатиков (гемицитабин, оксалиплатин, доксорубицин) либо таргетного препарата сорафениб. Эффективность терапии оценивалась по критериям mRECIST.

Результаты: Лучшие результаты медианы общей выживаемости (ОВ) — до 21 месяца, отмечены в группе пациентов ($n=18$), которым выполнялись хирургические вмешательства резекционного объема (гемигепатэктомии, сегментэктомии или атипичные резекции печени). В этой группе у двух больных после операции был использован

Другое

сорафениб. При выполнении ХЭПА медиана ОВ составила 14,2 мес. У 6 больных ХЭПА выполнялась 2 и более раз. Из 14 больных, которым проводилась ХЭПА, в 8 случаях был назначен сорафениб, и медиана ОВ в этой группе составила 16,3 мес. Эффективность проведения химиотерапии у 15 больных отнесенных к стадии С по BCLC была низкой. Наиболее часто использовалась схема GemOx (гемцитабин, оксалиплатин) или монотерапия гемцитабином. Медиана ОВ в группе пациентов, получавших только химиотерапию, составила 4,8 месяцев. Таргетная терапия препаратом сорафениб проведена у 20 больных. У 4 больных терапия была начата в редуцированной дозе (400 мг/сутки), остальные получали препарат в стандартной дозировке (800 мг/сутки). Наиболее частыми побочными эффектами являлись: кожная токсичность 1–2 степени, в том числе ладонно-подошвенный синдром, тромбоцитопения (1–3 степени), общая слабость, тошнота. У 3 больных вышеуказанные побочные явления привели к временному снижению дозы препарата, у 1 больного — к его отмене. У 16 больных после 3 месяцев приема препарата была достигнута стабилизация заболевания по критериям mRECIST, у 1 больного — частичный ответ, у 3 — прогрессирование заболевания. Медиана ОВ составила 9,1 мес., выживаемость без прогрессирования среди пациентов, получавших сорафениб, составила 5,4 мес.

Заключение: Использование в клинической практике мультидисциплинарного подхода позволяет выбрать оптимальный вариант лечения гепатоцеллюлярного рака и способствует улучшению показателей общей выживаемости. Сочетание локальных методов лечения (хирургическое лечение, ХЭПА) с эффективной лекарственной терапией является наиболее оптимальным подходом к лечению больных с распространенными стадиями ГЦК.

ДЕФЕКТЫ КАЧЕСТВА ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В СИСТЕМЕ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ В РАМКАХ ИСПОЛНЕНИЯ ФЕДЕРАЛЬНОГО ПРОЕКТА «БОРЬБА С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ»

А. А. Старченко, О. В. Тарасова, С. А. Перегудин

Место работы: ООО «Капитал МС», Москва

Эл. почта: alstar3@mail.ru

Цель: Во исполнение требований Методических рекомендаций по организации и проведению контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи, оказанной пациентам с подозрением на онкологическое заболевание и/или с установленным диагнозом онкологического заболевания ФОМС от 31.08.2018 г. определить нарушения в оказании онкологической помощи, требующие незамедлительного принятия ряда управленческих решений на уже имеющей правовой базе.

Материалы и методы: Экспертиза качества медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования.

Результаты: В большинстве медицинских карт стационарного больного круглосуточного и дневного стационара выявлено одновременно 4–6 дефектов медицинской помощи. Разделом «VII. Выявляемые дефекты оказания медицинской помощи онкологическим больным» Методических рекомендаций по организации и проведению контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи, оказанной пациентам с подозрением на онкологическое заболевание и/или с установленным диагнозом онкологического заболевания» ФОМС (2018 г.), определены нарушения в соответствии с приложением 8 к приказу ФОМС от 01.12.2010 г. № 230 «Об утверждении порядка организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию» (далее Порядок контроля) и выявляемые дефекты оказания медицинской помощи, определившие применение финансовых (удержания) и штрафных санкций: 1) код дефекта «3.2.1.: — отсутствие расчета разовой дозы химиотерапевтического препарата, обоснования режима химиотерапии, способа и кратности введения лекарственного препарата, длительности курса и обоснования назначения конкретного лекарственного средства или их комбинаций, предусмотренных клиническими рекомендациями; — отсутствие рекомендаций о конкретной дате явки для последующего курса химиотерапии, рекомендаций проведения контрольных лабораторных и инструментальных исследований и сроках их проведения; 2) код дефекта «3.2.3.: — введение химиопрепарата в дозе, не соответствующей расчету по площади поверхности тела или массе тела пациента, предусмотренному действующими клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России; — необоснованные объективными причинами нарушения дозо-интервальных требований Клинических рекомендаций; — отсутствие полнообъемной и своевременной поддерживающей терапии и терапии, направленной на профилактику осложнений химиотерапии; — невыполнение требований своевременности начала, окончания и возобновления очередного цикла введения химиопрепаратов (гормонотерапии, таргетной терапии) или лучевой терапии, предусмотренных Клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России; — несоблюдение сроков лечения курсами химиотерапии; — отсутствие данных о коррекции сопутствующих заболеваний; — невыполнение показанных контрольных лабораторных и инструментальных исследований; — невыполнение в необходимых случаях злокачественных новообразований молекулярно-генетических исследований мутаций генов, результаты которых являются показанием для назначения таргетной терапии, создающее риск прогрессирования злокачественных новообразований; — невыполнение молекулярно-генетических исследований мутаций генов, результат которых может быть противопоказанием для

выполнения органосохраняющих хирургических операций, создающее риск прогрессирования злокачественных новообразований; — отсутствие обоснований отказа от назначения схем химио- и таргетной терапии на основе прогноза показателей выживаемости без прогрессирования, безрецидивной и общей выживаемости и эффективности терапии, создающее риск прогрессирования злокачественных новообразований. 3) код дефекта «4.2.: — отсутствие полного протокола консилиума; — отсутствие полных протоколов гистологического и иммуногистохимического исследований; — отсутствие иных исследований или их интерпретаций; 4) код дефекта «4.3.: — отсутствие в первичной медицинской документации информированного добровольного согласия пациента на определенное (химиотерапевтическое, хирургическое и т.д.) медицинское вмешательство (информация о целях, методах оказания медицинской помощи, связанном с ними риске, возможных вариантах медицинского вмешательства, о его последствиях, а также о предполагаемых результатах оказания медицинской помощи) и на отказ от медицинского вмешательства в соответствии со статьей 20 Федерального закона № 323-ФЗ. В большинстве медицинских карт стационарного больного круглосуточного и дневного стационара выявлено одновременно 4–6 дефектов медицинской помощи. Обращает особое внимание невыполнение в необходимых случаях злокачественных новообразований молекулярно-генетических исследований мутаций генов, результаты которых являются показанием для назначения таргетной терапии, создающее риск прогрессирования злокачественных новообразований отказом от назначения современной таргетной терапии в отсутствии результатов генетических исследований мутаций генов. Включение в раздел «Иная диагностика» Клинических рекомендаций АОР 2018 г. «Меланома», «Рак легкого», «Рак ободочной кишки», «Рак прямой кишки», выполнение молекулярно-генетических исследований наличия мутаций генов BRAF, c-Kit, EGFR, RAS, KRAS, NRAS, транслокации ALK, ROS1 дает право пациентам с метастатическими формами на бесплатный доступ как к данным исследованиям, так и, на основании их результатов, к самой таргетной терапии, включенной в оплату в системе ОМС и направленной на снижение темпов опухолевой прогрессии, улучшение качества и продолжительности жизни. Так например, при раке молочной железы и яичников: наличие клинически значимых мутаций BRCA1/2 позволяет определить пациенток, у которых наиболее эффективна терапия PARP-ингибиторами — Олапариб — Дневной стационар — 9 уровень КСГ — Коэффициент затратоемкости — 20,01.

Заключение: Обращает особое внимание невыполнение в необходимых случаях злокачественных новообразований молекулярно-генетических исследований мутаций генов, результаты которых являются показанием для назначения таргетной терапии, создающее риск прогрессирования злокачественных новообразований отказом от назначения современной таргетной терапии в отсутствии результатов генетических исследований мутаций генов.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕМОКУЛЬТТЕСТА HEXAGON OBTI И МОЛЕКУЛЯРНОГО МАРКЕРА TIMP-1 В ДИАГНОСТИКЕ И СКРИНИНГЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

М. А. Старостина¹, Э. А. Афанасьева², Р. А. Старостин³

Место работы: 1. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ, Казань; 2. КГМА — филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Казань; 3. ФГБОУ ВО «КГМУ» Минздрава России, Казань

Эл. почта: mister.aydarovi4@bk.ru

Цель: Оценить информативность комбинированного применения неинвазивных тестов — гемокультеста Hexagon OBTi и молекулярного теста TIMP-1 в диагностике и скрининге колоректального рака (КРР).

Материалы исследования: Образцы кала 63 больных КРР, 1071 человека, подвергнутых скринингу, и 20 здоровых доноров. Определяли чувствительность, специфичность, точность используемых тестов и их комбинации. Скрытую кровь в кале определяли с помощью экспресс-анализа кала на скрытую кровь Hexagon OBTi (HUMAN, Германия). Результат считался положительным при проявлении двух полосок. Исследование уровня TIMP-1 в копрофильтрах проводилось с использованием наборов для твердофазного иммуноферментного анализа — ИФА (Human TIMP-1 Quantikine ELISA Kit R & D Systems, USA) согласно инструкции по применению, с нашей модификацией. Статистический анализ был проведен с использованием программы BIOSTATISTICA.

Результаты: В группе больных КРР Hexagon OBTi был положительным у 54 больных (85,7%), отрицательным у 9 человек. Уровень TIMP-1 в копрофильтрах больных КРР был выше по сравнению с таковым в группе здоровых. Чувствительность, специфичность, точность Hexagon OBTi и TIMP-1 в диагностике КРР составили 86,2%, 93,8%, 87,7% и 76,2%, 95%, 80,7% соответственно. В ходе скрининга Hexagon OBTi был положительным во всех трех случаях выявленного рака прямой кишки, т.е. чувствительность — 100%. Тест был ложно отрицательным при раке ободочной кишки, т.е. чувствительность при КРР — 75%. Ложно положительным гемокультест был у 22 (2,05%) человек: у 17 человек с геморроем, у 1 — с ворсинчатым полипом прямой кишки и у 4 здоровых лиц. Информативность теста Hexagon OBTi при скрининге: чувствительность — 75%, специфичность — 97,9%, точность — 98,2%.

Материал исследования TIMP-1 при скрининге: образцы кала 73 обследуемых. Максимальный уровень TIMP-1 выявлен при раке прямой кишки и тубулярной аденоме. Уровень достоверно отличается от уровня TIMP-1 при других заболеваниях толстой кишки и от уровня TIMP-1 в группе здоровых ($p < 0,05$). Информативность TIMP-1 при скрининге: чувствительность — 100%, специфичность — 70,83%, точность — 76%. Информативность комплексного применения Hexagon OBTi и TIMP-1 при скрининге КРР была следующей: чувствительность — 100%, специфичность — 97,3%, точность — 97,3%. Оценить информативность комбинирован-

Другое

ного применения неинвазивных тестов — гемокульттестов Hexagon OBTI и молекулярного теста TIMP-1 в диагностике и скрининге колоректального рака (КРР).

Материал исследования: образцы кала 63 больных КРР, 1071 человека, подвергнутых скринингу, и 20 здоровых доноров. Определяли чувствительность, специфичность, точность используемых тестов и их комбинации. Скрытую кровь в кале определяли с помощью экспресс-анализа кала на скрытую кровь Hexagon OBTI (HUMAN, Германия). Результат считался положительным при проявлении двух полосок. Исследование уровня TIMP-1 в копрофильтра-тах проводилось с использованием наборов для твердофазного иммуноферментного анализа — ИФА (Human TIMP-1 Quantikine ELISA Kit R & D Systems, USA) согласно инструкции по применению, с нашей модификацией. Статистический анализ был проведен с использованием программы BIOSTATISTICA. В группе больных КРР Hexagon OBTI был положительным у 54 больных (85,7%), отрицательным у 9 человек. Уровень TIMP-1 в копрофильтра-тах больных КРР был выше по сравнению с таковым в группе здоровых. Чувствительность, специфичность, точность Hexagon OBTI и TIMP-1 в диагностике КРР составили 86,2%, 93,8%, 87,7% и 76,2%, 95%, 80,7% соответственно. В ходе скрининга Hexagon OBTI был положительным во всех трех случаях выявленного рака прямой кишки, т.е. чувствительность — 100%. Тест был ложно отрицательным при раке ободочной кишки, т.е. чувствительность при КРР — 75%. Ложно положительным гемокульттест был у 22 (2,05%) человек: у 17 человек с геморроем, у 1 — с ворсинчатым полипом прямой кишки и у 4 здоровых лиц. Информативность теста Hexagon OBTI при скрининге: чувствительность — 75%, специфичность — 97,9%, точность — 98,2%.

Материал исследования TIMP-1 при скрининге: образцы кала 73 обследуемых. Максимальный уровень TIMP-1 выявлен при раке прямой кишки и тубулярной аденоме. Уровень достоверно отличается от уровня TIMP-1 при других заболеваниях толстой кишки и от уровня TIMP-1 в группе здоровых ($p < 0,05$). Информативность TIMP-1 при скрининге: чувствительность — 100%, специфичность — 70,83%, точность — 76%. Информативность комплексного применения Hexagon OBTI и TIMP-1 при скрининге КРР была следующей: чувствительность — 100%, специфичность — 97,3%, точность — 97,3%. Таким образом, информативность комплексного применения Hexagon OBTI и TIMP-1 оказалась выше информативности этих тестов в отдельности, что делает актуальным их применение в комбинации при скрининге КРР в качестве неинвазивных тестов.

Заключение: Таким образом, информативность комплексного применения Hexagon OBTI и TIMP-1 оказалась выше информативности этих тестов в отдельности, что делает актуальным их применение в комбинации при скрининге КРР в качестве неинвазивных тестов.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Т. А. Зыкова, Л. Ю. Владимирова, О. В. Кательницкая, А. А. Маслов, Е. А. Шевякова, И. Б. Лысенко, Н. А. Абрамова, А. Э. Сторожакова, И. Л. Попова, К. А. Новоселова, Н. М. Тихановская, А. А. Лянова, Л. А. Рядинская, А. В. Тишина, И. С. Тищенко, С. Н. Кабанов, Е. А. Калабанова

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

Эл. почта: tatiana2904@yandex.ru

Цель: Оценить распространенность полиморфных аллельных вариантов генов системы гемостаза у онкологических больных. **Материал и методы.** Обследовано 213 онкологических больных. В образцах геномной ДНК, полученной из периферической крови, исследовали восемь полиморфных локусов генов факторов свертывания крови: фактора II, F2, (G20210A, rs1799963), фактора V Лейден, F5 (G1691A, rs6025), фактора VII, F7 (G10976A, rs6046), фактора XIII, F13 (G226A, rs5985), фибриногена, FGB G (-455) A (rs1800790), тромбоцитарного рецептора к коллагену ITGA2-?2 интегрин (C807T, rs1126643), тромбоцитарного рецептора фибриногена ITGB3-b (T1565C, rs5918), ингибитора активатора плазминогена PAI-14G (-675) 5G, rs1799889). **Результаты.** Мутантные аллели полиморфных сайтов генов системы гемостаза в различных сочетаниях выявлены у 210 больных (98,6%). Частота носительства «аллелей риска» F2 (G20210A) составила 1,6%, F5 (G1691A) — 3,5%, F7 (G10976A) — 13,4%, F13 (G226A) — 28,2%, FGB G (-455) A — 24,9%, ITGA2-?2 (C807T) — 41,5%, ITGB3-b (T1565C) — 15,5%, PAI-14G (-675) 5G — 56,6%. Установлено статистически значимое превышение частоты распространенности у онкологических больных аллеля A в гене F5 ($p=0,0169$), аллеля A в гене F13 ($p=0,0007$), аллеля A в гене FGB ($p<0,0001$) и аллеля T в гене ITGA2 ($p=0,0201$) по сравнению с мировой популяцией (dbSNP NCBI (TOPMED)). В тех же локусах, за исключением ITGA2-?2 (C807T), установлены статистически значимые отличия частоты распространенности «аллелей риска» при различных локализациях онкологического процесса. Так, полиморфный вариант F5 (G1691A) чаще определялся у больных РЛ (8,3%) по сравнению с опухолями ЖКТ (1,4%, $p=0,03, ?2=4,85$); F7 (G10976A) гетерозигота чаще у больных РЛ (38,9%) по сравнению с лимфомами (6,7%, $p=0,03, ?2=4,63$); F13 (G226A) гомозигота по мутантному аллелю чаще у больных лимфомами (20,0%) по сравнению с РМЖ (2,7%, $p=0,03, ?2=6,94$; OR=0,11, 95% CI: 0,02–0,75); FGB G (-455) A гомозигота по мутантному аллелю чаще при опухолях ЖКТ (4,3%) по сравнению с РЛ (0,0%, $p=0,03, ?2=4,49$) и опухолями женской репродуктивной системы (0,0%, $p=0,03, ?2=4,81$). У 108 больных (50,7%) альтернативные аллели встречались в генах, затрагивающих все звенья системы гемостаза (плазменное, тромбоцитарное, фибринолитическое), а у 82 (38,5%) два звена в различных сочетаниях. **Заключение.** «Аллели риска» полиморфных локусов генов системы гемостаза выявлены

у 98,6%. У абсолютного большинства из них определена комбинация нескольких мутантных аллелей в различных звеньях системы свертывания крови, что вызывает потребность в изучении вопроса о целесообразности проведения антиагрегантной терапии, наряду с антикоагулянтной.

ОПЫТ ОБСЛЕДОВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У ЖЕНЩИН В РАМКАХ ПРОГРАММ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ РАКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛАССИФИКАЦИИ ACR BI-RADS

Авторы: Я. Л. Геращенко

Место работы: Международный медицинский центр «Согаз», Санкт-Петербург

Эл. почта: 9119736687@mail.ru

Цель: Представить данные об использовании международной системы BI-RADS в работе врача онколога-маммолога, отметить особенности применения данной методики при принятии решений на лечебно-диагностическом приеме.

Материалы и методы: ретроспективно проанализированы МК 213 пациенток за период с 03.2018 по 03.2019 гг. Количество женщин в группе А (до 50 лет) составило 152 человек. Количество женщин в группе В (старше 50 лет) составило 61 человек.

Методы обследования: анамнестический, осмотр, пальпация, ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез (МЖ), маммография (МГ), магнитно-резонансная томография (МРТ). Критерии оценки наличия или отсутствия патологии МЖ основывался на анализе жалоб, ультразвуковых (УЗ), МГ, МРТ и пальпаторных данных о толщине, плотности, размерах и соотношении тканей. Средний возраст всех обследованных женщин, включенных в исследование 43,6 года. Минимальный возраст составил 17 лет, максимальный 85 лет. Женщинам старше 35 лет выполняли МГ и УЗИ МЖ, младше 35 лет выполнялось УЗИ МЖ. По показаниям выполняли МРТ МЖ с внутривенным контрастированием. Все исследования МЖ у женщин с регулярным менструальным циклом проводили с 5 по 10 день цикла. Регистрация данных в электронной МК и анализ показателей проводились в Медицинской информационной системе «МЕДИАЛОГ», версия 2.5 (ООО «Пост Модерн Текнолоджи»). Статистические данные представлены в виде абсолютных цифр и среднего арифметического.

Результаты: Инструментальное обследование в объеме УЗИ МЖ выполнено 197 (92,5%) пациенткам. В группе А — 147 (96,7%). В группе В — 50 (81,9%). МГ МЖ выполнена 145 (68%) пациенткам. В группе А — 86 (56,6%). В группе В — 59 (96,7%). МРТ МЖ выполнена 9 (3,7%) пациенткам. В группе А — 7 (4,6%). В группе В — 2 (3,3%). МРТ МЖ назначалось пациенткам в заключениях МГ которых были выявлены изменения 0 и 3 категории, но по данным протокола УЗИ установлена 2 категория. У данных пациенток

МГ находки не подтверждались и не могли быть уточнены при УЗИ. Так же МРТ выполнена пациентке, у которой были установлены импланты и МГ не могла быть выполнена. В группе А, в оформленных по системе ACR BI-RADS протоколах УЗИ МЖ 1 категории — 15 (10,2%) женщин, 2 категории у 114 (77,5%), 3 категории — у 17 (11,6%) женщин. МГ 0 категории — у 18 (20,9%) женщин, 1 категории — у 3 (3,5%) женщин, 2 категории — у 51 (59,3%) женщин, 3 категории — у 9 (10,5%) женщин. МРТ МЖ 2 категории — у 4 (57,1%) 3 категории — у 3 (42,8%) обследованных данным методом женщин. По результатам обследования у 25 (16,4%) женщин патологии молочных желез не выявлено. В заключении МГ и УЗИ у них категория BI-RADS 1 и 2. Рекомендуемый тур повторного обследования 1 раз в 2 года. В группе В, в оформленных по системе ACR BI-RADS протоколах УЗИ МЖ 1 категории — 10 (20%) женщин, 2 категории — у 34 (68%), 3 категории — у 2 (4%) женщин, 5 категории — 1 (2%) женщины. МГ 0 категории — у 3 (5%) женщины, 1 категории — у 9 (15,2%) женщин, 2 категории — у 19 (32,2%) женщин, 3 категории — у 5 (8,5%) женщин, 5 категории — у 1 (1,7%) женщин. МРТ МЖ 2 категории — у 1 (50%) 3 категории — у 1 (50%) обследованных данным методом женщин. По результатам обследования у 23 (37,7%) женщин патологии молочных желез не выявлено. В заключении МГ и УЗИ у них категория BI-RADS 1 и 2. Рекомендуемый тур повторного обследования через 1 год. 1 пациентке с 5 категорией ACR BI-RADS выполнена трепан-биопсия образования МЖ под УЗ контролем — получена морфологическая верификация процесса, выявлена аденокарцинома. Пациентка направлена на оперативный этап лечения в специализированное онкологическое учреждение.

Заключение: Использование классификации ACR BI-RADS значительно улучшает взаимопонимание специалистов между собой, упрощает алгоритм принятия решений в пользу выполнения биопсии, или динамического контроля и лечения. Согласно алгоритму ACR BI-RADS установка и смена категории выявленных изменений ткани МЖ входит в компетенцию врача специалиста радиолога. При этом в Европе и США подразумевается обязательный вариант прочтения маммограмм двумя независимыми радиологами. Однако в России врачи рентгенологической службы не всегда работают в дублирующем составе и не всегда изменяют категорию в собственном протоколе, даже если имеют заключения других уточняющих исследований. Безусловно, система должна совершенствоваться и адаптироваться в российских условиях. Немаловажным было бы на основе данной классификации создать клиническую классификацию изменений ткани молочной железы BE-RADS (The Breast Examination Reporting and Data System), позволяющую врачу-клиницисту (маммологу, онкологу, гинекологу), на основании совокупности полученных клинических и инструментальных данных, устанавливать свою обобщенную категорию изменений ткани молочной железы. Соответственно, для каждой категории определялась бы лечебная и диагностическая тактика.

ГЕНДЕРНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДОКЛАДЧИКОВ И ЧЛЕНОВ ПРЕЗИДИУМА НА РОССИЙСКОМ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ КОНГРЕССЕ В 2014–2018 ГГ.

П. С. Шило¹, Е. А. Барон², В. В. Гуцин²

Место работы: 1. Клиника амбулаторной онкологии «Луч», Санкт-Петербург; 2. Клиника Мерси, Балтимор, США

Эл. почта: polinashilo0@gmail.com»

Введение: Международное онкологическое сообщество рассматривает гендерное неравенство как препятствие здоровой конкуренции в науке, приводящее к потере эффективных лидеров. В России женщины преобладают среди сотрудников в онкологических специальностях, однако их роль в качестве научных лидеров остается неясной. Приглашение к участию в конференциях в качестве спикера или члена президиума отражает позицию врача и исследователя в иерархии профессионального сообщества. Цель нашего исследования — оценить гендерное распределение докладчиков и членов президиума как суррогатного показателя лидерства на примере одного из самых крупных онкологических мероприятий — ежегодного Российского онкологического конгресса (РОК).

Материалы и методы: Проведён ретроспективный анализ программ РОК: собраны данные о гендерной принадлежности докладчиков и членов президиума с 2014 по 2018 годы. Участие одного и того же человека в нескольких сессиях или в разных ролях на одной сессии расценивалось в качестве отдельного случая. Данные представлены методами дескриптивной статистики, а различия между группами оценивались с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты: Для анализа были доступны данные 325 сессий, 796 членов президиума и 1756 спикеров. Количество мужчин в составе членов президиума значительно преобладало над количеством женщин, 520 (67,6%) vs. 249 (32,4%), $p = 0,002$. Аналогичная тенденция была обнаружена с количеством докладчиков: 1064 (60,6%) мужчин vs 693 (39,4%) женщин, $p = 0,003$. Гендерное распределение варьировало в зависимости от тематики сессий: наименьший процент женщин принимал участие в хирургических сессиях в составе членов президиума (8,7%) и спикеров (22,8%). Единственной сессией, где преобладали женщины, были вопросы поддерживающей терапии (63,0% в президиуме, 74,5% — спикеры). С 2014 по 2018 год значительно увеличилось общее количество женщин в президиуме (27,9% vs. 36,6%, $p = 0,036$), и среди спикеров всех сессий (36,5% vs. 43,4%, $p = 0,048$). Количество женщин, принимающих участие в хирургических сессиях в качестве докладчиков и в составе членов президиума, в 2018 году также увеличилось по сравнению с 2014 годом, 18,5% vs 26,7%, $p = 0,061$, и 3,1% vs 9,4%, $p = 0,143$, соответственно.

Заключение: Мужчины чаще приглашаются в качестве спикеров и членов президиума РОК, что может свидетельствовать о гендерном неравенстве среди лидеров россий-

ской онкологии. Эти данные могут быть использованы в дальнейших исследованиях и планировании кадровой политики.

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

А. И. Ахмедова, Е. С. Полушкина, Р. Г. Шмаков

Место работы: ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Эл. почта: epolushkina@mail.ru

Актуальность: Злокачественные опухоли во время беременности наблюдаются с частотой от 0,05 до 0,1% от всех случаев рака, выявленных в общей популяции, и, в последнее время, отмечается тенденция к росту их числа. Наиболее распространенными опухолями во время беременности являются: рак молочной железы, лимфомы, рак шейки матки, рак щитовидной железы, меланома и лейкозы. Рост онкологической заболеваемости среди беременных женщин диктует необходимость создания алгоритмов ведения беременности и лечения заболевания. **Цель:** Проанализировать особенности ведения и течения беременности у женщин с онкологическими заболеваниями.

Материалы и методы: Ключевую роль в прогнозе заболевания играет своевременная диагностика опухоли, которая в период гестации имеет свои особенности и трудности. У беременных женщин клиническая картина многих онкологических заболеваний стерта и может иногда расцениваться как симптомы, характерные для беременности (тошнота, слабость, анемия, боли или дискомфорт в животе и др.). При выборе метода диагностики следует исходить из необходимости сохранения здоровья матери и ребенка. Неинвазивным и безопасным методом выявления злокачественной опухоли в большинстве случаев является ультразвуковое исследование. Кроме того, рентгеновское исследование грудной клетки и маммография с брюшным экранированием, а также МРТ (без гадолиния) относятся к безопасным методам. С целью верификации вида опухоли, как и вне беременности, применяются цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое и другие исследования. В последние годы хирургическое лечение активно применяется в I–II триместрах беременности, а химиотерапия (ХТ) — во II и III триместрах. Однако к подбору химиопрепаратов необходимо подходить особенно внимательно и избирательно. Лучевая терапия может проводиться в I–II триместрах беременности с обязательным экранированием живота свинцовым фартуком.

Результаты: Нами было проведено наблюдение за 362 беременными с различными онкологическими заболеваниями. Из них ХТ во время беременности получала 131 пациентка, хирургическое лечение — 30, таргетную терапию (ингибиторы тирозинкиназы, моноклональные антитела) — 17, иммунотерапию — 89, другое лечение — 47, лечение не проводилось

в 69 случаях. Наиболее частым осложнением беременности у женщин с онкологическими заболеваниями является анемия, особенно при проведении ХТ ($p=0,01$). У пациенток с неходжкинскими лимфомами выявлена высокая частота катетер-ассоциированных венозных тромбозов (37,5%) на фоне проведения ХТ. У женщин с миелопролиферативными новообразованиями (МПН) наиболее часто встречаются репродуктивные потери, преэклампсия, задержка роста плода и тромбозы различной локализации. Разработанный алгоритм ведения беременности и лечения пациенток с МПН позволил снизить количество репродуктивных потерь с 70% до 6,9%. Высокий риск развития осложнений у пациенток с онкопатологией требует регулярного мониторинга состояния здоровья плода. Динамический контроль включает проведение ультразвукового исследования, доплерометрии плода перед началом проведения лечения и после каждого курса ХТ и кардиоотографии. Родоразрешение необходимо производить как можно ближе к доношенному сроку и/или через 3-х недельный интервал между последним циклом ХТ и родоразрешением.

Заключение: Беременные с онкологическими заболеваниями относятся к группе высокого риска по развитию осложнений. Поэтому ведение беременности должно осуществляться только совместно с онкологом/гематологом. К основным принципам ведения беременности у онкологических пациенток относятся своевременное выявление заболевания, определение тактики и начала лечения, диагностика и профилактика осложнений беременности.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ПОГРАНИЧНЫМИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ

Е. В. Козырко, Р. Г. Шмаков, Ю. В. Степанова

Место работы: ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Эл. почта: lenochka525@gmail.com

Цель: Изучение особенностей течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с пограничными и злокачественными опухолями яичников.

Материалы и методы: В исследовании были проанализированы 13 беременностей у 12 женщин с пограничными и злокачественными опухолями яичников. В 1 группу вошли 7 женщин с пограничными опухолями яичников, во 2 группу — 5 женщин со злокачественными опухолями яичников. Методами диагностики как вне, так и во время беременности послужили: УЗИ органов малого таза, УЗИ органов брюшной полости. Для подтверждения диагноза в ряде случаев использовались КТ, МРТ, ЭГДС, ректороманоскопия и маркеры опухолей яичника- СА-125, СА 19–9, АФП.

Результаты: возраст женщин от 23 до 37 лет. Структура злокачественных опухолей представлена: дисгерминомы — 3, рак — 2. У 6 женщин 1 группы опухоли выявлены в I триместре, у 1 — в III триместре. У 2 пациенток 2 группы диагностированы и пролечены злокачественные новообразования яичников за 1 год и 10 лет до наступления данной беременности и у 3 во время беременности диагностированы в I триместре — 1, во II триместре — 1, в III триместре — 1. Первая беременность была у 4 и 2 женщин, повторные беременности у 3 и 3 в 1 и 2 группах соответственно. Первородящими были 5 и 2 женщины, повторнородящие — 2 и 3 женщины в 1 и 2 группах соответственно. Беременность протекала без осложнений у 2 женщин из 1 группы, у которых злокачественные новообразования яичников диагностированы и пролечены за 1 год и 10 лет до наступления данной беременности. У остальных пациенток были те или иные осложнения. Так, угроза прерывания — у 5 и 4 женщин, анемия — у 3 и 2 пациенток в 1 и 2 группах соответственно. Хирургическое лечение во время беременности в 1 группе было произведено у 5 пациенток в сроке 16–17 недель в объеме: лапароскопия — аднексэктомия на стороне поражения, резекция второго яичника, резекция большого сальника, биопсия брюшины, взятие смывов с брюшной полости (перитонеальной жидкости) на цитологию, ревизия лимфатических узлов. У 1 пациентки при сроке беременности 30–31 неделя в объеме срединная лапаротомия, резекция яичников с обеих сторон, мультифокальная биопсия брюшины, резекция большого сальника. В случае злокачественных новообразований, выявленных во время беременности, сроки и объем операций решались индивидуально консилиумом с участием онкогинекологов. При дисгерминомах в обоих случаях во II триместре при сроке беременности 16–17 недель и в III триместре при сроке беременности 25–26 недель было произведено хирургическое лечение: в 1 случае — лапаротомия по Пфанненштилю, аднексэктомия на стороне поражения, во 2 случае — лапароскопия, резекция единственного яичника, взятие смывов с брюшной полости на цитологию. В одном случае у женщины со злокачественной эпителиальной опухолью яичника, распространенными метастазами в 24 недели беременности было произведено корпоральное малое кесарево сечение с пангистерэктомией, удалением большого сальника и проведение адьювантной химиотерапии. В 1 случае у пациентки с раком яичников Ia стадии во время данной беременности была проведена адьювантная химиотерапия (препараты платины), с последующим хирургическим радикальным лечением во время оперативного родоразрешения и химиотерапией в послеродовом периоде. Своевременные роды произошли в 7 случаях в 1 группе, в 4 случаях во 2 группе. Самопроизвольные роды были у 5 и 3 женщин в 1 и 2 группах соответственно, оперативные — по 1 женщине из каждой группы, путем операции малого кесарева сечения — у 1 пациентки во 2 группе. Оценка по Апгар новорожденных детей составила от 7 до 9 баллов, масса при рождении 3210–3844 грамм, длина 49–52 см в 1 и 2 группах. В 1 случае во 2 группе произведено прерывание беременности на сроке беременности 22 недели.

Другое

Заключение: Таким образом, при обнаружении опухолей во время беременности акушерская и хирургическая тактика решаются индивидуально совместно с онкологом. При пограничных опухолях, а также дисгерминомах I а стадии возможно не только сохранение данной беременности, но и сохранение фертильности в дальнейшем. При эпителиальных злокачественных опухолях яичника тактика ведения зависит от стадии процесса, срока беременности, репродуктивной мотивации больной. В ряде случаев возможна отсроченная хирургическая тактика, с проведением химиотерапии во время беременности, что не оказывает отрицательного влияния на показатели состояния плода.

ОТДАЛЁННЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЁСШИХ КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ДЕТСКОГО И МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

М. Г. Павлова¹, А. Е. Юдина¹, В. М. Сотников², Ю. П. Сыч¹, Е. И. Боброва¹, Е. Е. Губернаторова¹, Т. Ю. Целовальникова¹, Н. Б. Теряева², Н. А. Мазеркина³, О. Г. Желудкова², Е. Ю. Мартынова¹, Ю. Хрулева¹

Место работы: 1. ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва; 2. ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва; 3. ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

Эл. почта: alla1301@yandex.ru

Цель: Оценить распространенность эндокринных нарушений у взрослых после комплексной терапии опухолей задней черепной ямки, острого лимфобластного лейкоза и лимфомы Ходжкина, перенесённой в детском и молодом возрасте.

Материалы и методы: Обследовано 42 пациента в возрасте 19 после комплексного лечения (оперативное, краниоспинальное облучение (КСО), полихимиотерапия (ПХТ)) по поводу опухолей задней черепной ямки (ЗЧЯ), 29 пациентов в возрасте 24 после краниального облучения (КО) и полихимиотерапии по поводу острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) и 29 пациентов в возрасте 34 после химиотерапии и локального облучения шеи, средостения и парааортальной области по поводу лимфомы Ходжкина (ЛХ). Ремиссия в группах составила 7; 14 и 13 лет соответственно. Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. Пациентам и добровольцам проводились биохимический анализ крови, определение уровня гормонов, УЗИ щитовидной железы с последующей тонкоигольной аспирационной биопсией (ТАБ) при выявлении узловых образований больше 1 см. Для исключения надпочечниковой недостаточности группе КСО проведён тест с инсулиновой гипогликемией (ТИГ), в группе ЛХ с 1–24 АКТГ.

Результаты: При КСО доза облучения на гипофиз составила 40 Гр, на область щитовидной и паращитовидных желез — 5–10 Гр, на область надпочечников и малого таза — 10–15 Гр. СТГ-дефицит выявлен у 31 пациента (75,6%, ДИ: 62,4–85,8%). Гипотиреоз наблюдался у 22 обследованных (52,4%, ДИ: 38,7–65,8%) (у 11 пациентов — первичный, у 2 — вторичный, у 9 — смешанный), узловой коллоидный зоб у 5 пациентов (11,9%, ДИ: 5,4–22,6%). У 2-х пациентов выявлен рак щитовидной железы: у 1 пациентки — папиллярный, и 2-ой — сочетание папиллярного и фолликулярного рака. Гипогонадизм отмечался у 25 пациентов (59,5%, ДИ: 45,6–72,3%), ОР-нарушений репродуктивной сферы у пациентов, получавших ПХТ по протоколу М-2000 поддерживающая, был в 2,1 раза выше по сравнению с пациентами, получавшими ПТ по схеме М-2000 цикловая. Вторичная надпочечниковая недостаточность была выявлена у 14 из 31 обследованного (45,2% ДИ: 30,2–60,9%), нарушение толерантности к глюкозе — у 2 пациентов (4,8%, ДИ: 1,5–12,6%). При КО доза на гипофиз составила 10 Гр, на щитовидную и паращитовидную железы — 3–5 Гр. Первичный гипотиреоз выявлен у 3 пациентов (10,3%, ДИ: 3,9–22,8%): относительный риск составил 1,3, что не отличалось от контроля ($p = 1,0$). У 5 женщин (17,2% ДИ: 8,0–31,7%) отмечено нарушение менструального цикла, у 1 пациентки с ожирением 3 ст. диагностирована нарушенная гликемия натощак. При ЛО доза облучения на щитовидную и паращитовидные железы составила 20–30 Гр, на надпочечники — 20–30 Гр. У 6 пациентов (20,7% ДИ: 10,3–35,8%) был диагностирован узловой зоб, после ТАБ у 1 пациента (3,4% ДИ: 0,8–11,9%) верифицирован папиллярный рак щитовидной железы. У 6 (20,7% ДИ: 10,3–35,8%) диагностирован первичный гипотиреоз (не отличалось от контроля ($p = 0,423$)), у 5 пациенток (17,2% ДИ: 8,0–31,7%) отмечалось нарушение менструального цикла (у 2-х — аменорея), у 2 мужчин — азооспермия. У 2 пациенток (6,9% ДИ: 2,2–17,8%) подтверждён первичный гиперпаратиреоз. При проведении теста с 1–24 АКТГ данных за надпочечниковую недостаточность получено не было.

Заключение: После перенесённой лучевой терапии злокачественных новообразований наблюдается широкий спектр эндокринных расстройств. Наибольшее количество эндокринных расстройств встречается после КСО в связи с более высокой СОД, которая приходится на гипофиз при данном типе терапии. После перенесённой ПХТ наблюдаются репродуктивные последствия, которые требуют консультации врача-репродуктолога до начала терапии. Лучевая терапия на область шеи увеличивает риск развития вторых опухолей (рака щитовидной железы) через 8–15 лет после окончания терапии по поводу опухолей ЗЧЯ или ЛХ.

**МИКРОКАПСУЛИРОВАННАЯ
ФОРМА ПАКЛИТАКСЕЛА:
БИОМИМЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

А. П. Бонарцев

Место работы: ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва

Эл. почта: ant_bonar@mail.ru

Цель: Рассмотреть биомиметические аспекты разработанной лекарственной формы паклитаксела на основе биополимерных микрочастиц.

Материалы и методы: Для изготовления микрочастиц был использован природный биополимер поли-3-оксибутират. Для изготовления микрочастиц был использован природный биополимер поли-3-оксибутират. Противоопухолевое лекарственное вещество, паклитаксел, было загружено в биополимерные микрочастицы методом пьезоэлектрического мембранного распылительного высушивания при помощи Nano Spray Dryer B-90. Цитотоксичность полученных микрочастиц изучали на клеточной линии мышинной гепатомы МН-22a *in vitro*. Противоопухолевая активность микрочастиц *in vivo* была изучена с использованием моделей внутрибрюшинно трансплантированных опухолей на мышах: мышинной карциномы легкого Льюиса и рака молочной железы человека РМЖ1.

Результаты: Были получены микрочастицы на основе поли-3-оксибутирата со средним диаметром 2,4 мкм, содержащие 10% (вес.) паклитаксела. Полученные биополимерные микрочастицы, загруженные паклитакселом, продемонстрировали значительную противоопухолевую активность по сравнению с чистым лекарственным веществом как *in vitro* на клетках мышинной гепатомы, так и *in vivo* при введении мышам с имплантированной мышинной карциномой легкого Льюиса и ксенотрансплантатами рака молочной железы человека РМЖ1. В докладе подробно рассмотрены сходство и различие основных характеристик и аспектов функционирования полученной формы паклитаксела с имеющейся в природе микрокапсулярной экскретируемой формой этого микотоксина эндофитных симбиотических грибов, обитающих в коре растений рода *Taxus*, которая играет роль ключевого элемента иммунной системы этих растений, а также сходство и различие ее с функциональными характеристиками используемых в клинике лекарственных форм паклитаксела. Обсуждается концептуальная проблема недостаточного внимания к уже реализованным в природе механизмам биологической активности тех или иных лекарственных веществ природного происхождения, используемых в фармацевтике в качестве действующей основы при разработке новых лекарственных препаратов.

Заключение: Разработанная микрокапсулированная форма паклитаксела обладает терапевтическим потенциалом в качестве противоопухолевого лекарственного препарата и по своему строению и функциональности в наибольшей мере соответствует природной биополимерной микрокапсулированной форме этого микотоксина эндофитных

грибов тиса по сравнению с используемыми в клинической практике лекарственными формами паклитаксела.

**БЕЗОПАСНОСТЬ ПАЦИЕНТА
В ЭНДОХИРУРГИЧЕСКОЙ
ОПЕРАЦИОННОЙ: РОЛЬ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

О. А. Полковникова¹, В. К. Лядов^{1,2}

Место работы: 1. ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ», Москва; 2. ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Эл. почта: ol.polkovnikova@mail.ru

Цель: Внедрение и освоение современных технологий в работе операционной предъявляет повышенные требования к безопасности пациента, и, следовательно, квалификации как хирургов, так и среднего медицинского персонала операционного блока. Активное вовлечение операционных сестер в процесс подготовки пациента к операции наряду с постоянным повышением их квалификации является необходимым этапом создания эффективной междисциплинарной команды в эндохирургической операционной.

Материалы и методы: Изучена работа эндохирургических операционных ФГБУ «ЛРЦ МЗ РФ» и Клинической больницы №1 «МЕДСИ» в 2012–2018 гг., а также хирургических отделений ГКОБ №1 ДЗМ в 2019 г. Проанализированы особенности подготовки оборудования и пациента к проведению длительных эндохирургических вмешательств на органах брюшной полости и малого таза. Основными задачами операционной сестры были заблаговременная подготовка инструментария и расходных материалов, контроль за укладкой пациента (по инструкциям оперирующих хирургов), грамотное и безопасное расположение и применение электрохирургического и эндоскопического оборудования, контроль за качеством и износом инструментов с особым акцентом на выявление дефектов, потенциально способных привести к развитию осложнений.

Результаты: Разработан алгоритм подготовки эндоскопического и электрохирургического оборудования к работе. Выявлены наиболее распространенные повреждения инструментов, требующие их замены во время операции, в т.ч. способные привести к электротравме, нарушения оплетки многоразовых эндоскопических инструментов. Разработаны способы правильной и безопасной укладки пациента для профилактики позиционных осложнений (пролежней и плекситов), а также эффективной профилактики интраоперационной гипотермии. Изучены наиболее удобные варианты применения одноразовых комплектов белья для операционного поля в условиях большого количества необходимого оборудования. Отработаны типичные места установки оборудования, что улучшает работу операционной сестры и мобильность бригады.

Другое

Заключение: Подготовка операционной сестры к операции является сложным техническим процессом, который при несоблюдении определенных выше критериев может привести к осложнениям или невозможности продолжать вмешательство в комфортных для хирургической бригады условиях. Оптимизация работы операционной сестры в условиях современных эндохирургических операций позволит повысить безопасность проведения вмешательств для пациента и улучшить условия труда для всех членов хирургической бригады.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ПОГРАНИЧНЫМИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ

Е. В. Козырко, Р. Г. Шмаков

Место работы: ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Эл. почта: lenochka525@gmail.com

Частота злокачественных опухолей яичника, ассоциированных с беременностью, составляет по различным источникам 1 на 10000–50000 беременностей, пограничных опухолей яичника – 1 на 8000 беременностей. Пятилетняя выживаемость женщин с раком яичников во всем мире составляет около 60000. По оценкам, к 2035 году заболеваемость увеличится до 371000 в год (55%) и смертность увеличится на 67% до 254000.

Цель: Изучение особенностей течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с пограничными и злокачественными опухолями яичников.

Материалы и методы исследования: в исследовании были проанализированы 13 беременностей у 12 женщин с пограничными и злокачественными опухолями яичников. В 1 группу вошли 7 женщин с пограничными опухолями яичников, во 2 группу — 5 женщин со злокачественными опухолями яичников.

Методы диагностики: УЗИ органов малого таза, УЗИ органов брюшной полости. Для подтверждения диагноза в ряде случаев использовались КТ, МРТ, ЭГДС, ректороманоскопия и маркеры опухолей яичника – СА-125, СА 19–9, АФП.

Результаты исследования: возраст женщин от 23 до 37 лет. Структура злокачественных опухолей представлена: дисгерминомы — 3, рак — 2. У 6 женщин 1 группы опухоли выявлены в I триместре, у 1 — в III триместре. У 2 пациенток 2 группы диагностированы и пролечены злокачественные новообразования яичников за 1 год и 10 лет до наступления данной беременности и у 3 во время беременности диагностированы в I триместре — 1, во II триместре — 1, в III триместре — 1. Первая беременность была у 4 и 2 женщин, повторные беременности — у 3 и 3 в 1 и 2 группах соответственно. Первородящими были 5 и 2 женщины, повторнородящие — 2 и 3 женщины в 1 и 2 группах соответственно.

Беременность протекала без осложнений у 2 женщин из 1 группы, у которых злокачественные новообразования яичников диагностированы и пролечены за 1 год и 10 лет до наступления данной беременности. У остальных пациенток были те или иные осложнения. Так угроза прерывания — у 5 и 4 женщин, анемия — у 3 и 2 пациенток в 1 и 2 группах соответственно. Хирургическое лечение во время беременности в 1 группе было произведено у 5 пациенток в сроке 16–17 недель в объеме: лапароскопия-аднексэктомия на стороне поражения, резекция второго яичника, резекция большого сальника, биопсия брюшины, взятие смывов с брюшной полости (перитонеальной жидкости) на цитологию, ревизия лимфатических узлов. У 1 пациентки при сроке беременности 30–31 неделя в объеме срединная лапаротомия, резекция яичников с обеих сторон, мультифокальная биопсия брюшины, резекция большого сальника. В случае злокачественных новообразований, выявленных во время беременности, сроки и объем операций решались индивидуально консилиумом с участием онкогинекологов. При дисгерминомах в обоих случаях во II триместре при сроке беременности 16–17 недель и в III триместре при сроке беременности 25–26 недель было произведено хирургическое лечение: в 1 случае-лапаротомия по Пфанненштилю, аднексэктомия на стороне поражения, во 2 случае — лапароскопия, резекция единственного яичника, взятие смывов с брюшной полости на цитологию. В одном случае у женщины со злокачественной эпителиальной опухолью яичника, распространенными метастазами в 24 недели беременности было произведено корпоральное малое кесарево сечение с пангистерэктомией, удалением большого сальника и проведение адьювантной химиотерапии. В 1 случае у пациентки с раком яичников Ia стадии во время данной беременности была проведена адьювантная химиотерапия (препараты платины), с последующим хирургическим радикальным лечением во время оперативного родоразрешения и химиотерапией в послеродовом периоде. Своевременные роды произошли в 7 случаях в 1 группе, в 4 случаях — во 2 группе. Самопроизвольные роды были у 5 и 3 женщин в 1 и 2 группах соответственно, оперативные — по 1 женщине из каждой группы, путем операции малого кесарева сечения у 1 пациентки во 2 группе. Оценка по Апгар новорожденных детей составила от 7 до 9 баллов, масса при рождении 3210–3844 грамм, длина 49–52 см в 1 и 2 группах. В 1 случае во 2 группе произведено прерывание беременности на сроке беременности 22 недели.

Таким образом, при обнаружении опухолей во время беременности акушерская и хирургическая тактика решаются индивидуально совместно с онкологом. При пограничных опухолях, а также дисгерминомах Ia стадии возможно не только сохранение данной беременности, но и сохранение фертильности в дальнейшем. При эпителиальных злокачественных опухолях яичника тактика ведения зависит от стадии процесса, срока беременности, репродуктивной мотивации больной. В ряде случаев возможна отсроченная хирургическая тактика, с проведением химиотерапии во время беременности, что не оказывает отрицательного влияния на показатели состояния плода.

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА ТЕЧЕНИЕ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ МАСТОПАТИИ У ЖЕНЩИН С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

Е. В. Мусина

Место работы: ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта», Санкт-Петербург

Эл. почта: *E.musina@mail.ru*

Введение: Малоизученным вопросом является механизм развития, своевременная диагностика, лечение и профилактика фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) у больных с нарушениями углеводного обмена. Одним из возможных перспективных направлений патогенетического воздействия на ткани молочной железы при мастопатии, ассоциированной с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, является применение метформина. В настоящее время продолжают клинические исследования по применению метформина при раке молочных желез. Данные об использовании препаратов данной группы у пациенток с ФКМ в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют.

Цель исследования: оценка влияния метформина на клинические проявления мастопатии и ультразвуковые характеристики паренхимы молочных желез у пациенток с инсулинорезистентностью.

Материалы и методы: В качестве терапии ФКМ пациентки получали метформин в дозе 1500 мг в сутки. Динамический контроль клинической картины заболевания и ультразвуковых показателей паренхимы молочной железы осуществляли через 3 и 6 месяцев от начала терапии.

Результаты и заключение: Через 6 месяцев терапии произошло достоверное снижение частоты масталгии, изменения ультразвуковой картины молочных желез: экзогенность паренхимы молочных желез – стала средней в 95,9% случаев, произошло достоверное уменьшение толщины паренхимы молочных желез (с 15,5 мм до 10,5 мм) и диаметра млечных протоков (с 1,7 мм до 0,9 мм). Полученные данные о позитивном влиянии метформина на клиническое течение мастопатии и структурные изменения паренхимы молочных желез у пациенток с мастопатией и инсулинорезистентностью позволяют рассматривать подобный подход в качестве перспективного направления патогенетического воздействия при такой патологической ассоциации.