JOURNAL
OF MALIGNANT
TUMOURS

журнал

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

The Journal MALIGNANT TUMOURS

№ 3-2014 (10) Русскоязычное издание

Содержание

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ 3
ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ 18
МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ 64
ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ 81
ОНКОУРОЛОГИЯ 88
РАК ЛЕГКОГО 91
РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 97
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 103
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА 110
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 121
ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ РАК ПРЯМОЙ КИШКИ 125
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ 137
СОВРЕМЕННАЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА 141
ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ 145
ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ 147
ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ 154
ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИЙ В ОНКОЛОГИИ 160
ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОНКОЛОГИИ 172
УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ 177
ПОСТЕРЫ 182
ПУБЛИКАЦИИ 221

журнал
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ
The Journal MALIGNANT TUMOURS

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ПО ОНКОЛОГИИ

Основан в августе 2010 г. –
ISSN 2224-5057

№ 3-2014 (10)
Официальный печатный орган Профессионального общества онкологов-химиотерапевтов (РФ)

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

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

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА
Руководитель В. Г. Тюриков.

Адрес: 127051, Москва, Трубная улица, д. 25, стр. 1,
тел. +7 499 686 02 37,
+7 909 974-21-21
E-mail: info@oncoprogress.ru
www.malignanttumors.org

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

Свидетельство ПИ № ФС77–57379 24.03.2014

Распространяется среди членов Общества онкологов-химиотерапевтов бесплатно. Цена в розничной торговле договорная.

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

Выход – 1 раз в три месяца
Формат 210x297
Тираж 3000 экз.

© Фонд «Онкопрогресс»
При перепечатке материалов цитирование журнала обязательно.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
С.А. Тюляндин, председатель редакционного совета, д.м.н., профессор, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)
Л.В. Болотина, д.м.н., МНИОИ им. П.А. Герцена (Москва)
В.А. Горбунова, д.м.н., профессор, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)
Н.В. Жуков, к.м.н., Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва)
Е.Н. Имянитов, д.м.н., профессор, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург)
М.В. Копп, д.м.н., профессор, Самарский областной клинический онкологический диспансер (Самара)
В.М. Моисеенко, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, ЛДЦ МИБС им. С.М. Березина (Санкт-Петербург)
Д.А. Носов, д.м.н., РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)
Р.В. Орлова, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский Государственный Университет (Санкт-Петербург)
И.В. Поддубная, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития РФ (Москва)
А.Г. Румянцев, д.м.н., профессор, Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии (Москва)
Д.Л. Строяковский, к.м.н., Городская онкологическая больница № 62 (Москва)
И.В. Тимофеев, к.м.н., Общество онкологов-химиотерапевтов, Бюро по изучению рака почки (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Н.С. Бесова, д.м.н., РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)
В.В. Бредер, к.м.н., РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)
Н.В. Деньгина, к.м.н., Ульяновский областной клинический онкологический диспансер (Ульяновск)
В.Г. Иванов, к.м.н, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург)
Л.М. Когония, д.м.н., профессор, ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
А.Э. Протасова, к.м.н., Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования (Санкт-Петербург)
Г.А. Раскин, к.м.н., Санкт-Петербургский городской клинический онкологический диспансер (Санкт-Петербург)
Д.Л. Ротин, д.м.н., ГБУ Московский клинический научно-практический центр ДЗМ (Москва)
И.В. Рыков, к.м.н., Клиническая больница № 122 имени Л.Г. Соколова ФМБА России (Санкт-Петербург)
А.В. Снеговой, к.м.н., РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Электронная версия русскоязычного издания журнала: www.rosoncoweb.ru

JOURNAL
OF MALIGNANT
TUMOURS

Особенности патоморфоза при сонодинамической химиотерапии на этапах лучевого лечения рака слизистой оболочки полости рта

РОЗЕНКО Л. Я., ФРАНЦИЯНЦ Е. М., КОМАРОВА Е. Ф., НЕПОМНЯЩАЯ Е. М., ТОДОРОВ С. С., ГУСАРЕВА М. А., КРОХМАЛЬ Ю. Н.
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону

Резюме. Исследовали морфологический ответ опухоли на воздействие, включающее проведение сонодинамической химиотерапии при дистанционной гамматерапии (ДГТ) рака слизистой оболочки полости рта (РСПР). 61 больной РПСР были разделены на основную (31 больному при ДГТ проводилась локально на очаг опухоли 5 мг платидиама с помощью ультразвукового воздействия частотой 0,88 МГц±0,33%, и I=1,0Bm/см2) и контрольную (30 больным, сопоставимым по клиническим параметрам, проводилась только аналогичная ДГТ) группы. До лечения и после планового перерыва на дозе 40 Гр исследовались биоптаты опухолей по стандартным морфологическим и иммуногистохимическим методикам. В основной группе доля стромы опухоли увеличилась в 1,9 раз, чем до лечения и в 1,6 раз против контроля, митотическая активность клеток снизилась в 3,9 и 1,9 раз соответственно, а индекс повреждения паренхимы был выше в 2,4 раза чем в контрольной. Определялся выраженный фиброз, наблюдались фокусы клеток, представленные «клетками – тенями», с выраженными дистрофическими изменениями ядра и цитоплазмы

В контрольной группе было отмечено сохранение высокого индекса пролиферации Ki-67 (60–75%) и высокий апоптотический индекс (50–65%) всех клеточных слоев опухоли. Уровень маркера Ki-67 и экспрессия мутагенного гена p53 по сравнению с исходными данными снизилась лишь в 1,3 и в 1,5 раз соответственно. В образцах опухоли основной группы клетки базального слоя плоского эпителия вокруг опухоли экспрессировали Ki-67, p53 в 10–15% площади и не отличались от нормальных показателей. Уровень маркера Ki-67 и экспрессия мутагенного гена p53 по сравнению с исходными данными снизились в 7,1 и 6,5 раз соответственно. Таким образом, сонодинамическая химиотерапия способствует подавлению биологической агрессивности опухоли, обеспечивает существенно более выраженный противоопухолевый эффект по сравнению с действием только ионизирующего излучения.

Ключевые слова: сонодинамическая химиотерапия, патоморфоз, Ki-67, p53, рак слизистой оболочки полости рта.

Контактная информация:
Комарова Екатерина Федоровна, super.gormon@yandex.ru, контактный телефон: +7 (928) 777–75–23
Rozenko Ludmila, Frantsiyants Elena, Komarova Ekaterina, Nepomnyashaya Evgeniya, Todorov Sergey, Gusareva Marina, Krokhmal Yulia

Актуальность

В структуре онкологической заболеваемости России рак слизистой полости рта (РСПР) составляет 1,5% от всех опухолей человека. Несмотря на визуальность локализации почти у 70% больных первично регистрируется III–IV стадия распространенности процесса с обширным поражением первичного очага и регионарных лимфоузлов [3]. Применение хирургического лечения в самостоятельном плане целесообразно лишь при незначительной распространенности опухолевого процесса [8].

На современном этапе развития онкологии получены данные об эффективности и безопасности метода сонодинамической терапии злокачественных опухолей. Установлено, что ультразвуковая терапия обладает многосторонним положительным биологическим действием: позволяет усилить повреждающее действие на опухоль и контроль над метастазированием, увеличить биодоступность лечебных препаратов к опухоли, в том числе к клеткам с множественной лекарственной устойчивостью [2]. Перспективной представляется сонодинамическая терапия, используемая в качестве радиомодифицирующего агента [7; 9].

Неоплазии, по существу, являются гетероморфными новообразованиями, и по разному изменяют свои фенотипические свойства под действием химиолучевого лечения [6]. Причем различные по своему механизму противоопухолевые воздействия вызывают в опухоли одинаковые морфологические признаки повреждения. Отличия состоят только в степени выраженности этих признаков, коррелирующей с определяемым клиническим эффектом. В зарубежной литературе применяется термин «ответ опухоли на терапевтическое воздействие». Проблема терапевтического патоморфоза с момента начала ее изучения остается востребованной и в настоящее время [1; 4]. Известно, что отсутствие лечебного патоморфоза на проводимое консервативное лечение является неблагоприятным прогностическим фактором для больных раком слизистой полости рта [8].

Скорость роста опухолей является важным интегральным показателем особенностей ее клинического течения и определяется балансом пролиферативной активности и апоптоза. В иммуногистохимической оценке пролиферативной активности опухолей лежит определение антител к Ki-67. Гиперэкспрессия мутантного гена p53 обычно ассоциируется с агрессивным неблагоприятным течением многих злокачественных опухолей и связана с ростом ее пролиферативной активности, снижением дифференцировки опухоли и ухудшением прогноза [5].

Таблица 1. **Показатели патоморфоза рака слизистой оболочки полости рта при различных вариантах лечения,%**

Показатель патоморфоза	До лечения	Группы наблюдения	
		основная, n=31	контрольная, n=30
Строма	37,5±4,5	71,3±3,7*^	45,4±4,1
Паренхима	51,3±8,1	22,4±5,0*^	39,0±5,1
Очаги некроза	11,2±3,1	6,3±1,3^	15,6±2,7
Митотическая активность	19,0±1,1	4,9±1,4*^	9,5±1,3*
Дистрофическиеизменения	179,4±27	321±19*^	277±21*
ИПП	-	56,3^	23,9

Примечание. * – достоверно при p<0,05 с данными до лечения; ^– достоверно при p<0,05 между группами.

В связи с вышесказанным, целью нашего исследования явилось изучение морфологического ответа злокачественной опухоли слизистой оболочки полости рта на воздействие, включающее проведение сонодинамической химиотерапии при дистанционной гаммаterапии.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 61 больной местно-распространенным морфологически верифицированным раком слизистой оболочки полости рта Т 2–4N0–2M0, разделенные на две группы: контрольная группа (n=30) — получала традиционную дистанционную гаммаterапию расщепленным курсом в режиме ускоренного фракционирования (СОД 40 изоГр), основная группа (n=31) — на этапах аналогичной ДГТ дополнительно проводили локальную химиотерапия платидиамом, с помощью УЗ воздействия (СОД 40 изоГр+УЗ-ХТ). Ультразвуковое воздействие на опухоль осуществилось с помощью аппарата для ультразвуковой терапии УЗТ-1.03У (сертификат соответствия № РООС RU.ИМ 18.ВО1660, паспорт тА3.863.013 ПС). Параметры УЗ-воздействия были ранее нами определены экспериментальным путем и составили: частота — 0,88 МГц±0,33%, интенсивность — 1,0Вт/см^2. В каждом конкретном случае было получено добровольное письменное согласие больной на проведение исследования.

Для выполнения гистологического исследования использовались образцы ткани не менее 0,5 см в диаметре. После фиксации в забуференном нейтральном растворе формалина, кусочки ткани проводились в автоматизированной станции проводки и заливки в парафин фирмы «Sakura», после чего приготавливались тонкие гистологические срезы толщиной 3 мкм. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином-эозином.

Биоптаты опухолей исследовали до лечения и после гаммаterапии. В качестве морфологических критериев эффективности противоопухолевого воздействия традиционно учитывались показатели митотической активности (МА), количества дистрофически измененных опухолевых клеток. Оценивали перестройку общей структуры опухолевой ткани (взаимоотношение стромы и паренхимы), индекс повреждения паренхимы (ИПП). Иммуногистохимическое исследование включало определение уровня Ki-67 и p53 с постановкой реакции с антителами на оборудовании фирмы BenchMarkUltra (США).

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica (версия 8). Оценка достоверности произведена с использованием t-критерия Стьюдента. Уровень P<0,05 принимали как значимый.

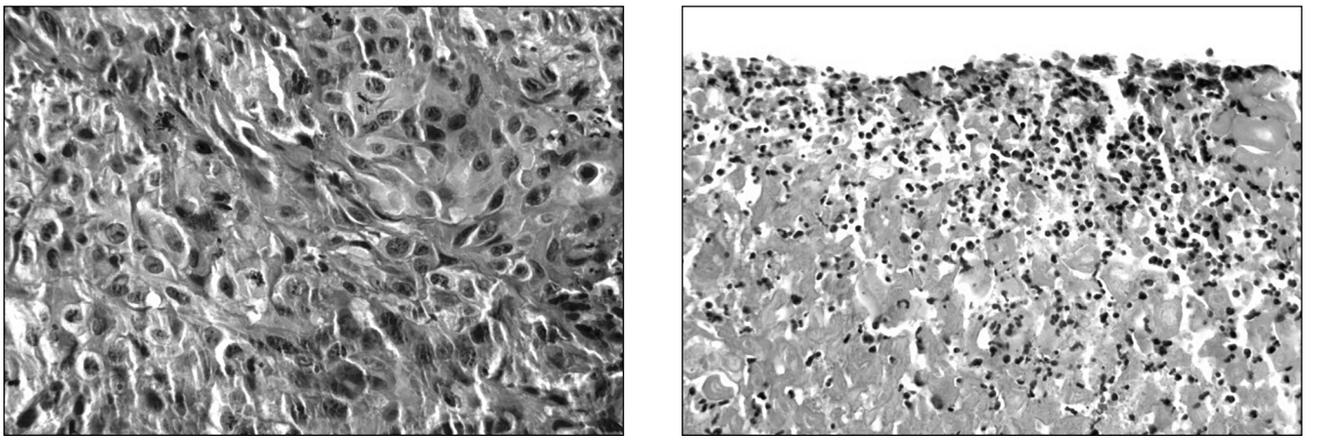
Результаты и обсуждение

Установлено, что в основной и контрольной группах увеличивается процентное соотношение дистрофически измененных клеток в 1,8 раз и в 1,5 раза соответственно.

Однако митотическая активность клеток при осуществлении сонодинамической терапии снижается против фоновых показателей и данных в контроле соответственно в 3,9 и 1,9 раз (табл. 1). Изменилось процентное соотношение паренхимы и стромы с существенным увеличением доли последней в основной группе больных. Так, в опухоли после ДГТ+ УЗ+ХТ доля стромы составила 71,3±3,7%, что было выше в 1,9 раз, чем до лечения и в 1,6 раз против контроля. При этом индекс повреждения паренхимы в основной группе составил 56,3, а в контроле в 2,4 раза меньше — 23,9 (p<0,05).

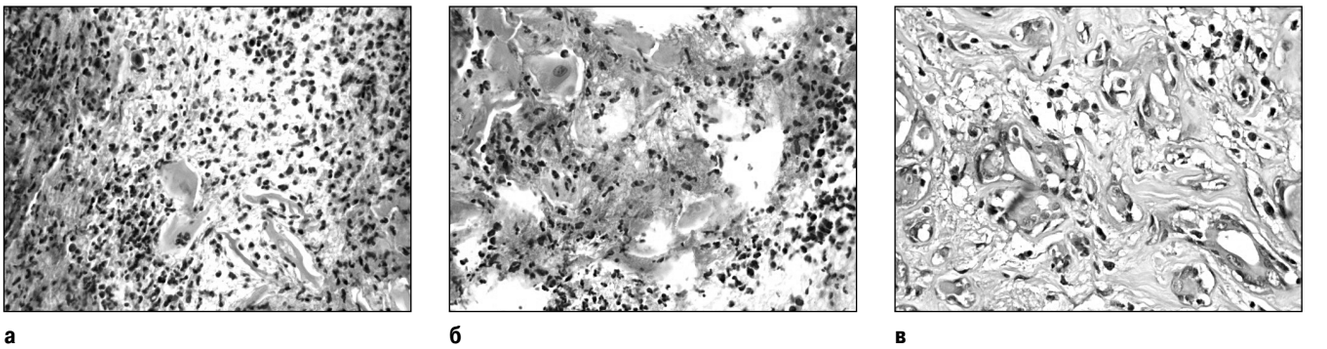
В контрольной группе после лечения под влиянием очаговой дозы ионизирующего излучения выявлены различной степени дистрофические и некробиотические изменения в раковых клетках. Пласты раковых клеток располагались отграничено в фиброзной ткани, создавая впечатление гнездного строения. На поверхности опухоли отмечали отложения фибриноидных масс, инфильтрированных сегментоядерными лейкоцитами (рис 1).

Морфологические изменения в основной группе можно было свести к двум категориям. Так, в ряде случаев опухоль почти не определялась, и на ее месте имелись бесструктурные эозинофильные массы, иногда со структурами, напоминающими тени раковых клеток,



а **б**

Рис.1. **Морфологические изменения после лечения в контрольной группе**
а) дистрофические и некробиотические изменения в раковых клетках, отграничение пластов опухоли фиброзными прослойками; б) наложение фибрина на поверхности опухоли и очаговой инфильтрацией сегментоядерными лейкоцитами. Окраска гематоксилином и эозином. Х400



а **б** **в**

Рис. 2. **Морфологические изменения после лечения в основной группе**
а) эозинофильные массы, тени раковых клеток; б) очаговая лейкоцитарная инфильтрация; в) бесструктурные эозинофильные массы, инфильтрированныесегментоядерными лейкоцитами. Окраска гематоксилином и эозином. Х400

иногда аморфную бесструктурную массу, инфильтрированную сегментоядерными лейкоцитами (рис. 2). Другая категория изменений характеризовалась тем, что в раковых клетках имелись выраженные дистрофические процессы. Раковые клетки были расположены в виде островков; по периферии от них определялось развитие грануляционной соединительной ткани с незначительной лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией. Цитоплазма раковых клеток была светлой, ядро крупнее и гиперхромное. В основной группе больных после проведенного оперативного вмешательства в опухоли определялся выраженный фиброз, на фоне которого встречались одиночные немногочисленные комплексы раковых клеток с лимфогистиоцитарной инфильтрацией. В строме выявлялся миксоматозный отек, большое количество петрификатов. В некоторых случаях в операционном материале больных из основной группы раковые комплексы были едва различимы на фоне лимфоплазмоцитарного инфильтрата с нерезко выраженным миксоматозным отеком, наличием гигантских многоядерных клеток типа инородных тел (рис. 2).

Ряду пациентов основной группы в силу выявленной выраженной регрессии после СОД 40 изоГр, дополненной ультразвуковой химиотерапией, стало возможным осуществление оперативного лечения.

Результаты иммуногистохимического исследования в опухолях после проведенного лечения в основной и контрольной группах представлены в таблице 2 и на рисунках 3–5.

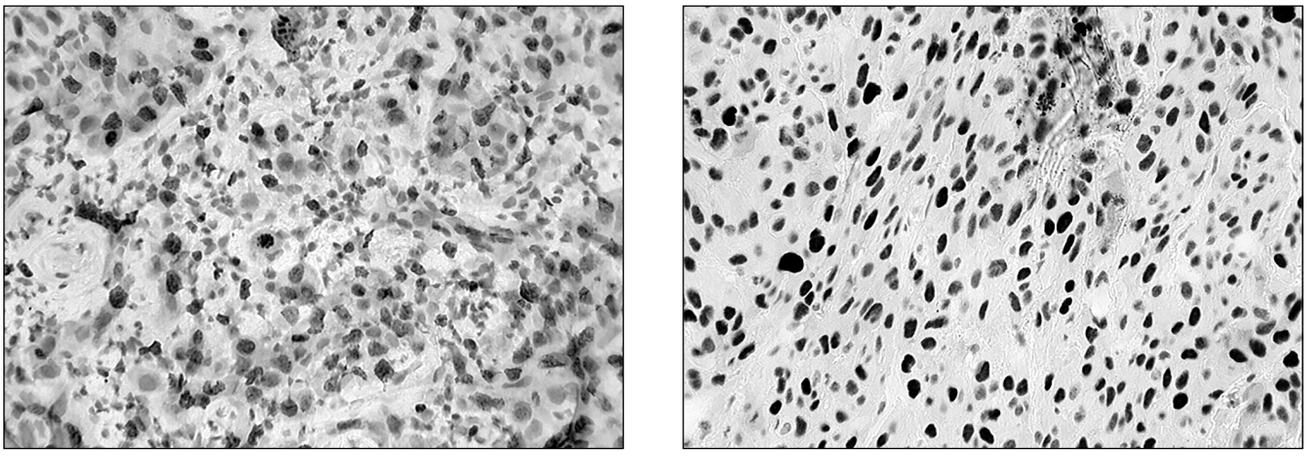
До лечения в опухолях рака слизистой оболочки полости рта были выявлены высокие уровни индексов пролиферации Ki-67 и высокий апоптический индекс, соответственно, 88,5±5,8% и 85,1±6,3%, что связано с первичной распространенностью злокачественного процесса.

Иммуногистохимическое исследование после только лучевого лечения больных контроля выявило сохранение высокого индекса пролиферации Ki-67 (60–75%) всех клеточных слоев опухоли, наряду с этим обнаруживался

Таблица 2. **Показатели пролиферации и апоптоза при различных вариантах лечения раком слизистой оболочки полости рта,%**

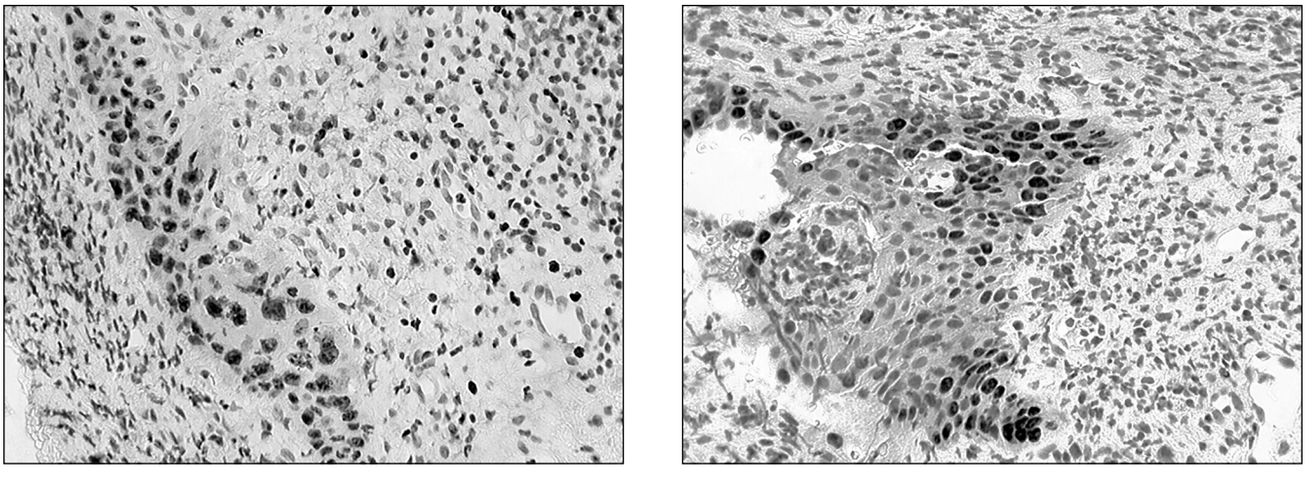
Показатель	До лечения	Группы наблюдения	
		основная, n=31	контрольная, n=30
Ki-67	88,5±5,4	12,5±2,5*^	67,5±7,5
p-53	85,1±6,3	13,0±1,9*^	57,5±7,5

Примечание. * – достоверно при p<0,05 с данными до лечения; ^– достоверно при p<0,05 между группами.



а **б**

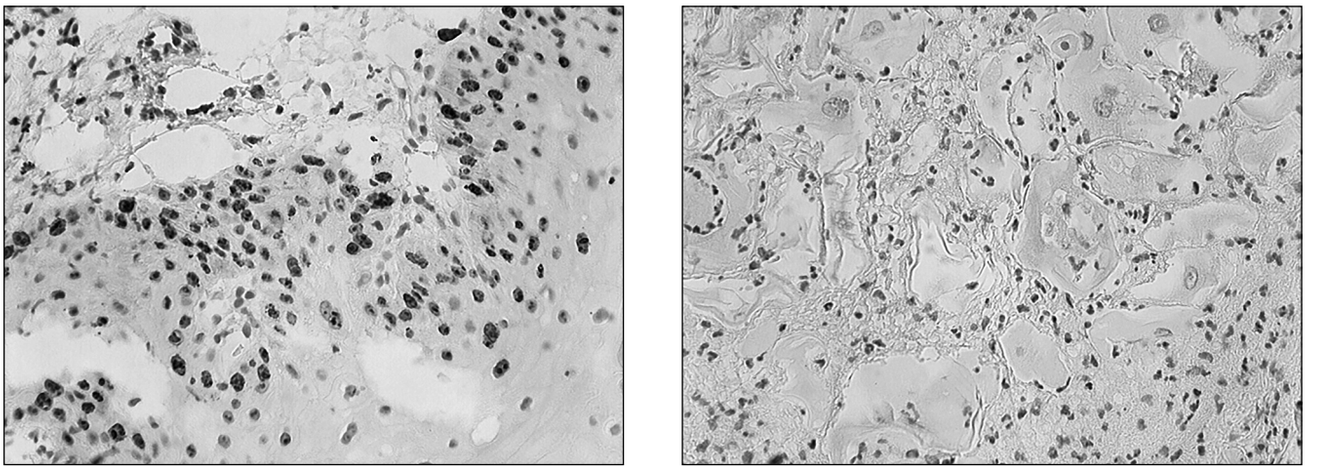
Рис 3. **До лечения. а) Ki 67–88,5% пролиферации клеток опухоли; б) p53–85,1% клеток опухоли. ИГХ – реакция. Х200**



а **б**

Рис. 4. **Контрольная группа. После лечения. а) Ki – 67, 45% клеток опухоли; б) P53–30% клеток опухоли. ИГХ –реакция. Х200**

и высокий апоптотический индекс (50–65%) клеток всех слоев опухоли. Уровень маркера Ki-67 и экспрессия мутантного гена p53 по сравнению с исходными данными снизилась лишь в 1,3 и в 1,5 раз соответственно (табл. 2). Морфологически в контрольной группе при гистологическом исследовании во всех случаях регистрировался плоскоклеточный рак умеренной степени дифференцировки, с участками ороговения, образованием единичных «раковых жемчужин». В отдельных участках опухоли встречались очаги некроза клеток, клеточная лейкоцитарная инфильтрация, бесструктурные клеточные массы (детрит), наложения фибрина (рис. 4).



а **б**

Рис. 5. **Основная группа. После лечения. а) Ki 67, пролиферация базального слоя клеток плоского эпителия в 10–15%; б) P53, негативная реакция клеток опухоли. ИГХ – реакция. Х200**

Таким образом, морфо-иммуногистохимическое исследование плоскоклеточного рака в контрольной группе после проведенного лечения выявило преобладание как пролиферативной, так и апоптотической активности клеток опухоли. Вместе с тем, в отдельных участках опухоли имелись признаки некроза с отложением масс фибрина, лейкоцитов, что можно расценивать как результат вторичного клеточного повреждения под действием химио- и радиотерапии.

Можно предположить, что в клетках плоскоклеточного рака, по-видимому, имеется генетическая нестабильность, что, с одной стороны, меняет клеточный цикл в виде неравномерного повышения уровня Ki-67 (ядерный белок), а с другой — дисрегуляции процессов апоптоза. Косвенными морфологическими признаками апоптоза в опухолях были «раковые жемчужины», фрагментация ядер с развитием кариопикноза.

Иммуногистохимическое исследование образцов опухоли в основной группе больных показало отсутствие пролиферативной и апоптотической активности клеток плоскоклеточного рака (табл. 2 и рис. 5).

Клетки базального слоя плоского эпителия вокруг опухоли экспрессировали Ki-67, p53 в 10–15% площади и не отличались от нормальных показателей. При гистологическом исследовании в большинстве случаев регистрировался плоскоклеточный рак высокой или умеренной степени дифференцировки, с участками ороговения. Встречались участки грануляционной ткани, богатой тонкостенными кровеносными сосудами, имелись признаки выраженного хронического воспаления стромы. В опухоли наблюдались фокусы клеток, представленные «клетками-тенями», с выраженными дистрофическими изменениями ядра и цитоплазмы.

Обнаруженные морфологические и иммунногистохимические изменения, вероятно, можно объяснить особенностями механизма воздействия на раковую клетку при лечении больных в основной группе комплекса суммарного действия: ДГТ, химиотерапии и УЗ-воздействия. Сравнительный анализ выявил, что в основной группе после проведенного лечения отсутствовали признаки пролиферативной и апоптотической активности клеток опухоли, что, мы считаем, является результатом биологической доступности лекарственных препаратов с помощью ультразвука. Предложенный способ воздействия вызывал повреждение ядерного и мембранного аппарата клеток, что приводило к развитию выраженных дистрофических и некробиотических изменений. Мы считаем, что в данной ситуации механизмы апоптоза и пролиферации клеток «выключаются» в связи с коагуляцией белка и неполноценностью ядер. Важно учитывать, что клетки базального слоя плоского эпителия сохраняли свою структуру, пролиферативную и апоптотическую активность, что свидетельствовало о сохранении регенерационной способности клеток. Сонодинамическая химиотерапия способствует подавлению биологической агрессивности опухоли, обеспечивает существенно более выраженный противоопухолевый эффект по сравнению с действием только ионизирующего излучения. Для суждения о тонких механизмах регуляции апоптоза и пролиферации клеток опухоли необходимо проводить комплексное исследование белков-регуляторов апоптоза — bcl-2, MDM-2, p21 и циклин-зависимых киназ (CDK) клеточного цикла, однако это требует дополнительного изучения.

Таким образом, проведенное морфологическое и иммунногистохимическое исследование дает основание считать, что разработанный метод лечения больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта более эффективен по сравнению с традиционным, использованным в контрольной группе. Последнее обстоятельство является доказательным аргументом для его применения в клинике.

Литература

1. Абросимов А. Ю., Бердов Б. А., Ерыгин Д. В. и соавт. Патоморфоз рака прямой кишки при неоадьювантной химиолучевой терапии // Архив патологии.— 2013.— № 6 — С. 27–31.
2. Андронова Н. В., Трещалина Е. М., Долгушин Б. И. и соавт. Концепция использования в онкологии ультразвукового воздействия средней интенсивности в сочетании с химиотерапией // Медицинская физика.—2010.— № 3.— С. 12–17.
3. Давыдов М. И., Аксель Е. М. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.— 2009.— Т. 20, № 3.— С. 52–90.
4. Непомнящая Е. М. Современные механизмы действия противоопухолевых препаратов и патоморфоз опухолей различных локализаций при неоадьювантной химиотерапии на аутосредах организма // Материалы III научной конференции РостГМУ, посвященной 95-летию высшего медицинского образования на Дону и 80-летию РостГМУ.— 2010.— С. 255–259.
5. Райхлин Н. Т., Райхлин А. Н. Регуляция и проявления апоптоза в физиологических условиях и в опухолях // Вопросы онкологии.— 2002.— Т. 48, № 2.— С. 159.
6. Франк Г. А., Данилова Н. В., Андреева Ю. Ю., Нефедова Н. А. Классификация опухолей молочной железы ВОЗ 2012 года // Архив патологии.— 2013.— № 2.— С. 53–63.
7. Хамитова Г. В., Хуснутдинов Ш. М., Леонтьева О. С. Морфологические изменения в опухоли после ультрасоновоздействия // Креативная хирургия и онкология.— 2010.— № 4 — С. 23–25.
8. Яковлева Л. П., Кропотов М. А., Матякин Е. Г., Удинцов Д. Б., Жарков О. А., Доброхотова В. З., Мудунов А. М., Зимина Н. А., Бржезовский В. Ж., Романов И. С., Павловская А. И. Анализ прогностических факторов и выбор тактики лечения при раке слизистой оболочки полости рта // Сибирский онкологический журнал..— 2010.— № 3 (39).— С. 83–85.
9. Mo S., Coussios C.— C., Seymour L., Carlisle R. Ultrasound-enhanced drug delivery for cancer // Expert Opin. Drug Deliv.— 2012.— № 9 (12).— P. 1525–1538.

JOURNAL
OF MALIGNANT
TUMOURS

Уровень гормонов в ткани рака тела матки и интактных яичниках ассоциированный с различными вирусными инфекциями

БАНДОВКИНА В.А., ФРАНЦИЯНЦ Е.М., МОИСЕЕНКО Т.И., ВОВКОЧИНА М.А., АДАМЯН М.Л., КОМАРОВА Е.Ф., ЧЕРЯРИНА Н.Д., ЗЫКОВА Т. А.
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону

Известно онкогенное влияние трансформирующих вирусов на риск развития онкологических заболеваний. Практически не исследовано влияние широко распространенных, зачастую персистирующих инфекций, типа вируса простого герпес (ВПГ), цитомегаловируса (ЦМВ) и хламидийных инфекций на гормональный фон в органах репродуктивной системы и роль их в патогенезе рака тела матки. Целью работы явилось изучение влияния инфекционных агентов в самостоятельном и сочетанных вариантах на локальный гормоногенез тканей матки и яичников у больных раком тела матки менопаузального возраста. В опухоли, перифокальной зоне и неизмененных яичниках у больных раком тела матки ИФАи ПЦР методами определяли наличие вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловирусную и хламидийную инфекции. В зависимости от инфицированности тканей изучали уровень локальной насыщенности образцов эндометрия и яичников половыми гормонами, секстероидсвязывающим глобулином, пролактином. Присутствие инфекционных агентов оказывает модифицирующее влияние на локальный гормоногенез, увеличивая интенсивность нарушений, что приводит к дисбалансу стероидов, нарушению соотношения метаболитов эстрогенов и усилению пролактинемии не только в опухолевой ткани, но и в неизмененных яичниках у больных раком тела матки.

Ключевые слова: Рак тела матки, ЦМВ, ВПЧ, хламидии, половые гормоны, пролактин, сексстероидсвязывающий белок, пролактин.

Контактная информация:
Бандовкина Валерия Ахтямовна, super.gormon@yandex.ru, контактный телефон: +79054257627
Bandovkina Valerya, Frantsiyants Elena, Moiseenko Tatiana, Vovkochina Marina, Adamyan Mary, Komarova Ekaterina, Cheryarina Nataliya, Zykova Tatiana.

Проблема инфекций вышла на новый уровень, появляется все больше сведений о присутствии нетрансформирующих, т.е. инфекционных, а не онкогенных вирусов в опухолевых клетках и их возможном участии в прогрессии онкологических заболеваний [1]. При этом участие инфекционных — ВПГ, ЦМВ и бактерий рода хламидий в возникновении и развитии злокачественных процессов у человека остается спорным. Немногочисленные данные о влиянии цитомегаловирусной инфекции на течение рака предстательной железы, показали, ухудшение прогноза течения заболевания у ЦМВ-положительных больных РПЖ. Имеются сведения об активизации роста миоматозных узлов некоторыми вирусами (аденовирусы, папилломавирус, вирус герпеса). Поэтому заболевания, связанные с перенесенной вирусной инфекцией, часто являются премобидным фоном миомы матки [2]. Предполагается, что именно хронический инфекционно-иммунный воспалительный процесс, вызываемый персистирующими инфекциями, способен приводить к структурным, морфологическим, метаболическим и другим сдвигам в органах и системах организма хозяина и является предпосылкой и основанием формирования соматической патологии.

Рассматривая менопаузу, как период резкой и разнообразной качественной перестройки многих гомеостатических систем, можно предположить, что результатом этого могут стать нарушения в системе взаимодействия макро-микроорганизм. Изучение роли инфекционных факторов и их влияние на изменение эндокринного фона в гормонозависимых тканях в менопаузальный период может способствовать выяснению причин резкого подъема частоты онкологической заболеваемости у женщин старше 50 лет и возможности профилактики и лечения.

Цель работы

Целью работы явилось изучение влияния инфекционных агентов в самостоятельном и сочетанных вариантах на локальный гормоногенез тканей матки и яичников у больных раком тела матки менопаузального возраста.

Материалы и методы

Исследован 41 образец ткани рака эндометрия и 41 образец визуально неповрежденной ткани матки, и 67 образцов гистологически неизмененной ткани яичников, полученные при оперативном лечении больных раком тела матки T1–2N0M0. Гистологическое строение — эндометриоидная аденокарцинома. Средний возраст 53,4±3,2 года. Уровень показателей эстрона (Е 1), эстрадиола (Е 2), свободного эстриола (св.Е 3), метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ и 16-ОНЕ (ИФА, Эстрамет ВСМ Diagnostics, США) тестостерона (Т общ. и Т св.), пролактина (ПРЛ), прогестерона (Р4) и стероид-связывающего глобулина (ССГ), определяли в 10% цитозолях, приготов-

Таблица 1. **Уровень стероидов, метаболитов эстрона, пролактина и ССГ в интактной ткани эндометрия и в злокачественной опухоли эндометрия, без инфекций**

Показатели	Интактная ткань эндометрия (без инфекций)	Опухолевая ткань эндометрия (без инфекций)
Эстрон (пг/г тк)	144,8±11,5	172,2±11,3
Эстрадиол, (пг/гтк)	2,3±0,18	3,4±0,281
Св. эстриол, (нм/г тк)	22,2±1,8	22,1±2,1
2ОН, (нг/г тк)	9,3±0,5	7,05±0,451
16ОН, (нг/г тк)	7,8±0,8	9,3±0,8
2ОН/16ОН	1,2±0,07	0,75±0,061
Тестостерон общ, (нм/г тк)	70,4±6,4	103,8±8,21
Тестостерон св., (пг/г тк)	2,3±0,2	17,0±1,21
ССГ, (нм/г тк)	161,0±6,2	51,9±4,31
Пролактин, (мМе/гтк)	132,5±9,5	217,5±18,51
Прогестерон, (нм/г тк)	54,0±4,1	35,1±2,71
Е 2/ССГ*100	1,42±0,12	6,6±0,41

Примечание: 1- отличие от интактной ткани эндометрия

ленных на 0,1М калий-фосфатном буфере pH 7.4, содержащим 0,1% Твин-20 и 1% БСА, методом ИФА с использованием стандартных тест-систем (ХЕМА, Алкор-Био, Россия, DBC Канада). В качестве контрольных образцов использовали интактную ткань матки и яичников без Ig G к инфекционным агентам. Для определения цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ), вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ) и хламидийной инфекции в ткани яичников были использованы стандартные ИФА методы (ХЕМА, Россия). Выявление ДНК цитомегаловируса и вируса простого герпеса проводили методом мультиплексной ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени» на термоциклере RotorGene 6000 (QIAGEN, Германия).

Во всех случаях получено письменное добровольное информированное согласие больных. Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica 6,0.

Результаты исследования

Антитела IgG к антигенам вирусов и хламидий в злокачественных опухолях эндометрия и в неизмененном эндометрии отсутствовали в 31,7% и в 40% случаев соответственно. С целью установления локальных гормональных нарушений, характерных для злокачественной опухоли, было проведено сравнение уровня гормонов в ткани РЭ и визуально неповрежденной ткани эндометрия не пораженных инфекционными агентами (табл. 1). Исследования эстрогенов показало рост локального эстрадиола в опухолевой ткани в 1,5 раза по сравнению с интактным эндометрием на фоне неизмененных эстрона и свободного эстриола. При этом в опухолевой ткани было отмечено снижение в 1,3 раза концентрации 2ОН-метаболита, за счет чего произошло уменьшение в 1,6 раз коэффициента соотношения метаболитов эстрогенов 2ОНЕ/16ОНЕ по сравнению с интактным эндометрием.

Что касается андрогенов, то в злокачественной опухоли уровень общего тестостерона был повышен в 1,5 раза, а его свободной формы в 7,4 раз, что демонстрировало высокую биологическую доступность локального гормона. Уровень ССГ в опухоли оказался ниже, чем в интактной ткани в 3,1 раза, что может свидетельствовать о нарушении обратных связей в пораженных опухолевым ростом тканях. Считается, что ССГ обладает прямым сродством к эстрогенам и обратным сродством к тестостерону, то есть при повышении уровня эстрогенов уровень ССГ также возрастает, а при повышении концентрации тестостерона в крови — уровень ССГ снижается [3]. Мы сочли целесообразным рассчитать коэффициент отношения содержания эстрадиола к уровню ССГ для выяснения истинной доли свободного гормона. Коэффициент Е 2/ССГ оказался повышенным в опухолевой ткани в 4,7 раз, по сравнению с интактным эндометрием. Насыщенность аденокарциномы пролактином была выше, чем в визуально неизмененном эндометрии в 1,6 раз, а прогестероном ниже в 1,5 раза. Злокачественная опухоль отличалась от интактного эндометрия гиперстероидонемией, выраженной в повышенном уровне эстрадиола и тестостерона (как общей, так и свободной форм), на фоне дисбаланса в соотношении метаболитов и снижении концентрации ССГ, гиперпролактинемией и прогестероновым дефицитом. Полученные данные согласуются с рядом исследований гормонов в злокачественных опухолях [4].

Далее представляло интерес исследовать влияние на локальный гормоногенез инфекций, трансформирующее генетическое действие которых не доказано, но процент заражения, которыми, в человеческой популяции крайне высок. ИФА методами исследовали образцы тканей эндометрия и выявили, что различные серотипы вирусов герпеса человека (1-го и 2- ого типов, а также

цитомегаловирус) по отдельности или в сочетании друг с другом и с хламидийной инфекцией обнаруживаются в 60–68,3% наблюдений в злокачественных опухолях эндометрия и в визуально неизмененной ткани матки. Однако распределение инфекционных агентов в процентном соотношении было различным, в зависимости от наличия или отсутствия злокачественного процесса. В аденокарциноме эндометрия в наибольшем количестве — в 26,8% случаев обнаруживали Ig G к антигенам ВПГ; затем следовали в 17,1% случаев — Ig G к антигенам ЦМВ+ВПГ+ хламидии; и в равных значениях 12,2% — Ig G к антигенам ЦМВ, и Ig G к антигенам ЦМВ+ ВПГ. Визуально неповрежденная ткань эндометрия в 20% случаев содержала Ig G к антигенам ЦМВ, в 15% — Ig G к ВПГ 1-го и 2-го типов и 15% — Ig G к сочетанию ЦМВ+ ВПГ 1-го и 2-го типов и только в 10% — Ig G к хламидиям+ЦМВ+-ВПГ. Обращало внимание отсутствие образцов, как ткани рака эндометрия, так и визуально неповрежденного эндометрия, содержащих Ig G к антигенам рода хламидия в самостоятельном варианте. Таким образом, в настоящем исследовании выявилась избирательность инфицирования тканей вирусными и бактериальными агентами.

Неповрежденная ткань эндометрия в 1,6 раз чаще поражалась ЦМВ и в 1,8 раз меньше ВПГ, чем злокачественная опухоль эндометрия. При этом частота сочетанного поражения ЦМВ+ВПГ статистически достоверно не отличалась в зависимости от опухолевого роста. Что касается хламидийной инфекции, которая в самостоятельном проявлении в ткани эндометрия не встретилась, то обнаружение ее в сочетании с ЦМВ+ВПГ оказалось в 1,7 раз выше в злокачественной опухоли, по сравнению с неизмененным эндометрием. Известно, что каждый вирус способен репродуцироваться в клетках определенного типа. Тропность вируса определяется, главным образом, наличием на клеточной поверхности специфических рецепторов, обусловливающих адсорбцию и проникновение вируса в клетку. Возможно, что вирусные и бактериальные инфекции имеют различную тропность к тканям и в зависимости от насыщенности их гормонами и пролиферативной активности. Можно предположить, что ВПГ, в отличие от ЦМВ «предпочитают» незрелые, менее дифференцированные клетки с высоким индексом пролиферации. Кроме того, возможно, что хламидии обладают тропностью к тканям с высоким уровнем эстрогенов, что и было выявлено в злокачественной опухоли.

Для того, что бы оценить влияние инфекционных агентов на гормоногенез в злокачественных опухолях, было проведено сравнение локальной гормональной насыщенности аденокарциномы эндометрия без вирусной инфекции с опухолевыми тканями, пораженными одиночными либо сочетанными инфекционными агентами (таблица 2).

Наличие инфекционных агентов в самостоятельном или сочетанном вариантах привело к повышению уровня эстрона и/или эстрадиола в опухолевой ткани. ВПГ в самостоятельном варианте вызвал повышение уровня как эстрона — в 1,3 раза, так и эстрадиола — в 1,9 раз; самостоятельный ЦМВ или сочетанный с ВПГ — сказался на подъеме эстрона — в 1,7 и 1,4 раза соответственно, а сочетание ВПГ+ЦМВ+хламидии повлияли на рост в 1,6 раз эстрадиола, при сравнении с неинфицированной аденокарциномой. При этом уровень свободного эстриола и метаболитов эстрогенов оставались неизменными, по сравнению с незараженной инфекциями опухолевой тканью эндометрия. Как упоминалось выше (таблица 1), изначально, неинфицированная злокачественная опухоль обладала повышенной насыщенностью эстрадиолом, и сниженным коэффициентом соотношения 2ОН/16ОН, по сравнению с интактным эндометрием. Что касается андрогенового фона, то в злокачественной опухоли под действием инфекций уровень общего и свободного тестостерона снизился в разной степени в 1,4–3,4 раза и 1,6–3,5 раза соответственно. При этом если под действием ЦМВ самостоятельного или в сочетании с ВПГ и ВПГ+хламидии, концентрация тестостерона общего снизилась в среднем в 1,5 раз, то под влиянием самостоятельного ВПГ — в 3,4 раза. Насыщенность свободной формой тестостерона при самостоятельном ЦМВ и ВПГ упала в среднем в 1,7 раз, а при сочетании инфекций — в 3,5 (ЦМВ+ВПГ) и в 2,8 раза (ЦМВ+ВПГ+хламидии). Самостоятельный ВПГ не повлиял на содержание ССГ в опухоли, а в сочетании с ЦМВ и с хламидиями — повысил показатели в 1,8 раза и в 1,3 раза соответственно, также в 2 раза повысился уровень ССГ при инфицировании опухоли одиночным ЦМВ.

Необходимо отметить, что снижение уровня свободной формы тестостерона в опухолевой ткани под действием инфекций все же не привело к достижению исходных значений 2,3±0,2 пг/гтк., характерных для интактного эндометрия. Также не достиг своего нормального уровня под действием инфекций и секс-связывающий глобулин. Вероятней всего, снижение уровня тестостерона связано с усилением синтеза эстрогенов (эстрона и эстрадиола), но при этом инфицированные опухоли продолжают развиваться на повышенном фоне андрогенов, о чем свидетельствуют высокие значения биологически доступного тестостерона.

Одним из ярких проявлений влияния инфекционных агентов на гормоногенез в опухолевой ткани явилось существенное — в 2,6–3,2 раза повышение уровня пролактина, с максимальным эффектом при ВПГ и ЦМВ. Не было отмечено влияния инфекций на уровень прогестерона в опухоли эндометрия, его содержание оставалось в 1,5 раз ниже, относительно интактной ткани. При рассмотрении коэффициента соотношения эстрадиола к ССГ было выявлено его повышение в 1,7 раза только в случае инфицирования ткани ВПГ, в то время как в остальных случаях он либо не отличался от показателей в злокачественной опухоли (ЦМВ+ВПЧ+хламидии), либо был ниже в 1,7–2,1 раза (ЦМВ и ЦМВ+ВПГ). Следует отметить, что даже при таком снижении Е 2/ССГ был выше более чем в 2 раза по сравнению с интактным неинфицированным эндометрием.

Некоторые авторы считают роль вирусной инфекции в возникновении рака эндометрия незначительной, в отличие от рака шейки матки и яичников [1]. Исходя из исследования локального гормоногенеза в инфицированной опухолевой ткани матки, можно утверждать, что это не совсем так. Как инфекционные заболевания, так и злокачественный процесс, являются системными заболеваниями. Велика вероятность поражения инфекционными агентами также и незатронутых опухолевым процессом яичников, модификация гормоногенеза в которых оказывает влияние на процессы пролиферации и дифференцировки в тканях эндометрия.

В ходе исследования тканей яичников у больных раком тела матки было выявлено преимущественное — в среднем в 1,4 раза выше поражение тканей яичников, по сравнению с эндометрием — в 89,4% случаев против 60%-68,3%. При этом для ткани яичников приблизительно в равных долях характерно заражение самостоятельным ВПГ, или сочетанным с ЦМВ и хламидийной инфек-

Таблица 2. **Уровень стероидов, метаболитов эстрона, пролактина и ССГ в злокачественных опухолях эндометрия, без инфекций и пораженных различными инфекциями**

Показатели	Опухолевая ткань эндометрия без инфекций	Опухолевая ткань эндометрия с ЦМВ	Опухолевая ткань эндометрия с Вирусами герпеса 1 и 2 типов	Опухолевая ткань эндометрия с Вирусами герпеса 1 и 2 типов + ЦМВ	Опухолевая ткань эндометрия с Вирусами герпеса 1 и 2 типов +ЦМВ +хламидии
Эстрон (пг/г тк)	172,2±11,3	300±22,11	228±15,21	237,7±18,11	194,0±12,7
Эстрадиол (пг/гтк)	3,4±0,281	3,3±0,18	6,4±0,41	3,7±0,25	5,4±0,41
Св. эстриол (нм/г тк)	22,1±2,1	20,8±1,5	21,6±1,7	19,4±1,4	23,6±1,9
2ОН (нг/г тк)	7,05±0,45	7,8±0,4	7,3±0,6	7,8±0,6	7,6±0,6
16ОН (нг/г тк)	9,3±0,8	10,0±0,7	10,1±0,7	10,2±0,8	12,1±1,0
2ОН/16ОН	0,75±0,06	0,8±0,04	0,72±0,04	0,75±0,05	0,60±0,04
Тестостерон (нм/г тк)	103,8±9,5	66,0±5,11	30,8±2,81	68,6±4,61	76,7±5,71
св.Т (пг/г тк)	17,0±1,2	10,5±0,91	9,6±0,81	4,9±0,321	6,0±0,51
ССГ (нм/г тк)	51,9±4,3	103,4±9,81	58,0±3,6	93,4±5,31	67,7±5,71
Пролактин (мМе/гтк)	217,5±18,5	664,9±54,71	706,2±54,91	569,3±42,71	555,7±48,11
Прогестерон (нм/г тк)	35,1±2,7	32,0±2,4	39,0±2,1	33,2±2,7	36,9±2,7
Е 2/ССГ*100	6,6±0,5	3,2±0,21	11,0±0,91	4,0±0,31	8,0±0,4

Примечание: 1- отличие от опухолевой (без инфекций) ткани эндометрия

цией — по 30,3%-28,8% случаев; затем в 22,7% случаев следовало сочетание ЦМВ+ВПГ, с наименьшей частотой было отмечено поражение одиночным ЦМВ. Для злокачественной опухоли эндометрия приоритетным оказалось заражение ВПГ 1-го и 2-го типов — 26,8% случаев, затем следовали сочетание всех исследованных инфекций — в 17,1% случаев и с равной частотой ЦМВ и ЦМВ+ВПГ — в 12,2% случаев. Только для визуально неизмененного эндометрия наибольшая частота заражения приходилась на ЦМВ — 20%, затем с равной частотой ВПГ и ВПГ+ЦМГ — по 15%, наименьшая зараженность была сочетанием ЦМВ+ВПГ+хламидии — в 10% случаев.

В связи с повышенной зараженностью яичников сочетанием вирусных инфекций с хламидийной можно предположить, что хламидии обладают тропностью к эстроген-продуцирующим тканям, а сочетание с вирусами облегчает поражение ослабленного организма. Имеются литературные данные о том, что у женщин Chlamydia trachomatis поражает апикальную поверхность поляризованных поверхностных клеток цилиндрического эпителия, тропизм которых усилен в эстроген-доминантных эпителиальных клетках эндометрия. Также было обнаружено, что эстрогены усиливают взаимодействие хламидий с клетками и внутриклеточное развитие их включений. Повышенные уровни эстрогенов могут способствовать персистенции хламидий напрямую, облегчая их внутриклеточное развитие, или опосредованно, модулируя профиль секреции цитокинов или клеток иммунной системы [5].

Результаты исследования влияния инфекций на уровень гормонов в ткани яичников показали, что ЦМВ, ВПГ, а также их сочетанное воздействие с хламидиями вызывают однонаправленные изменения уровня гормонов (таблица 3 и 4).

В ткани инфицированных яичников произошло повышение концентрации эстрона в 1,6–3,5 раза, по сравнению с образцами без инфекций. Максимальный рост гормона произошел при заражении ВПГ и превысил показатели в остальных группах в среднем в 1,85 раз. При этом насыщенность инфицированных яичников эстрадиолом оказалась резко снижена — в 7,3–16,4 раза, с максимальным падением при сочетанном воздействии ЦМВ и ВПГ — в среднем в 2 раза ниже, чем при самостоятельном варианте или в сочетании с хламидиями. На насыщенность яичников свободным эстриолом наличие инфекций влияние не оказало. Можно утверждать, что при поражении инфекциями яичниками в них изменяется баланс эстрогенов в сторону преобладания эстрона. Известно, что синтез эстрона существенно возрастает с наступлением менопаузы и в итоге он замещает эстрадиол, однако во время менопаузы эстрон синтезируется в альтернативных источниках, а не яичниках.

При расчете коэффициента соотношения Е 1/Е 2 было установлено, что максимальное превалирование эстрона —

Таблица 3. **Влияние инфекционных агентов на насыщенность эстрогенами и их метаболитами, гистологически не измененной ткани яичников при РТМ**

	Яичники без инфекций (7,6%)	Яичники (ЦМВ) (11,9%)	Яичники (ВПГ) (32,8%)	Яичники (ЦМВ+ВПГ) (11,9%)	Яичники (ЦМВ+ВПГ +Хламидии) (35,8%)
Эстрон (пг/г тк)	348,2±26,7	570,8±42,11	1213,6±89,21,2	611,7±50,11	735,7±60,21
Эстрадиол (пг/гтк)	40,9±2,9	4,4±0,41	5,6±0,31	2,5±0,181,2	5,1±0,31
Св. эстриол (нм/г тк)	20,3±1,7	21,6±1,9	24,3±2,0	21,7±1,6	22,2±1,9
2ОН (нг/г тк)	9,0±0,5	6,7±0,41	7,2±0,4	7,9±0,5	6,0±0,31
16ОН (нг/г тк)	9,2±0,7	10,1±0,9	11,1±0,8	12,0±1,01	9,5±0,6
2ОН/16ОН	1,0±0,01	0,66±0,041	0,64±0,031	0,65±0,041	0,63±0,051
Е 1/Е 2	8,5±0,6	129,7±9,51	216,7±18,61	244,7±20,11	144,3±9,81

Примечание:1-достоверное отличие по сравнению с неинфицированными образцами; 2-достоверное отличие от образцов с другими инфекционными агентами

Таблица 4. **Влияние инфекционных агентов на насыщенность половыми гормонами, ССГ и пролактином, гистологически не измененной ткани яичников при РТМ.**

	Яичники без инфекций (7,6%)	Яичники (ЦМВ) (11,9%)	Яичники (ВПГ) (32,8%)	Яичники (ЦМВ+ВПГ) (11,9%)	Яичники (ЦМВ+ВПГ +Хламидии) (35,8%)
Пролактин (мМе/гтк)	148,5±11,3	590,7±41,21	588,8±49,31	554,0±50,41	622,4±51,71
Прогестерон (нм/г тк)	43,7±3,5	21,8±1,91	26,2±1,81	23,9±1,71	33,8±2,51
Тестостерон (нм/г тк)	44,7±3,4	98,1±5,21	105,5±7,31	117,6±7,81	226,9±10,71
Св. Т (пг/г тк)	36,2±2,5	80,0±6,71	123,1±10,41	111,6±9,61	55,3±2,11
ССГ (нм/г тк)	88,4±6,2	92,1±7,8	97,4±6,5	247,6±18,21	267,0±21,41
Е 1/Р4	7,97±0,5	26,2±2,41	46,3±3,01	25,6±1,31	21,8±1,71

Примечание: 1-достоверные отличия от показателей в яичниках без инфекций

в 25–28,8 раз по сравнению с неинфицированной тканью, наблюдалось при ВПГ и его сочетании с ЦМВ. В остальных случаях — при самостоятельном ЦМВ и сочетании с хламидиями, соотношение эстрона к эстрадиолу возросло в 15–16 раз. Несмотря на то, что эстрон является менее активным эстрогеном, по сравнению с эстрадиолом, он играет важную роль в патогенезе опухолевых процессов. Согласно современным представлениям основным фактором, стимулирующим эстроген-зависимые ткани к патологическому росту является не сам уровень эстрогенов, а нарушение баланса его метаболитов [6]. Учитывая противоположные биологические свойства 2ОНЕ и 16ОНЕ производных эстрогенов, 2-гидроксилирование и 16α-гидроксилирование определяют соотношение канцерогенных и антиканцерогенных метаболитов [7].

В настоящее время считается установленным, что для поддержания нормального гормонального баланса у женщин в постменопаузе необходимо, чтобы концентрация 2-ОНЕ 1 превышала концентрацию 16α-ОНЕ 1 как минимум в 2 раза. При понижении данного соотношения статистически значимо возрастает риск возникновения РМЖ. Таким образом, соотношение метаболитов эстрадиола — 2-ОНЕ 1/16а-ОНЕ 1 — можно считать адекватным универсальным биологическим маркером и надежным диагностическим критерием при определении риска и прогноза развития эстроген-зависимых опухолей [2,8].

В результате исследования выявлено, что снижение уровня 2ОНЕ в 1,3–1,6 раз при самостоятельном поражении ЦМВ или в сочетании с ВПГ и хламидиями, а также повышение уровня 16ОНЕ в 1,3 раза в случае сочетанного воздействия ЦМВ и ВПГ. Как при самостоятельных инфекциях, так и при сочетанных коэффициент 2ОНЕ/16ОНЕ снижался в среднем в 1,5 раз, по сравнению с пока-

зателями в неинфицированных яичниках. Необходимо отметить тот факт, что в целом уровень эстрогеновых метаболитов не вырос, изменилось их соотношение. Таким образом, в настоящем исследовании были выявлены нарушения в метаболизме эстрогенов, имеющие важное патогенетическое значение в развитии злокачественного процесса репродуктивной системы.

Кроме эстрогенов в ткани яичников было изучено влияние инфекций на уровень прогестерона и тестостерона — общей и свободной форм, а также ССГ и пролактина (таблица 4). Было установлено повышение уровня пролактина в 4 раза, по сравнению с неинфицированными яичниками, во всех исследованных образцах, вне зависимости от того, один или несколько инфекционных агентов поражали ткань.

Концентрация прогестерона в инфицированных яичниках снизилась в 1,3–2 раза. При этом сочетание вирусных инфекций с бактериальной (хламидиями) — оказало минимальное воздействие, тогда как ЦМВ и ВПГ — в сочетанном, и/или самостоятельном вариантах вызывали в 1,3–1,6 раз более выраженное снижение насыщенности яичников прогестероном. Концентрация тестостерона в инфицированной ткани была выше, чем в интактной в 2,2–5,1 раз, с максимумом при комплексном поражении вирусами и хламидиями. При этом уровень свободной формы андрогена при сочетании хламидии+-ЦМВ+ВПГ превышал показатели в интактных яичниках в 1,5 раза, тогда как при ЦМВ — в 2,2 раза, а ВПГ+ЦМВ и ВПГ– в 3,1–3,4 раза. Насыщенность ткани ССГ возрастала в 1,8–2,1 раз только при сочетанных инфекционных поражениях, самостоятельный ЦМВ и ВПГ не влияли на его концентрацию.

Так как основная доля эстрогенов в инфицированных яичниках приходилась на эстрон, то был рассчитан коэффициент соотношения Е 1/Р4, по показателям которого была выявлена гиперэстрогения: максимальные превышение в 5,8 раз Е 1/Р4 было отмечено в ткани яичников пораженной ВПГ, в остальных случаях коэффициент превышал показатели в неинфицированной ткани в 2,7–3,3 раза.

Очевидно, что инфекции оказывали существенное влияние на гормональный фон гистологически неизмененных яичников при раке тела матки у женщин в менопаузе. При этом изменялось соотношение эстрогенов в сторону преобладания эстрона, росла насыщенность тестостероном (как свободной, так и общей формы) и пролактином, нарушался баланс между физиологическими и «агрессивными» метаболитами эстрогенов в сторону преобладания агрессивных, снижался уровень прогестерона. Обращало на себя внимание возрастание интенсивности воздействия при сочетании ЦМВ+ВПГ и ЦМВ+ВПГ+хламидии, это касалось только уровня ССГ и общей формы тестостерона, а также весомые изменения при самостоятельном ВПГ — это касалось уровня эстрона и, соответственно коэффициентов его соотношения.

Подводя итог полученным результатам можно говорить о несомненном модифицирующем влиянии инфекций как с доказанным трансформирующим онкогенным действием — ВПЧ 16 и 18 типов, так и не обладающих онкогенным потенциалом — ВПГ 1 и 2-го типов, ЦМВ, хламидийная инфекция, на локальный синтез гормонов в репродуктивных тканях у больных раком тела матки. Данное влияние распространяется не только на неизмененные яичники, но и на опухоль и окружающую ее зону. По большей части под действием инфекций увеличивается интенсивность гормональных нарушений, что приводит к дисбалансу андрогенов, прогестинов и эстрогенов, нарушению соотношения метаболитов эстрогенов, усилению пролактинемии. Не выявленные и/или нелеченные инфекции длительное время присутствующие в организме человека могут оказаться благоприятной почвой для изменения локального метаболизма способствующего развитию злокачественной опухоли.

Литература

1. Бабаева Н. А., Ашрафян Л. А., Антонова И. Б., Люстик А. В. 2013. Роль папилломавирусной инфекции при раке женской репродуктивной системы в постменопаузальном периоде. «Вестник российского научного центра рентгенорадиологии». (URL: http:// vestnik.rncrr.ru)
2. Киселев В. И., Сидорова И. С., Унанян А. Л., Мужейнек Е. Л. 2011. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. Медпрактика-М.
3. Rosner W, Hryb DJ, Khan MS, 2010. Sex hormone-binding globulin mediates steroid hormone signal transduction at the plasma membrane. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 69 (1–6), 481–485.
4. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Гуськова Н. К., Комарова Е. Ф. 2013. Влияние восходящей хламидийной инфекции на уровень половых гормонов в крови у женщин с воспалительными и пролиферативными процессами гениталий. Фундаментальные исследования 7 (2), 419–422.
5. Davis C. H., Raulston J. E. & Wyrick P. B 2002 Protein disulfide isomerase, a component of the estrogen receptor complex, is associated with Chlamydia trachomatis serovar E attached to human endometrial epithelial cells. Infection and Immunity. 70, 3413–3418.
6. Ашрафян Л. А., Киселев В. И., Муйжнек Е. Л. 2009. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов. М.: Молодая гвардия.
7. Бабаева Н. А., Ашрафян Л. А., Антонова И. Б., Моцкобили Т. А., Люстик А. В. 2013. Роль метаболитов эстрогенов в патогенезе рака молочной железы, эндометрия и яичников Вестник российского научного центра рентгенорадиологии», 2013 (URL: http:// vestnik.rncrr.ru)
8. Ашрафян Л. А., Антонов И. Б., Боженко В. К., Басова И. О. 2007. Особенности метаболизма эстрогенов при раке эндометрия в постменопаузе. Сибирский онкологический журнал. Научно-практическое издание. Приложение 1, 121. Материалы российской научно-практической конференции «Современные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения рака эндометрия». Томск.

JOURNAL
OF MALIGNANT
TUMOURS

Ингибиторы протеолиза в ликворе больных злокачественными глиомами после двух видов локальной интраоперационной химиотерапии

КОЗЛОВА Л. С., ФРАНЦИЯНЦ Е. М., АТМАЧИДИ Д. П., ГОРБУНОВА Т. А.
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Контактная информация:
*__Козлова Лариса Степановна__: e-mail: super.gormon@yandex.ru, тел:+7 (909) 427–74–71
*Contact person:
*__Kozlova Larisa Stepanovna__: e-mail: super.gormon@yandex.ru
Kozlova Larisa Stepanovna, Frantsiyants Elena Mikhaylovna,
Atmachidi Dmitri Panayotovich, Gorbunova Tatiana Aleksandrovna
FSBI «Rostov Research Oncological Institute» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don,
e-mail: super.gormon@yandex.ru

Реферат.Исследован ликвор 52 оперированных больных злокачественными глиомами (Т 2–3NxMo) с целью изучения острофазных α-2-макроглобулина (α-2М) и α-1-протеиназного ингибитора (α-1ПИ) при двух видах локальной интраоперационной химиотерапии (ЛИХТ-1 и ЛИХТ-2).Определяли α-2М и α-1ПИ до ЛИХТ (фон), а также на 7 сутки, через 1 и 2 месяца послеоперационного (п/о) периодаметодом иммуноферментного анализа на стандартных тест-наборах. Контролем служил ликвор 9 больных, у которых исключён воспалительный и/или злокачественный процесс в мозге.Гендерные и возрастные различия в ликворе не установлены.При каждом способе лечения установлена различная реакция больных на ЛИХТ, в связи с чем выделены отдельные группы с неблагоприятным и благоприятным течением послеоперационного периода. На 7 сутки п/о вгруппах после ЛИХТ-1 и ЛИХТ-2 с неблагоприятным течением послеоперационного периода α-2М при обоих видах терапии был достоверно ниже, чем в обеих группах с благоприятным послеоперационным периодом; α-1ПИ на 7 сутки после ЛИХТ-1 и ЛИХТ-2 в группах с отрицательной динамикой был достоверно выше, чем в группах с положительной динамикой, фона и контрольного ликвора.Через 2 месяца после ЛИХТ-1 в 18,5% случаев из 27 больных наблюдали продолженный рост опухоли с летальным исходом, у остальных выживших активность α-2М оставалась высокой. Через 2 месяца после ЛИХТ-2 количество α-2М в ликворе больных снижалось, относительно предыдущего периода и фона ($p<0,01$ во всех случаях), оставаясь достоверно выше данных контрольного ликвора, летальных исходов в этот период не зарегистрировано. Через 2 месяца α-1ПИ в ликворе больных с отрицательной динамикой после ЛИХТ-1 оставался выше контроля на 38,8%, а после ЛИХТ-2 он был ниже контроля на 24,1%.В обеих группах с положительной динамикой α-1ПИ соответствовал условной норме контрольной группы. Длительное сохранение высокой ингибиторной ёмкости ликвора или снижение её ниже условной нормы свидетельствует о локальном воспалении или о возможности продолженного роста опухоли и может служить прогностическим фактором для раннего определения тяжести состояния больного в п/о период. ЛИХТ-2 оказалась более успешной, поскольку все больные выжили, неврологического дефицита не наблюдалось.

Ключевые слова: злокачественные глиомы, локальная химиотерапия, ингибиторы

Исследования ликвора обладают особой диагностической ценностью при онкологических заболеваниях центральной нервной системы, поскольку он является внутренней средой мозга и отражает его метаболизм [1]. Ингибиторная ёмкость биологического материала является обязательной формой эндогенного контроля протеолиза. Повышенная активность протеиназ может вызывать рефлекторное увеличение ингибиторного ответа, как контролирующего фактора. С другой стороны, повышение или снижение активности ингибиторов может быть и первичным, т.к. α-2-макроглобулин (α-2М) и α-1-протеиназный ингибитор (α-1ПИ) являются острофазными белками [2,3]. Ингибитор α-2М является полифункциональным белком, способным связывать широкий спектр цитокинов и практически все известные протеолитические ферменты [Зорина В.Н. и соавт., 2009]. Активность α -1ПИ давно уже рассматривается как важный показатель противоопухолевой защиты организма [4]. Изменения указанных эндогенных ингибиторов, как острофазных белков, могут дать информацию об эффективности локальной интраоперационной (1) и сочетанной с послеоперационной (2) химиотерапии (ЛИХТ-1 и ЛИХТ-2).

Цель исследования

Изучение динамики универсальных эндогенных ингибиторов ликвора при двух различных способах локальной химиотерапии злокачественных глиом.

Материалы и методы

В ликворе 52 больных злокачественными глиомами (33 мужчин, 19 женщин, 28–56 лет, Т 2–3NxMo) определяли α-2М и α-1ПИ до ЛИХТ (фон), а также на 7 сутки, через 1 и 2 месяца послеоперационного периода. Содержание ЛИХТ-1: 0,2 мг карбоплатина вносили в контейнер из гемостатической губки, производили гемостаз и помещали в ложе удалённой опухоли (27 больных). Содержание

ЛИХТ-2: интраоперационно, через резервуар Ommaya в ложе удалённой опухоли вводили 0,4 мг цисплатина и 15 мг метотрексата, повторяли ещё 2 раза с интервалом в 1 месяц (25 больных). Взятие ликвора производили люмбальной пункцией на 7 день после введения препаратов, общепринятым методом с целью снижения внутричерепного давления, получив предварительно согласие больных. Полученный биологический материал в нативном состоянии немедленно использовали для исследований, при необходимости его сохраняли при –20°Сне более 1 месяца. Определение эндогенных ингибиторов осуществляли методом иммуноферментного анализа на стандартных тест-наборах. Контролем служил ликвор 9 больных (6 мужчин 3 женщины, 23–52 лет) у которых исключён воспалительный и/или злокачественный процесс в мозге. Статистическую обработку полученных цифровых данных проводили при помощи пакета сертифицированных прикладных программ Statistica v. 7 и Microsoft Excel XP. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли с помощью t-критерия Стъюдента.

Результаты и их обсуждение

Злокачественные глиомы локализовались в больших полушариях головного мозга. Исследование эндогенных ингибиторов в ликворе до начала операции и лечения (фон) не выявило существенной разницы величин между больными разного возраста контрольной группы, а также поступившими на лечение ЛИХТ-1 и ЛИХТ-2. Гендерные различия в содержании эндогенных ингибиторов также не установлены в ликворе, как контрольной группы, так и группы больных, имеющих злокачественную глиому. В ликворе контрольной группы обнаружены следы α-2М (у 4 больных от 0,02 до 0,08 мг/л и у 5 больных α-2М не определялся, в среднем — 0,06±0,001 мг/л) и довольно высокое содержание α-1ПИ. При злокачественной глиоме количество α-2М и α-1ПИ в ликворе до начала лечения (фон) было увеличено в 9 раз и в 1,8 раза, соответственно, сравнительно с контрольной группой (табл. 1,2).

На 7 сутки после ЛИХТ-1 и ЛИХТ-2 количество α-2М у всех больных оставалось выше, чем в контрольном ликворе, но было ниже данных до лечения (рис. 1, $p<0,01$). Было отмечено различное течение послеоперационного периода: у ряда больных сохранялась повышенная температура тела, головные боли, головокружения, небольшой неврологический дефицит. В связи с этим, больные разделены на группы: 1 — после ЛИХТ-1 и 3 — после ЛИХТ-2 — неблагоприятное течение (13 и 9 человек, соответственно); 2 — после ЛИХТ-1 и 4 — после ЛИХТ-2 — благоприятное течение (по 15 человек в каждой группе). В группах 1 и 3 с неблагоприятным течением послеоперационного периода α-2М при обоих видах терапии был ниже, чем в группах 2 и 4 с благоприятным послеоперационным периодом (табл. 1,2).

Через 1 месяц после ЛИХТ-1 и ЛИХТ-2 α-2М практически не изменился, сравнительно с 7 сутками, но после ЛИХТ-2 содержание α-2М было достоверно ниже, чем после ЛИХТ-1 (табл. 1,2).

Через 2 месяца после ЛИХТ-1 в 22,7% случаев из 22 больных наблюдали продолженный рост опухоли с летальным исходом (5 из 13 больных 1 группы), у остальных — активность α-2М оставалась высокой. Через 2 месяца после ЛИХТ-2 количество α-2М в ликворе больных снижалось, относительно предыдущего периода и фона ($p<0,01$ во всех случаях), оставаясь достоверно выше данных контрольного ликвора, летальных исходов в этот период не зарегистрировано.

Содержание α-1ПИ на 7 сутки после ЛИХТ-1 и ЛИХТ-2 в группах 1 и 3 (с отрицательной динамикой) было выше, чем в группах 2 и 4 (с положительной динамикой), фона и контрольного ликвора (табл. 1,2).

Через 1 месяц α-1ПИ в ликворе больных 1 и 3 групп (после ЛИХТ-1 и ЛИХТ-2) оставался на уровне фона. У больных 2 группы (ЛИХТ-1) α-1ПИ практически соответствовал данным контрольного ликвора, а в ликворе 4 группы (ЛИХТ-2) в этот срок отмечалось возрастание α-1ПИ на 31,0%.

Через 2 месяца α-1ПИ в ликворе больных 1 группы (после ЛИХТ-1) оставался выше контроля на 38,8%, в 3 группе (после ЛИХТ-2) он был ниже контроля на 24,1%, а во 2 и 4 группах — соответствовал условной норме контрольной группы (табл. 1,2).

Локальная антибластическая терапия является одним из наиболее перспективных направлений в комплексном лечении злокачественных глиом головного мозга. Сравнительный анализ изменений универсальных ингибиторов ликвора во 2 (ЛИХТ-1) и 4 (ЛИХТ-2) группах пациентов, а также сопоставление этих данных с отдельными симптомами и тяжестью состояния больных выявили закономерную связь с клинической картиной: состояние больных постепенно улучшалось. Динамика α-2М у больных после ЛИХТ-1 и ЛИХТ-2 при тяжёлом и благоприятном течении послеоперационного периода была сходной, но амплитуда изменений была разной (табл. 1,2). Динамика α-1ПИ в ликворе больных после ЛИХТ-1 и ЛИХТ-2 различалась при тяжёлом и благоприятном течении послеоперационного периода. Достоверные различия амплитуды и динамики определяемых ингибиторов могли быть связаны с различными ритмом и интенсивностью воздействия применяемых видов терапии. Однократное воздействие ЛИХТ-1, очевидно, оказывалось недостаточным для подавления токсического влияния остаточных фрагментов опухоли в 1 и 2 месяцы после её удаления. Возрастание количества ингибиторов к концу 2 месяца, при тяжёлом течении послеоперационного периода наблюдения после ЛИХТ-1, могло свидетельствовать о развитии локального воспаления или продолженном росте опухоли. Трёхкратное воздействие ЛИХТ-2 могло обеспечить прекращение секреции модифицированных опухолью белков [2,3], что стимулировало выработку эндогенных ингибиторов.

Повышенное содержание α-2М обычно свидетельствует о наличии воспалительного процесса в ткани [2]. Истощение α-1ПИ у больных с тяжёлым течением послеоперационного периода после ЛИХТ-2 может свидетельствовать о недостаточной выработке эндогенного белка при отсутствии ингибитора опухолевого происхожденияили модификации его свойств опухолью [4]. Только нормализация α-1ПИ и умеренная активность α-2М, очевидно, оказывают благоприятное воздействие на структуры мозга в послеоперационный период.Это подтверждает необ-

Таблица 1. **Динамика эндогенных ингибиторов в ликворе больных злокачественной глиомой при ЛИХТ-1**

Сроки	Качество течения п/о периода	α-2М мг/мл	α-1ПИ г/мл	% летальности
Контроль (условная норма)		0,06±0,001	59,08±2,3	
До лечения ЛИХТ-1		0,541±0,031	104,5±7,62 1	
7 сутки п/о	Неблагоприятное 1гр	0,269±0,08 1,2	167,9±2,4 1,2	
	Благоприятное 2гр	0,460±0,01 1,2 (p<0,05),3	71,93±2,9 1,2,3	
1 месяц п/о	Неблагоприятное 1гр	0,274±0,02 1,2	95,9±9,7 1	
	Благоприятное 2гр	0,451±0,02 1,2,3	66,74±4,5	
2 месяца п/о	Неблагоприятное 1гр	0,432±0,021,2	82,2±6,1 1,2	18,5%
	Благоприятное 2гр	0,198±0,021,2,3	55,15±2,1	

1 – различия достоверны по отношению к контролю (p<0,001);
2 – различия достоверны по отношению к периоду «до лечения» (p<0,01);
3 – различия достоверны между группами с разным течением послеоперационного периода (p<0,01)

Таблица 2. **Динамика эндогенных ингибиторов в ликворе больных злокачественной глиомой при ЛИХТ-2**

Сроки	Качество течения п/о периода	α-2М мг/л	α-1ПИ г/л	% летальности
Контроль (условная норма)		0,06±0,001	59,08±2,3	
До лечения ЛИХТ-2		0,541±0,03 1	104,5±7,6 1	
7 сутки п/о	Неблагоприятное 3 гр.	0,234±0,01 1,2	131,1±6,3 2	
	Благоприятное 4 гр.	0,383±0,02 1,2,3	82,2±6,1 1,2,3	
1 месяц п/о	Неблагоприятное 3 гр.	0,204±0,02 1,2	102,8±8,5 1,2	
	Благоприятное 4 гр.	0,361±0,02 1,2,3	137,0±8,4 1,2,3	
2 месяца п/о	Неблагоприятное 3 гр.	0,267±0,02 1,2	47,95±3,4 1,2	Нет
	Благоприятное 4 гр.	0,171±0,01 1,2,3	54,80±5,2 1,2	

1 – различия достоверны по отношению к контролю (p<0,001);
2 – различия достоверны по отношению к периоду «до лечения» (p<0,01);
3 – различия достоверны между группами с разным течением послеоперационного периода (p<0,01)

ходимость дробного местного введения химиопрепаратов, начиная с интраоперационного введения, и обосновывает применяемую длительность локальной химиотерапии.

Исследования динамики эндогенных ингибиторов при развившейся злокачественной глиоме головного мозга и различных подходах к её терапии дают материал для понимания нарушений, происходящих при канцерогенезе в ткани мозга, а также для разработки и совершенствования перспективных способов воздействия на них.

Выводы

Умеренная активация α-2М и нормализация α-1ПИ при лечении злокачественных глиом улучшают эндогенную защиту при обоих видах терапии, но ЛИХТ-2 оказалась более успешной, поскольку все больные выжили.

Продолжительность реактивных процессов после удаления злокачественной глиомы головного мозга составляет не менее трёх месяцев и в случае неблагоприятного течения послеоперационного периода может сопровождаться, как увеличением, так и истощением эндогенного α-1ПИ.

Литература

1. Holten-Andersen MadsNikolaj, Christensen IbJarle, Brü nner Nils, Nielsen Hans JØrgen. 2008. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type-1 (TIMP-1) as a canker and postoperative marker for minimal residual disease or recurrent disease in patients with a prior history of cancer: Пат. 7374886 США, МПК7 G01N 33/53. Rigshospitalet; Hvidovre Hospital, № 10/117030. Опубликовано 20.05.2008; НПК 435/7.1.
2. ЗоринаВ.Н., КозловИ.Г., ТретьяковаТ.В., ПромзелеваН.В., БаженоваЛ.Г., ЗоринаР.М., РябичеваТ.Г., ЗоринН.А. 2009. Некоторые реактанты острой фазы при различных типах пролиферативных заболеваний придатков матки. Клиническая лабораторная диагностика.10, 16–19.
3. Kotlowski R., Bernstein C. N., Silverberg M. S. et al. 2008. Population-based case-control study of alpha-1-antitrypsin and SLC11A1 in Crohn's disease and ulcerative colitis. Inflamm. Bowel. Dis. 14, 1112–1117.
4. Оглоблина О. Г., Арефьева Т. И. 1994. Роль протеолитических ферментов и их ингибиторов в инвазии злокачественных опухолей (обзор литературы). Биохимия. 59, 340–352.

Опыт применения видеоторакоскопии (ВТС) в торакальной онкологии для диагностики и лечения малых новообразований легкого

АНИСТРАТОВ П. А., ЛАЗУТИН Ю. Н., СЕРГОСТЬЯНЦ Г. З., АЙРАПЕТОВА Т. Г., ПЫЛЬЦИН С. П.

Гипердиагностика рака легкого в последние годы вызывает озабоченность по причине появления новых методов скрининга, выявляющих мелкие узловые образования, клиническое значение которых неизвестно. Распространенность РЛ по результатам скрининговых исследований колеблется от 0,4% до 2,7%, в зависимости от численности обследованного населения. Нерешенной проблемой остается большое количество ложноположительных заключений. На первоначальном этапе обследования лиц из групп риска число ложных заключений колеблется в диапазоне 10–20%, но может достигать и 50%, при положительных прогностических значениях от 2,8% до 11.6%. Установлено, что патологические фокусы меньше 5 мм маловероятно злокачественные, а от 5 до 10 мм в диаметре, 25–40% из которых не содержат кальцинатов, имеют неопределенное значение. Тактика ведения пациентов с подобными образованиями, как правило, состоит в выполнении повторных КТ с течением времени и при выявлении роста в тонкоигольной аспирационной биопсии или хирургической резекции. Видеоторакоскопия с биопсией обеспечивает высокую эффективность дифференциальной диагностики округлых одиночных новообразований, расположенных в кортикальном и субкортикальном отделах легкого или вблизи междолевой щели. Представленные результаты свидетельствуют о том, что в настоящее время ВТС при периферических новообразованиях и диссеминированном поражении паренхимы легких является единственным малоинвазивным методом, позволяющим верифицировать процесс со 100% вероятностью.

Ключевые слова: видеоторакоскопия, новообразования легкого.

Контактная информация:
Анистратов Павел Александрович – ФГБУ РНИОИ МЗ РФ, E-mail: pavelanist@yandex.ru, тел. 8 (863) 2914729,
Лазутин Юрий Николаевич – ФГБУ РНИОИ МЗ РФ, rnioi@list.ru, Колесников Владимир Евгеньевич – ФГБУ РНИОИ МЗ РФ,
Сергостьянц Геннадий Завенович – ФГБУ РНИОИ МЗ РФ, Айрапетова Тамара Георгиевна – ФГБУ РНИОИ МЗ РФ,
Пыльцин Сергей Петрович – ФГБУ РНИОИ МЗ РФ.

Anistratov Pavel Alecksandrovich, Lazutin Yuriy Nickolaevich, Kolesnikov Vladimir Evgenievich, Sergostyantz Gennadiy Zavenovich, Ayrapetova Tamara Georgievna, Pyltsin Sergei Petrovich.

Актуальность темы

Раннее выявление заболевания – сложный процесс, включающий скрининг, наблюдение за группами риска, доклиническую диагностику и предполагающий раннее начало лечения, в то время как скрининг, по сути, является системой мероприятий по популяционному обследованию лиц, не имеющих симптомных проявлений болезни [18]. Скрининг предполагает, что в результате определенных исследований будут выявлены формально здоровые лица, подверженные высокому риску заболеть конкретной болезнью и, что первоначальный положительный результат послужит поводом к дальнейшему обследованию для окончательного установления наличия или отсутствия заболевания. В идеальных условиях, сразу по установлении диагноза, начатое раннее лечение в состоянии изменить естественное течение болезни и снизить смертность. [19].

Гипердиагностика рака легкого (РЛ) в последние годы вызывает озабоченность по причине появления новых методов скрининга, выявляющих мелкие узловые образования, клиническое значение которых неизвестно. Распространенность РЛ по результатам скрининговых исследований колеблется от 0,4% до 2,7%, в зависимости от численности обследованного населения [13,20,22]. Максимальный размер, выявленных РЛ колеблется между 14 и 21 мм.

Нерешенной проблемой остается большое количество ложноположительных заключений [23]. На первоначальном этапе обследования лиц из групп риска число ложных заключений колеблется в диапазоне 10–20%, но может достигать и 50%, при положительных прогностических значениях от 2,8% до 11.6% [12,15,22]. Ложноположительные заключения оказывают существенное влияние на пациентов из-за расходов и риска, ненужных далее инвазивных вмешательств, чреватых осложнениями, а также развития эмоционального стресса вследствие неопределенности представления о состоянии собственного здоровья. Количество ложноположительных заключений уменьшается, а прогностическая значимость увеличивается при последующих ежегодных КТ обследованиях. На основе имеющихся данных установлено, что патологические фокусы меньше 5 мм маловероятно злокачественные, а от 5 до 10 мм в диаметре, 25–40% из которых не содержат кальцинатов, имеют неопределенное значение [15]. Тактика ведения пациентов с подобными образованиями, как правило, состоит в выполнении повторных КТ с течением времени и при выявлении роста в тонкоигольной аспирационной биопсии или хирургической резекции.

Во многих протоколах КТ скрининга теперь используется позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) в качестве метода снижающего высокий процент ложных заключений. На сегодняшний день ПЭТ, в основном, используются для обнаружения метастазов в легкие [11,16] и в диагностике новообразований более 15 мм в диаметре [9,20]. Тем не менее, следует ещё раз подчеркнуть, что существуют значительные ограничения диагностических возможностей ПЭТ. Любые методы уточняющей диагностики являются дорогостоящими, а некоторые болезненными. Влияние наблюдения для выявления роста образования на исход заболевания окончательно не ясно, но по логике характеризуется только снижением курабельности. Даже у пациентов с патологией, которая на основании клинических данных вызывает серьезные подозрения на РЛ, в 10–20% случаев выполняются торакотомии по поводу доброкачественных поражений [21]. Снижение количества ненужных операций должно быть приоритетом диагностической деятельности, хотя достижение последнего вряд ли возможно без развития новых технологий раннего выявления [14,17].

Последнее десятилетие отмечено широким распространением ВТС, применяемой как окончательный этап диагностики при отсутствии морфологической верификации диагноза и в качестве лечебной манипуляции [6,8].

ВТС с биопсией обеспечивает высокую эффективность дифференциальной диагностики округлых одиночных новообразований, расположенных в кортикальном и субкортикальном отделах легкого или вблизи междолевой щели, которая по мнению разных авторов составляет 95,5–100% [1,2,3]. Малая травматичность операции и высокая результативность позволяют рекомендовать ее в качестве метода выбора при неэффективности менее инвазивных методов диагностики [3].

В исследовании Котив Б.Н. и соавт. представлен опыт диагностики и хирургического лечения 274 пациентов с периферическими образованиями легких (ПОЛ), проведенных на базе ФГОУ ВПО МО РФ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, в период с 1990 по 2009 гг. Для анализа результатов диагностики и лечения больных с ПОЛ выделены 2 группы пациентов. До 1999 года (начало широкого использования видеоторакоскопии) оперативные вмешательства путем торакотомии выполнены 144 пациентам с ПОЛ (группа I). С 1999 года в клинике принят алгоритм, в соответствии с которым неверифицированное периферическое образование менее 3 см в плащевой зоне легкого считали показанием к диагностической операции из торакоскопического доступа по стандартной методике. Оперативные вмешательства в соответствии с алгоритмом выполнены 129 больным с ПОЛ (группа II). Видеоторакоскопические операции были выполнены 41 больному, что позволило установить достоверный морфологический диагноз в 100% случаев, а у 83% больных явилось окончательным методом хирургического лечения вследствие доброкачественности процесса. Включение торакоскопических и видеоассистированных вмешательств в алгоритм диагностики и лечения больных с периферическими образованиями легких не повлияло на количество осложнений в послеоперационном периоде, длительность дренирования плевральной полости, и сократило продолжительность оперативных вмешательств и длительность стационарного лечения. Ретроспективный анализ показал, что у 35 (24%) пациентов группы I ВТС могли быть выполнены в качестве диагностического или лечебного пособия [4].

Неоспорима роль видеоторакоскопии в диагностике метастатического поражения легких и плевры. Цитологическое исследование плеврального экссудата не всегда позволяет провести дифференциальный диагноз между мезотелиомой и метастазами в плевру аденогенного рака. В этой ситуации только видеоторакоскопия с биопсией плевры позволяет получить достаточно материала для гистологического и иммуногистохимического исследования. Примерно у 8–10% больных с цитологически подтвержденным злокачественным плевритом при видеоторакоскопии отсутствуют макроскопические признаки опухолевого поражения плевры. Для выявления скрытой диссеминации по плевре рядом зарубежных авторов предложена методика флуоресцентной диагностики. Применение флуоресцентной диагностики повышает результативность видеоторакоскопии, позволяет объективизировать распространенность опухолевого процесса по плевре и провести дифференциальную диагностику между злокачественным и неопухолевым ее поражением [5,10,24].

Широкое использование КТ высокого разрешения, ПЭТ в клинической практике диктует необходимость создания стройного алгоритма дифференциальной диагностики при подозрении на метастатическое поражение легких и плевры. При выявлении изменений в легких в ходе динамического наблюдения за онкологическими больными возникает проблема их трактовки. Чаще это расценивают как прогрессирование опухолевого процесса и проводят небезразличное для больного лекарственное противоопухолевое лечение без морфологической верификации диагноза. По данным некоторых исследователей даже выявление единичных и множественных теней в легких после проведенного лечения не всегда свидетельствует о метастатическом поражении [6]. В этой ситуации ВТС является надежным малоинвазивным методом завершающего этапа диагностики.

В МНИОИ им. П.А. Герцена [5] было проведено исследование результативности ВТС в дифференциальной диагностике внутригрудных изменений у больных ранее леченных по поводу злокачественных новообразований. С целью морфологической верификации диагноза атипичная резекция легкого выполнена у 39, биопсия легкого – у 7, плевры – у 8, легкого и плевры – у 2, легкого и внутригрудных лимфатических узлов – у 4 больных. Метастатический характер изменений диагностирован у 40 (66,7%), неопухолевая патология – у 20 (33,3%) больных, из них туберкулез – у 7, саркоидоз – у 4, хондрогамартома – у 3, фиброзные изменения плевры – у 3, локальный пневмофиброз – у 2 и гранулематозный процесс неясной этиологии у 1 больного. Частота послеоперационных осложнений составила 2,5%. Отдельно авторами была выделена группа, состоящая из 23 пациентов с подозрением на опухолевое поражение плевры, которым была выполнена торакоскопическая флуоресцентная диагностика с использованием препарата Аласенс (5-аминолевуленовая кислота). Диагностическая точность метода составила 88,9%. Полученный авторами клинический опыт позволил сформулировать последовательность диагностических мероприятий у больных с подозрением на метастатическое поражение легких и плевры, основная

роль в котором принадлежит ВТС. При выявлении солитарной тени в легком размерами более 10мм, единичных и множественных теней в легких (при первичном обследовании по поводу опухоли внелегочной локализации или динамическом наблюдении) на первом этапе выполняется бронхоскопия и трансторакальная пункция с целью морфологической верификации образования. При неэффективности этих методов показано проведение ВТС с биопсией и гистологическим исследованием, результаты которого определяют дальнейшую лечебную тактику. При выявлении диссеминированного процесса в легких, изменений на плевре, плеврита неясной этиологии (при динамическом наблюдении) показано проведение торакоскопии с флуоресцентной диагностикой и биопсией образований легких и плевры с последующим морфологическим исследованием [7].

В соответствии с выбранной тематикой нам представилось интересным оценить эффективность применения ВТС в клинике торакальной онкологии для диагностики и лечения периферических новообразований легких.

Материалы и методы

В отделении торакальной хирургии Ростовского НИ онкологического института за период с февраля 2011 г. по сентябрь 2014 г. выполнено 266 ВТС вмешательств: по поводу периферических новообразований легких – 85 (32%), новообразований средостения – 151 (56,7%), опухолей грудной стенки – 25 (9,4%), для остановки внутриплеврального кровотечения – 5 (1,9%). ВТС выполнялась под эндобронхиальным наркозом с раздельной вентиляцией легких. Установка троакарных портов производилась в зависимости от локализации новообразований и задач оперативного вмешательства. Продолжительность ВТС операций составила от 20 до 100 мин., длительность постельного режима 8–11 часов.

Результаты

Выполненные операции по поводу периферических новообразований легких рационально разделить на ВТС при солитарных и единичных периферических новообразованиях – 64 (24,1%), и ВТС при диссеминированном поражении паренхимы легких – 21 (7,9%). Возраст больных колебался от 7 до 76 лет, средний составил 49 лет. Нозологические формы, диагностированные в результате выполнения ВТС со 100% гистологической верификацией были следующими (см. табл. 1). Солитарные и единичные фокусы имели размеры: до 5 мм –9 (14%), 5–15 мм –35 (54,7%), более 1,5 см – 20 (31,3%), при диссеминированном поражении отмечались очаги преимущественно до 10 мм. Экстренная конверсия в торакотомию произведена в 4 (6,2%) случаях, плановая для выполнения анатомических резекций при верифицированном РЛ в 8 (12,5%) наблюдениях. Из послеоперационных осложнений у 3 (4,7%) больных отмечалась несостоятельность пневмостаза продолжительностью до 6 суток. Средний койко-день после ВТС равнялся 5. Летальных исходов не было.

Заключение

Необходимо ещё раз подчеркнуть, что низкодозная КТ в группе лиц с высоким риском обладает прекрасной чувствительностью в выявлении РЛ на ранних стадиях и спасает жизни. В то же время высокая чувствительность скрининга сопровождается низкой специфичностью. Качественный отбор лиц с высоким риском заболеть РЛ с учетом генетической предрасположенности и использованием биологических маркеров может минимизировать количество ложных заключений и связанных с этим ненужных дополнительных исследований. Однако реализация данного подхода, требующего серьезного финансирования, дело будущего. Представленные результаты вполне свидетельствуют о том, что в настоящее время ВТС при периферических новообразованиях и диссеминированном поражении паренхимы легких является единственным относительно малоинвазивным методом, позволяющим верифицировать процесс со 100% вероятностью и обладающим малой травматичностью.

Таблица 1. **Верифицированные при ВТС патологические процессы в легких.**

Нозологические единицы.	ВТС при солитарных и единичных периферических новообразованиях (n=64)		ВТС при диссеминированном поражения паренхимы легких (n=21)	
	абс.	%	абс.	%
Гамартохондрома	27	42,2	-	-
Туберкулома	11	17,3	-	-
Саркоидоз Бека	2	3,1	8	38,1
Рак легкого	8*	12,5	-	-
Метастазы в легкие	9	14	4	19
Киста легкого	3	4,7	-	-
Воспалительная псевдоопухоль	2	3,1	-	-
Фиброзная мезотелиома	2	3,1	-	-
Фиброзирующий альвеолит	-	-	2	9,5
Склерозирующая гемангиома	-	-	4	19
Лимфома Ходжкина	-	-	1	4,9
Диссеминированный туберкулез			2	9,5

*– после верификации произведена конверсия, с выполнением анатомической резекции легкого.

Литература:

1. Афанасьев С. Г., Августинович А. В., Волков М. Ю. Видеоторакоскопия как метод дифференциальной диагностики внутригрудных новообразований // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – Прил. № 2 – С. 9–10.
2. Волобуев А. В. Видеоторакоскопия в диагностике опухолевых заболеваний легких и плевры. Автореф. дис. … к-та мед. наук. Москва, 2006. – 23 с.
3. Клименко В. Н., Барчук А. С., Лемехов В. Г. Видеоторакоскопия в диагностике и лечении одиночных округлых образований легкого // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52. – № 3. – С. 349–352.
4. Котив Б. Н., Чуприна А. П. и соавт. Видеоторакоскопия в дифференциальной диагностике и лечении периферических образований легких // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2012. – Т. 7. – № 2. – С. 18–21.
5. Мироненко Д. Е. Видеоторакоскопия в диагностике и лечении метастатического поражения легких и плевры. Автореф. дис. … к-та мед. наук. Москва, 2010. – 24 с.
6. Трахтенберг А. Х., Соколов В. В., Пикин О. В. и соавт. Возможности видеоторакоскопии в онкологической клинике. // Российский онкологический журнал. – 2007. – № 4. – С. 7–12.
7. Трахтенберг А. Х., Соколов В. В., Филоненко Е. В., Сухин Д. Г., Пикин О. В. и др. Торакоскопическая флюоресцентная диагностика и внутриплевральная фотодинамическая терапия у онкологических больных с первичным и метастатическим плевритом // Российский онкологический журнал – 2009 г. – № 2. – С. 8–13.
8. Яблонский П. К., Пищик В. Г. и соавт. Торакоскопические операции при новообразованиях средостения // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Сер. 11. – Вып. 2 – С. 119–127.
9. Christensen JA, Nathan MA, Mullan BP, et al. Characterization of the solitary pulmonary nodule:18F-FDG PET versus nodule-enhancement CT.AJR Am J Roentgenol 2006;187 (5):1361–7.
10. Chrysanthidis MG, Janssen JP. Autofluorescence videothoracoscopy in exudative pleural effusions: preliminary results. Eur. Respir J. – 2005 – V.26. – № 6. – P.989–92.
11. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions a meta-analysis. JAMA 2001;285 (7):914–24.
12. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early lung cancer action project: a summary of the findings on baseline screening. Oncologist. 2001;6 (2):147–52.
13. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. N Engl J Med 2006;355 (17):1763–71.
14. Fernando HC, Schuchert M, Landreneau R, Daly BT. Approaching the high-risk patient: sublobar resection, stereotactic body radiation therapy, or radiofrequency ablation. Ann. Thorac. Surg. 2010; 89 (6): S2123–7.
15. Jett JR. Limitations of screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. Clin Cancer Res 2005;11 (13 Pt 2):4988s–92s.
16. Kelly RF, Tran T, Holmstrom A, et al. Accuracy and cost-effectiveness of [18F] –2-fluoro-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scan in potentially resectable non-small cell lung cancer. Chest 2004;125 (4):1413–23.
17. Kozower BD, Sheng S, O'Brien SM, et al. STS database risk models: predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection. Ann. Thorac. Surg. 2010; 90 (3):875–81.
18. Mulshine JL, Sullivan DC. Clinical practice.Lung cancer screening. N Engl J Med 2005; 352 (26):2714–20.
19. Obuchowski NA1, Graham RJ, et al. Ten criteria for effective screening: their application to multislice CT screening for pulmonary and colorectal cancers. AJR Am J Roentgenol. 2001 Jun;176 (6):1357–62.
20. Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positronemission tomography in heavy smokers: 2-year results. Lancet 2003;362 (9384):593–7.
21. Schuchert MJ, Pettiford BL, Keeley S, et al. Anatomic segmentectomy in the treatment of stage Inon-small cell lung cancer. Ann. Thorac. Surg. 2007;84 (3):926–32.
22. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. J Clin Oncol 2002; 20 (4):911–20.
23. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. Radiology 2003;226 (3):756–61.
24. Von Meyenfeldt EM, Wouters MW et al. Local treatment of pulmonary metastases: from open resection to minimally invasive approach? Less morbidity, comparable local control. Surg Endosc. 2012 – V. 26 № 8. – P. 2312–21.

Современное состояние проблемы неоадьювантной химиотерапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ)

ЛАЗУТИН Ю. Н., ПЫЛЬЦИН С. П., ХАРИТОНОВА А. П.

Роль неоадьювантной ХТ НМРЛ до настоящего времени остается неопределенной. Подобно другим солидным опухолям она может оказаться полезной, в лечении ограниченно операбельного НМРЛ, в результате воздействия которой поддающегося радикальному ХЛ, без положительных надежд в отношении улучшения выживаемости, сравнительно с адьювантной ХТ. Только проспективные исследования дадут ответ на этот вопрос. Тем не менее, определение оптимальных кандидатур для сравнительных исследований предоперационной и послеоперационной ХТ на практике является непростой задачей. Оптимальный подход заключается в том, чтобы пациентам с I и II ст. НМРЛ проводилось комбинированное лечение, включающее операцию и адьювантную ХТ, а больным с так называемым ограниченно операбельным опухолевым процессом IIB-IIIA ст., но минимальным или сомнительным вовлечением медиастинальных лимфатических узлов неоадъювантную ХТ. Следует признать очевидный факт, что на данный момент традиционные пути совершенствования ХТ НМРЛ в значительной мере исчерпаны, однако, в связи с разработкой доступных для фазы клинических испытаний рекомбинантных цитокинов, открылись реальные возможности для проведения клинических исследований по разработке и оценке эффективности методик неоадьювантной химиоиммунотерапии НМРЛ.

Ключевые слова: рак легкого, неоадъювантная химиотерапия

Контактная информация:
Лазутин Юрий Николаевич – ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ г. Ростов-на-Дону rnioi@list.ru, тел. 8 (863) 291–47–29.
Пыльцин Сергей Петрович – ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ г. Ростов-на-Дону pylserg@yandex.ru.
Харитонова Анна Павловна – ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ г. Ростов-на-Дону doktor__@bk.ru тел. 8–909–40–77–222

Lazutin Yuri Nikolaevich, Pyltsin Sergei Petrovich, Kharitonova Anna Pavlovna

Радикальное хирургическое вмешательство (ХЛ) остается методом выбора в лечении НМРЛ отдаленные результаты, которого зависят от стадии заболевания, размеров первичной опухоли в пределах одной стадии, гистологического типа, степени дифференцировки опухолевой ткани и объёма операции [5,12]

Американскими учёными были выделены из SEER базы данных пациенты с диагнозом НМРЛ 1 и 2 ст. и сгруппированы в соответствии с тремя периодами: 1988–1992 гг., 1993–1997 гг., 1998–2005 гг. Общая выживаемость (ОВ) исследовалась методом Каплана-Мейера и её медиана после радикального ХЛ оказалась одинаковой во все три периода при 1 ст. заболевания: 6,33 г., 6,58 г., 6,75 г., и 2,67 г. при 2 ст. ($p < 0.0001$). [23].Таким образом, были представлены веские доказательства того, что с биологических позиций ХЛ уже достигло границ своих реальных возможностей при НМРЛ.

Роль химиотерапии (ХТ) в лечении НМРЛ широко изучается с 60-х годов 20 века. В течение длительного времени проведение адьювантной ХТ (АХТ) не оправдывало надежд. Наконец, представленный в 1995 г. мета-анализ 52 рандомизированных исследований по лечению операбельных стадий НМРЛ выявил тенденцию к улучшению 5-летней ОВ на 5% ($p=0.08$) при проведении платиносодержащих режимов ХТ [Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group, 1995].

Неоадъювантная или индукционная химиотерапия (НХТ) представляет несколько потенциальных преимуществ по сравнению с АХТ, а именно: улучшение переносимости и выполнимости при сохранении планируемой дозовой интенсивности; максимально ранний контроль метастатической болезни; уменьшение размеров первичный опухоли, способствуя выполнению органосохраняющих оперативных вмешательств при более высокой вероятности радикального удаления опухоли [15,17,33]. Ряд клинических исследований во II фазе показали, что НХТ является достаточно безопасной и вполне выполнимой без значительного увеличения количества интра – и послеоперационных осложнений и с благоприятными изменениями показателей выживаемости у пациентов с операбельным НМРЛ [15,17,33]. Улучшение показателей выживаемости оказалось наиболее выраженным у больных достигших полного патологически подтвержденного ответа на лечение [32].

Первоначальный энтузиазм в отношении НХТ возник вследствие публикации результатов двух небольших рандомизированных клинических исследований, проведенных исключительно у больных с N2-позитивным НМРЛ IIIA ст., которые продемонстрировали преимущества неоадъювантной терапии в борьбе за выживаемость [35, 36].

Прошло десять лет до публикации первых результатов небольшого числа исследований посвященных объединенной оценке влияния НХТ НМРЛ на выживаемость [14, 30, 16].Нельзя ни обратить внимание, что первые два мета-анализа поставили под сомнение саму возможность решения

Таблица 1. **Характеристика исследований включенных в мета-анализ 2006 г. [16].**

Авторы и год публикации, Годы исследования.	Количество пациентов. ХЛ/Хт+ХЛ	Режимы химиотерапии х количество циклов	Стадии и гистотипы	Послеоперационная терапия	Общая (OS) и бессобытийная (PFS) выживаемость. ХЛ vs Хт+ХЛ	MST мес.	P
Dautzenberg et al., 1990 1985–1987.	13 / 13	VCP x 2	1–3 ст. S-21, A-4, Oth-1	Хт в группе Хт+ХЛ	Исследование прекращено – высокая прогрессиия-36%	-	-
Roth J.et al.,1994 1987–1993.	28 / 32	CEP x 3	3Аст S-22, A-30 Oth-8	Хт CEP x 3 в группе ответивших на лечение.	3-летняя (OS) 15% vs 25%	OS 11 vs 64	0.008
Rossel R.et al.,1994 1989–1991.	30 / 30	MIP x 3	3А ст. S-42, A-14, Oth-4	ЛТ в обеих группах	Нет данных	DFS 5vs20 OS 8vs26	0.001 0.001
Depierre A.et al.,2002 1991–1997.	179 / 176	MIP x 2	1–3 ст. S-263, A-60, Oth-32	Хт MIP x 2 в группе ответивших на лечение.+ ЛТ	4-летняя OS-15,8%vs24,4%	OS 26 vs37	0.15 0.044
Nagai K et al., 2003. 1993–1998. JCOG 9209	31 / 31	VP x 3	3А ст. S-15, A-41, Oth-6	ЛТ в обеих группах при сомнительной радикальности	5-летняя OS-22% vs 10%.	OS 16 vs17	0.52
Sorensen J.et al. 2005 1998–2004.	46 / 44	TC x 3	1B-3Аст.	ЛТ в обеих группах при сомнительной радикальности	5-летняя OS-24% vs 36%	OS 22 vs 34	NSS
Pisters K et al. 2006 1999–2004. SWOG S9900	167 / 168	TC x 3	1B-3Аст. S-127, A-107, Oth-102	Не проводилась	5-летняя PFS 32% vs 41%, OS-42%vs 48%	PFS 21 vs33 OS 47 vs50	0.01 0.29

Примечания: 1.комбинации химиотерапии: VCP-виндезин + циклофосфамид+цисплатин; CEP-циклофосфамид+этопозид+цисплатин; VP-виндезин+ципплатин; MIP-митомицин+ифосфамид +цисплатин; TC-таксаны+карбоплатин. 2. S-плоскоклеточная карцинома, A-аденокарцинома, Oth-другие гитологические варианты. 3. MTS-медиана общей выживаемости

Таблица 2. **Характеристика новых исследований включенных в мета-анализ Song W-A. et al. 2010 г.**

Авторы год публикации Годы исследования.	Колич. Больных ХЛ/Хт+ХЛ	Режимы ХТ Количество циклов.	Стадия. Гистотип.	Послеопе-рационная терапия	Общая (OS) и бессобытийная (PFS) выживаемость. ХЛ vs Хт+ХЛ	MST Мес.	P
Gilligan D et al. 2007. 1997–2005 MRC LU 22.	261/258	MVP-70 MIP-41 NP- 216 DC- 69 GP- 130 HC- 2 x3	1–3 S-256, A-138, Oth-125	Нет	NSS	-	0.86
Scagliotti G.V. et al. 2008. 2000–2004 Ch.E.S.T.	141/129	GP x 3	1B-3A S-111, A-85, Oth-74	Нет	3-х летняя PFS- 48% vs 53%. OS-60% vs 67%	-	0.11 0.053
Zhou Q. H.et al. 2001 1990–2001	310/314	MVP-68 CAP-36 EP-67 VIP-30 GP-30 NP-30 TN-30 TP-10 x 2	3 S-321, A-207, Oth-96	ЛТ при N1-N2+ в СОД=50–55 Гр.	5-летняя OS-34,4%vs24,2% 10-ти летняя OS-29,3% vs 21,6%		0.01 0.01
Liao M.L. et al. 2003. 1995–1997.	108/103	MVP или MAP x 2	1–3A	ХТ всем больным с 2 и 3А ст MVP или MAP x 2 или 4	5-летняя только 2 ст. OS-65,2%vs20%	48vs 24	0.042

Примечания: 1. комбинации химиопрепаратов: MVP-митомицин+виндезин+цисплатин; MIP-митомицин+ифосфамид+цисплатин; NP-навельбин+цисплатин; DC-доцетаксел+карбоплатин; GP-гемзар+цисплатин; CAP-циклофосфамид+адриабластин+цисплатин; EP-этопозид+цисплатин; VIP-виндезин+ифосфамид+цисплатин; TN-таксотер+навельбин; TP-таксотер+цисплатина; MAP-митомицин+ адриабластин+цисплатин. 2. S-плоскоклеточная карцинома, A-аденокарцинома, Oth-другие гитологические варианты. 3. MTS-медиана общей выживаемости.

«стратегической», задачи НХТ – улучшения отдаленных результатов комбинированного лечения местно-распространенного операбельного НМРЛ. Возможно, с этим связано и изменение взглядов ученых на объекты исследований, которыми всё чаще становятся ранние стадии НМРЛ.

Современный взгляд на проблему сложился после публикации в 2006 г [16] систематического обзора с проведенной количественной оценкой эффективности НХТ, открывшего улучшение выживаемости больных с операбельным НМРЛ. Проведена огромная работа по выявлению источников информации, всего на MEDLINE и в Cochrane Library было идентифицировано 6551 потенциально релевантных публикаций, из них в соответствии со строгими критериями отбора в мета-анализ были включены лишь 7 рандомизированных исследований (988 больных НМРЛ) краткая характеристика которых представлена ниже в таблице табл. 1.

В итоге, мета-анализ показал существенное улучшение ОВ связанное с использованием НХТ (HR=0.82 p=0.02) с относительным снижение риска смерти на 18%, что эквивалентно абсолютному увеличению 5-ти летней ОВ на 6% для всех стадий НМРЛ. В зависимости от использовавшихся химиопрепаратов были выделены три группы: препараты платины + винка алкалоиды или этопозид, препараты платины + таксаны и другие платиносодержащие схемы; не имевшие существенной межгрупповой разницы по иным показателям. Тест на взаимодействие не выявил доказательств различий эффективности сравниваемых схем ХТ (p=0.99).

Далее шесть из семи публикаций демонстрируют, что больным проводилось и послеоперационное лечение. В связи с этим был предпринят анализ по выявлению любых влияний на результаты НХТ между группами больных дополнительно получивших радиотерапию или ХТ. Тест на взаимодействие не выявил существенного влияния послеоперационной ЛТ или АХТ на эффективность НХТ (p=0.58).

Позднейшие критики мета-анализа, соглашаясь с мнением о целесообразности выбора стратегии НХТ, обращают внимание на неубедительность некоторых заключений вследствие «малой масштабности» большинства исследований [27,38]. В действительности, шесть из семи исследований были прекращены ранее, чем предполагалось.

Исследование K. Pisters и соавт. (2007) планировало выборку из 600 пациентов с ожидаемым увеличением ОВ на 33% к среднему сроку наблюдения 2,7 года и жесткими критериями отбора: PS ECOG 0–1, послеоперационным FEV1=1L, ХЛ в объёме лобэктомии. Выраженный ответ на лечение зарегистрирован в 41% наблюдений. По утверждению авторов, после набора 354 больных исследование S 9900 было прекращено в июле 2004 г. лишь потому, что АХТ стала признанным стандартом лечения [34].

Целью исследования предпринятого Sorensen J. B. с коллегами была оценка влияния НХТ на выживаемость больных с IB, IIA, IIB и IIIA/T3 ст. заболевания установленных посредством компьютерной томографии и медиастиноскопии. Общий ответ на лечение в виде частичной регрессии был достигнут у 46% пациентов. Медиана выживаемости увеличилась на 1 год, а 5-летняя ОВ на 12%, но из-за малого числа наблюдений разница полученных результатов оказалась статистически недостоверной [39].

Основываясь на этих рассуждениях можно констатировать, что рассматриваемый мета-анализ не лишен противоречий, которые не дают ответа на ряд немаловажных вопросов. Во-первых, не установлена эффективность НХТ при местно-распространенном НМРЛ. Во-вторых, не представлены данные о переносимости терапии, характере и тяжести токсичесих реакций. В-третьих, отсутствует информации о непосредственных результатах ХЛ.

В последующие годы были опубликованы несколько статей с различными мнениями о эффективности НХТ. Например, в 2007 г. D. Gilligan с соавт. представили многоцентровое клиническое исследование MRC LU22 включившее 519 (I ст.–61%, II ст.–31%, III ст.–7%) пациентов НМРЛ из 70 центров Великобритании, Нидерландов, Германии и Бельгии. НХТ оказалась вполне выполнимой – 75% больных получили все три запланированных цикла ХТ, с хорошими непосредственными результатами в виде ответа на лечение в 49% (CR-4%, PR-45%, SD-49%, PD-2%) наблюдений, и операбельнорстью-82%. Тем не менее, не получено доказательств о пользе такого подхода в отношении ОВ (p=0.86). Результатом этого рандомизированного исследования стал вывод о том, что НХТ не улучшает отдаленные результаты комбинированного лечения [24,31]..

Годом позже на ASCO представлено другое рандомизированное исследование, целью которого было испытание гипотезы о том, что НХТ гемцитабином и цисплатином приведет к редукции риска прогрессирования заболевания у пациентов с IB- IIIA ст. НМРЛ. С сентября 2000 по декабрь 2004 было включено 270 пациентов с клиническими стадиями T2 N0, T1–2N, T3N0–1:141 из них проведено ХЛ, а 129 получили 3 цикла НХТ цисплатин – 75 mg/m2 в 1-й день и гемцитабин – 1,250 mg/m2 в 1-й и 8-й дни, с интервалами между циклами 21 день. Все 3 цикла получили 86% пациентов. Общий ответ на ХТ был равен 35%, операбельность достигла 85%. По данным на ноябрь 2007 г. 3-летняя свободная от прогрессирования выживаемость составила 48% в группе ХЛ и 53% в группе НХТ (p=0.11), 3-х летняя ОВ-60% и 67%, соответственно (p=0.053). Это досрочно завершенное исследование, в свою очередь, выявило пользу применения НХТ дополнительно к ХЛ [37].

Не меньший интерес имеют подобные работы китайских учёных [41, 25,26]. Выводы этих сообщений, как оказалось, также противоречивы в отношении позитивного влияния НХТ на отдаленные результаты лечения. Поэтому, ученые во главе с Wei-An Song (табл. 2.) решили повторить мета-анализ, опираясь на методологию S. Burdett, L. A. Stewart и L. Rydzewska (2006.), обогатив его преимущественно китайскими источниками, использованными впервые, статистическое значение которых при изучении всей базы данных составило 32,3%, а при изучении III ст. заболевания достигло 77,9%.

Совместно с предыдущими исследованиями, авторы собрали данные о 3224 больных НМРЛ. НХТ была проведена 1637 пациентам, первичное ХЛ- 1587. Объединенный HR=0.84 (95% CI, 0.77–0.92) свидетельствуя о статистически значимом преимуществе НХТ (p=0.0001).

Имеет ли преимущество НХТ перед АХТ, ставшей стандартом лечения операбельного НМРЛ? Ответить на этот вопрос в мета-анализе 32 рандомизированных исследований (АХТ-22, НХТ-10), собравшим более 10.000

больных НМРЛ, попытались учёные из Великобритании. По их данным, как АХТ (p=0.001), так и НХТ (p=0.024) имеют преимущества по влиянию на выживаемость по сравнению с только ХЛ. Однако, сравнительный анализ не выявил различий в ОВ (p=0.91) и БВ (p=0.70) между результатами АХТ или НХТ, поэтому авторы сделали вывод об отсутствии доказательств в пользу того или другого тактического подхода в лечении операбельного НМРЛ, зависимого от времени назначения системной терапии [27].

С целью прямого сравнения эффективности НХТ или АХТ, или только ХЛ по влиянию на БВ больных с операбельным НМРЛ, в исследование NATCH (Neoadjuvant or Adjuvant Chemotherapy) было включено 624 пациента с IA, IB, IIA, IIB и T 3N1 ст., которые рандомизированы в 3 группы: 1-я – только ХЛ- 212 человек; 2-я – 3 цикла НХТ по схеме карбоплатина+паклитаксел с последующим ХЛ-201; 3-я – ХЛ с тремя циклами АХТ по аналогичной схеме – 211. Объём оперативного вмешательства и послеоперационная летальность были одинаковыми во всех трех группах. Запланированная НХТ проведена 97% пациентов, с общим ответом на лечение в 53,3% наблюдений. АХТ завершили 66,2% больных. Пациенты 2-й группы имели тенденцию к увеличению 5-летней БВ до 38,3% по сравнению с 1-й группой- 34,1% (p=0.176). 5-летняя БВ в 3-й группе составила 36,6% и практически не отличалась от выживаемости в 1-й группе-34,1% (p=0.74).Следовательно, не было выявлено статистически достоверных отличий в 5-летней БВ как в зависимости от времени проведения ХТ, так и в сравнении с только ХЛ. Хотя в каждой группе этого многогруппового исследования было относительно небольшое количество больных, большинство из которых имели I ст. заболевания. [22].

Изначальное впечатление об эффективности НХТ, в конце первой декады XXI века сменилось объективной переоценкой достигнутых результатов, сделавшей необходимым дальнейший поиск путей оптимизации данной лечебной тактики. На сегодняшний день научные исследования по этой проблеме развиваются в трех направлениях. Первое предусматривает разработку новых режимов НХТ с включением в их сигнатуру цитостатиков показавших свою эффективность в лечении диссеминированного НМРЛ. Второе стремится повысить интенсивность лечения, используя периоперационную химио- и радиотерапию. В основе третьего направления лежит открытие предикторов эффективности лекарственной терапии.

Важным для раскрытия современных возможностей первого подхода стало недавнее исследование (528 больных), первой целью которого было сравнение эффективности двух режимов НХТ: GP (гемцитабин- 1250 mg/m^2 в 1-й день и 8-й дни, и цисплатин- 75 mg/m2 в 1-й день с интервалом между циклами 3 нед.) и ТС (паклитаксел-200 mg/m^2 и карбоплатин AUC=6 в 1 день с интервалом между циклами 3 нед.). Пациенты с 1–2ст. НМРЛ рандомизированы на 4 группы: группа А-2 цикла GP+2 цикла GP для ответивших на лечение + операция; группа В-2 цикла GP + операция +2 цикла GP для ответивших на лечение; группа С-2 цикла ТС+2 цикла ТС для ответивших на лечение + операция; группа Д-2 цикла ТС + операция +2 цикла ТС для ответивших на лечение. Схему GP получили 266, а схему ТС – 262 больных. Общий ответ на лечение после двух циклов НХТ составил 52,2% и 49,2%, соответственно. Полные морфологические регрессии зарегистрированы в 8,2% в группах GP и в 5,6% в группах ТС. Дальнейшее, более двух, увеличение числа курсов НХТ не приводило к изменению размеров опухоли и увеличению количества полных гистологических регрессий. Послеоперационная летальность после схемы GP отмечалась в 2,3%, после схемы ТС в 3,8%. Авторами сделаны важные выводы об одинаковой эффективности и переносимости обеих схем ХТ, подчеркнуто, что в отношении полноты морфологического ответа на лечение 2 цикла НХТ не менее эффективны, чем четыре, и выполнимость запланированного лечения была выше в группах где ХТ проводилась до операции- 90,4% по сравнению с периоперационной ХТ- 75,2% [28].

Признавая, что всевозможные рекомбинации в формате платиносодержащих дуплетов НХТ не ведут к значимому улучшению непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения операбельного НМРЛ учёные снова вернулись к разработке и клиническому испытанию триплетов – трехкомпонентных схем ХТ, вопреки, казалось бы, уже прочно устоявшемуся мнению о нерациональности такого подхода из-за повышения токсичности терапии.

Первое из них было предпринято French Thoracic Cooperative Group. В этом исследовании, пациенты с I–IIIA ст. НМРЛ были рандомизированы на две группы: ХЛ или НХТ, состоявшая из 2 курсов MIC (митомицин, ифосфамид и цисплатин) с последующей операцией [20]. Кроме того после операции 2 курса MIC назначались больным ответившим на НХТ. Дополнительно пациентам с патологической стадией pT3 или pN2 заболевания или нерадикальной операцией проводилась послеоперационная лучевая терапия. В результате получено не значимое улучшение одногодичной ОВ на 3.8% и повышение 4-х летней ОВ до 8,6%, в группе пациентов, получавших НХТ. Однако и это преимущество имели только больных с N0 и N1 статусом внутригрудных лимфатических узлов [20]. НХТ была связана с незначительным ростом послеоперационной летальности с 5% до 9%, вновь возникшей проблемой о которой ранее не сообщалось [35,36].

Через 8 лет коллеги A. G. Depierre представили результаты 10-летней выживаемости 355 больных включенных во Французское исследование. Медиана последующего наблюдения, содержанием которого стали ежегодная, в течение 7 последних лет, компьютерная томография органов грудной и брюшной полостей и фибротрахеобронхоскопия, достигла 13,8 лет. 10-летняя БВ в группе НХТ равная 56,4% статистически значимо выше таковой-36,2% в группе ХЛ (p=0.001). Частота смерти от других причин была идентичной в обеих группах, смертность от метахронного рака существенно не отличалась 6,9% и 5%, соответственно. 10-летняя ОВ составляет 29,4% в группе ХТ и 20,8% в группе ХЛ (p=0.12). 10-летняя ОВ больных с I и II ст. НМРЛ составила 23,1% в группе ХЛ и 37,6% в группе ХТ (p=0.04). Разница в общей выживаемости больных с IIIA ст. заболевания не была статистически значимой. НХТ существенно увеличила выживаемость в группе больных перенесших лобэктомию (p=0.04), что не отмечено в случаях пневмонэктомии. Таким образом, НХТ статистически достоверно не увеличивает даже весьма отдаленную выживаемость при

местно-распространенном НМРЛ- N2, но тем не менее 8% улучшение ОВ для всех стадий НМРЛ остаются стабильными и после 10-летнего периода наблюдения [40].

Основываясь на результатах протоколов IFTC 0002 и GINEST [21] была выдвинута гипотеза о целесообразности добавления гемцитабина к дуплету карбоплатин и паклитаксел. В работах по определению дозолимитирующей токсичности был идентифицирован относительно безопасный режим GEMCAP: гемцитабин-800 mg/m (2) в 1-й и 8-й дни, карбоплатин AUC=5 и паклитаксел 175 mg /m (2) в 1-й день, 3 курса с интервалом 3 недели. В исследование включено 53 пациента: IIIA стадия НМРЛ у 29 (55%), IIIB у 24 (45%). Токсичность 3–4 и 2 степени выглядела следующим образом: 3–4 ст. нейтропении – 19,8%; диарея – 6%; гипертрансаминаземия – 11,2%; 2 степени нейтропения – 34%; астения – 25%; диарея – 15%; периферические нейропатии – 13%; остеомиалгии – 11% тошнота/рвота-9%; гипертрансаминаземия-6%. Уровень объективного ответа на лечение достиг 80%, уровень операбельности-44%. При медиане последующего наблюдения 20 месяцев, медиана БВ составила 10.5 месяца, а общей – 21 месяц [13].

Работы отечественных авторов посвященные НХТ немногочисленны и неоднозначны (см табл. 3.). В РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина с 1999 г. проводилось нерандомизированное исследование, в которое к 2006 г. удалось включить 46 пациентов с IA-IIIB ст. НМРЛ. Большинству больных было проведено три курса НХТ, однако, часть из них получили от 1 до 6 курсов ХТ. Наиболее часто лечение проводилось комбинацией гемзара с цисплатином, значительно реже вепезидом с цисплатином, навельбином с цисплатином и навельбином с гемзаром. Общий ответ на лечение составил 30,4% (CR-2,1%, PR-28,3%, SD-56,5%, PD-8,7%). Радикальные операции выполнены 63% пациентов: пневмонэктомии – 16 (34,7%) и лобэктомии – 13 (28,3%) больным. При медиане последующего наблюдения 45,6 мес. медиана ОВ составила 16,8 мес., а 3-летняя ОВ-12,6% [6].

Более значительный опыт терапии НМРЛ с применением НХТ представлен А.А. Полежаевым, С.В. Ступиной и О.Н. Булатовой (2008.), которыми изучены результаты лечения 195 больных с I–III В ст. заболевания. НХТ, включившая препараты платины, этопозид, метотрексат и антрациклиновые антибиотики состояла из 2–3 курсов проводимых с интервалом 3–4 недели. Запланированное лечение завершили 91,4% больных. Общий ответ на ХТ при плоскоклеточной карциноме составил 26,2%, при аденокарциноме-11,1%. Резектабельность достигла 79,5%. Количество послеоперационных осложнений в группе расширенной пневмонэктомии достигла 38,7%, с летальностью – 13,3%; в группе лобэктомии – 25,3%, с летальностью – 2,7%. Изучение отдаленных результатов выявило тенденцию к увеличению 3-х и 5-летней ОВ на 12 и 11% у больных плоскоклеточным раком [10].

В исследование, проведенное в ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, включено 205 больных местно-распространенным НМРЛ, распределенных на четыре группы: 1-я – 49 больных, которым проведено два, а в случае регрессии опухоли, три курса НХТ по схеме: гемцитабин-1250 мг\м2 в 1-й и 8-й дни + цисплатин – 70 мг\м2 во 2-й день; 2-ая- 52 больных, которым проведена НХТ по схеме: паклитаксел – 175 мг\м2 в 1-й день + карбоплатин – AUC=6 в 1-й день; 3-я- 53 больных, которым проведена НХТ по схеме: доцетаксел- 75 мг\м2 в 1-й день + цисплатин – 75 мг\м2 в 1-й день; 4-я – 51больной, которым проведена радикальная операция и интраоперационное облучение в ОД=15 Гр. Курсы НХТ проводились с интервалом в 3–4 недели с последующей операцией и интраоперационной радиотерапией. Общий ответ на НХТ в 1-й группе составил 56,1% (CR-6,1%, PR-50,0%); во 2-й

Таблица 3. **Отечественные исследования по неоадъювантной ХТ НМРЛ.**

Авторы год публикации Годы исследования	Колич. Больных ХЛ/Хт+ХЛ	Режимы ХТ Количество циклов.	Стадия. Гистотип	Общий ответ на лечение	Общая выживаемость (ОВ) ХЛ Хт+ХЛ	MST Мес.	P
Усков Д.А. и соавт. 2001 [11]	80/50	NP 2 к.	2–3А ст.	62,9%	1годичная ОВ 57% vs 89%	-	P<0,05
Маренич А. Ф. и соавт. 2006 [6]	/46	GP 2 к.	1В-3В ст.	30,4% CR-2,1% PR28,3%	1г=72,3% 2г=31,4% 3г=12,7%	16,8 мес.	-
Полежаев А.В. и соавт. 2008 [10].	316/195	EP, EAP, CAP, CAMP	2–3В ст.	37,3% SCC-26% A-11,3%	3г37,5% vs47% 5л 25% vs35,3%	-	P>0,05
Миллер С.В. и соавт. 2008 [8].	59/49	GP 2–3 к	3ст	32,7%	3г51,7%vs79,4% 5л 31,7%vs47%	-	P<0,05 P<0,05
Давыдов М.И. и соавт. 2008 [4]	/52	GP 3 к	1В-3Аст.	44,9% CR12,2% PR37,7%	1г=74,4%	-	-
Барчук А.С. и соавт. 2012 [1].	X/166	EP, TP, GP 2–4 к	3ст.	36,1%	5л 23,2%vs15,4%	24 vs 16 мес.	P=0,01
Болотина Л.В. и соавт. 2013 [3].	/24	GP 2 к.	3ст.	52%	-	-	-

Примечания: 1. комбинации химиопрепаратов: NP-навельбин+цисплатин; GP-гемзар+цисплатин; EP-этопозид+цисплатин; TP-таксотер+цисплатин; EAP- этопозид+доксорубицин+цисплатин; CAP-циклофосфамид+доксорубицин+цисплатин; CAMP- циклофосфамид+доксорубицин + метотрексат + цисплатин. 2. CR-полная регрессия; PR-частичная регрессия. 3. SCC-плоскоклеточная карцинома; A-аденокарцинома.

группе – 38,5% (CR-3,8%, PR-34,6%); в 3-й группе – 45,3% (CR-5,6%, PR-39.6%). Показатель 3-летней ОВ в 1-й группе достиг 74,5%, во 2-й группе – 66,7%, в 3-й группе – 71,2%; в 4-й группе – 52,1% [7]. Приходится констатировать, что данное исследование не является рандомизированным, а улучшение непосредственных результатов достигалось за счёт увеличением количества курсов ХТ у пациентов с химиочувствительными опухолями, что следует из дизайна работы [8,9].

Интерес представляет многоцентровое исследование по изучению эффективности и токсичности НХТ гемцитабином (1000 мг\м2 в 1-й и 8-й дни) и цисплатином (75 мг\м2 в 1-й день) в количестве трёх курсов с интервалом 21 день. В исследование включено 52 пациента с I B-III A ст. НМРЛ, 50 (96,2%) из которых завершили запланированное лечение. Общий ответ на лечение составил 44,9%: полная клинико-рентгенологическая регрессия отмечена у 6 (12,2%), частичная – у 16 (32,7%) больных. Прогрессирование заболевания наблюдалось в 4 (8,2%) наблюдениях. Радикальное хирургическое лечение выполнено 38 (77,6%) пациентам, из них у 4 (9,8%) зарегистрирована полная морфологическая регрессия опухоли. Нейтропения 3–4 степени имела место у 28%-6% пациентов, тромбоцитопения 3–4 степени у 6%-2%, анемия 3 степени у 4% больных. Негематологическая была умеренно выраженной. Одногодичная ОВ составила 74,4% [4,19].

Одна из последних отечественных работ оценившая непосредственные и отдаленные результаты применения различных (EP n=133 (80,1%); GP n=16 (9,7%); TP n=10 (6%); TP n=7 (2,4%) платиносодержащих режимов НХТ у 166 больных с III ст. НМРЛ при общем ответе на лечение 36,1% продемонстрировала достоверное улучшение медианы ОВ с 16 до 24 мес., а 5-летней ОВ до 23,3% против 15,4% в контроле (p=0.01) [1].

В заключение одного из недавних обзоров по данной тематике указывается, что в настоящее время НХТ не может рассматриваться как стандартный вариант лечения НМРЛ и требуется дальнейшее проведение четко спланированных исследований с применением новейших цитотоксиков [2]. На наш взгляд, подобно другим солидным опухолям НХТ НМРЛ может оказаться полезной, в конечном счете, в лечении ограниченно операбельных опухолевых поражений, в результате воздействия которой более поддающихся завершающему ХЛ, но без положительных надежд в отношении преимуществ выживания, сравнительно с АХТ. Только проспективные исследования дадут ответ на этот вопрос. Тем не менее, определение оптимальных кандидатур для сравнительных исследований предоперационной и послеоперационной ХТ на практике является непростой задачей. На наш взгляд, оптимальный подход заключается в том, чтобы отделить пациентов с I и II клиническими стадиями НМРЛ для комбинированного лечения, включающего операцию с АХТ, от больных с так называемым ограниченно операбельным опухолевым процессом, но с минимальным или сомнительным вовлечением медиастинальных лимфатических узлов для НХТ. Пациентов с множественным поражением N2 не следует рутинно рассматривать в качестве кандидатов для ХЛ, для них следует расширять показания к проведению качественной одновременной химиолучевой терапии.

Вместе с тем, следует признать очевидный факт, что на данный момент традиционные пути совершенствования НХТ НМРЛ в значительной мере исчерпаны. Однако теперь, в связи с разработкой доступных для фазы клинических испытаний рекомбинантных цитокинов, открылись реальные возможности для проведения клинических исследований по разработке и оценке эффективности методик лекарственной, в том числе неоадьювантной химиоиммунотерапии НМРЛ.

Литература:

1. Барчук А. С., Левченко Е. В., Арсеньев А. И. и др./ Актуальные вопросы комбинированного лечения рака легкого.// Вопр. Онкологии. Т.58 № 2 2012 с. 253–259.
2. Болотина Л. В., Королева Л. А., Дешкина Т. И./ Неоадьювантная химиотерапия при немелкоклеточным раке легкого.// Онкология. Журнал им. Герцена П. А. 2. 2012 с.84–87.
3. Болотина Л. В., Пикин О. В., Королева Л. А., Дешкина Т. И./Опыт комбинированного лечения больных местно-распространенным немелкоклклеточным раком легкого.// Онкология. Журнал им. Герцена П. А. 5. 2013 с.32–35.
4. Давыдов М. И., Полоцкий Б. Е., Маренич А. Ф. и др./ гемцитабин в комбинации с цисплатином в неоадьювантной химиотерапии немелкоклеточного рака легкого.// В кн.: Сборник X11 Российского онкологического конгресса. М: 2008: 88–93.
5. Лактионов К. К., Давыдов М. И., Полоцкий Б. Е. и др./ Прогностические и предсказывающие факторы у больных немелкоклеточным раком легкого // Практ. онкол. 2006.– Т. 7, № 3.– С. 145–153.
6. Маренич А. Ф., Горбунова В. А., Полоцкий Б. Е. и др./ Неоадъювантная химиотерапия у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) IB–IIIB стадии. // Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии, № 4, 2006, С. 28–32.
7. Миллер С. В. Современные возможности комбинированного лечения местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого и коррекции послеоперационных осложнений: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. Томск, 2009. 204 с.
8. Миллер С. В., Тузиков С. А., Гольдберг В. Е. и др./ Неоадьювантная химиотерапия в комбинированном лечении немелкоклклеточным раком легкого.// Российский онкологический журнал № 2 2009 с.31–34.
9. Миллер С. В., Тузиков С. А., Полтщук Т. В. Юмов Е. Л., Родионов Е. О./ Химиотерапия в комплексном лечении местно-распрностраненного немелкоклкетогчного рака легкого.// Высокие технологии в онкологии. Мат. конф. Барнаул 2012. С. 171–172.
10. Полежаев А. А., Ступина С. В., Булатова О. Н. / Опыт комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого с применением неоадьювантной полихимиотерапии.//Российский онкологический журнал. 2008. № 4. С.31–35.
11. Усков Д. А., Макеев И. В., Помэ А. В. и др./ Неоадьювантная химиотерапия немелкоклеточного рака легкого.//Российский онкологический журнал № 3 2001 с.4–9.
12. Трахтенберг А. Х., Чиссов В. И. Рак легкого: руководство, атлас.– М.: ГЭОТАР Медиа, 2009.– 656 с.
13. Banna G. L., Lipari H., Bascarina C., et al. /Induction chemotherapy with gemcitabine-carboplatine-paclytaxel (GEMCAP) in stage 3 non-small-cell lung cancer (NSCLC).// //J.Clin.Oncol. 2011, ASCO Annual Meeting Proceedings.Vol.29., N.15 suppl. (May 20), 2011: 7063.
14. Berghmans T., Paesmans M., Meert A. P. et al. / Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo) adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. //Lung Cancer 2005; V.49: p.13–23.
15. Bunn Jr/. P. A./ Early-stage non-small-cell lung cancer: current perspectives in combined-modality therapy.// Clin/ Lung Cancer 2004;6 (2):85–98.
16. Burdett S, Stewart LA, Rydzewska L./ A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer.// J. Thorac. Oncol.2006; V.1., N.7: p.611–621.
17. Choong N. W., Vokes E. E. /Adjuvant and neoadjuvant therapy for early-stage non-small-cell lung cancer.// Clin. Lung Cancer 2005; 7 (Suppl 3): S98–S104.
18. Dautzenberg B., Benichou J/, Allard P. et al. / Failure of the perioperative PCV neoadjuvant polychemotherapy in resectable bronchogenic non-small cell carcinoma: Results from a randomized phase II trial. // Cancer 1990; 65:2435–2441.
19. Davidov M. I., Polotzky B. E., Marenich A. F. et al. / Gemcitabine combined with cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in stage 1B-3A non-small cell lung cancer.// Anti-Cancer Drugs. 2011.Jul: V.22, N.6 pp. 569–575.
20. Depierre A., Milleron B., Moro-Sibilot D. et al. / Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II and IIIa non-small cell lung cancer. //J. Clin. Oncol. 2002; V.20, (1): p.247–253.
21. Detterbeck F. C., Socinski M. A., Gralla, R. et al. / Neoadjuvant Chemotherapy with Gemcitabine-Containing Regimens in Patients with Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer. //J. Thorac. Oncol.: Jan. 2008 – V. 3 – Issue 1 – pp.: 37–45
22. Felip E., Rosell R., Maestre J. A. et al./Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage Non-Small-Cell Lung Cancer. // j.Clin.Oncol., July 1, 2010, V.28, N.19, p.:3138–3145.
23. Ganti A. K., Siedlik E., Marr A. S., Loberiza F.R Jr., Kessinger A. /Predictive ability of Charlson comorbidity index on outcomes from lung cancer. //Am J Clin Oncol. 2011 Dec; 34 (6):593–6.
24. Gilligan D, Nicholson M, Smith I. et al./Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: Results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of sytematic review.// Lancet (2007) 369: 1929–37.
25. Li Q, Gao J. M., Liang P. Y., Xie F. Y., Liu G. Z./ Postoperative adjuvant therapy for 189 patients with completely resected non-small cell lung cancer of stage III (A). // Department of Radiation Oncology, Cancer Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong. Ai Zheng. 2004 Nov;23 (11 Suppl):1463–6.
26. Liao M. L., Zhou Y. Z., Ding J. A. et al../The study of peri-operative stage chemotherapy in I–IIIa NSCLC. // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2003 Jun 10; V. 83. (11): p.962–966.
27. Lim E., Harris G., Patel A., Adachi I., Edmonds L., Song F./Preoperative versus Postoperative Chemotherapy in Patients with Resectable Non-small Cell Lung Cancer: Systematic Review and Indirect Comparison Meta-Analysis of Randomized Trials. //J.Thorac. Oncol. 2009., V. 4, N.11: p.1380–1388.
28. Milleron B., Quoix E., Westeel V.et al. /IFTC 0002 phase 3 study comparing a preoperative (PRE) and perioperative

(PERI) chemotherapy with two different CT regimens n resected non-small-cell lung cancer (NSCLC); Early results.// J. Clin.Oncol.2007., ASCO Annual Meeting Proceedings V.25., N18S. (June 20 Suppl.) 2007.7519.

29. Nagai K., Tsuchiya R., Mori T. et al. / A randomised trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIa N2 non-small cell lung cancer. //J Thorac. Cardiovasc.Surg 2003; V.125 (2) p.254–260.
30. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, et al./ Role of preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a meta-analysis.// Lung Cancer 2006; V.54: p.325–329.
31. Nicolson M., Gilligan D., Smith I.et al. /Pre-operative chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC): First results of the MRC/NVALT/ EORTC 08012 multi-center randomized trial.// J. Clin. Oncol.2007., ASCO Annual Meeting Proceedings V.25., N18S. (June 20 Suppl.) 2007.7518.
32. Pisters K. M., Kris M. G., Gralla R. J. et al./ Pathologic complete response in advanced non-small-cell lung cancer following preoperative chemotherapy: implications for the design of future non-small-cell lung cancer combined modality trials.// J Clin Oncol 1993; 11 (9):1757–62.
33. Pisters K. M./ Combined modality therapy of early stage nonsmall cell lung cancer.// Respir Care Clin N Am 2003; 9 (2):191–205.
34. Pisters K., Vallieres E., Bunn P. A., Growley J. Jr., Chansky K., Ginsberg R., Gandara D. R. Southwest Oncology Group./S 9900: Surgery alone or surgery plus indaction (ind) paclytaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small-cell lung cancer (NSCLC): Follow-up on phase trial. //J. Clin. Oncol. 2007., ASCO Annual Meeting Proceedings V.25., N18S. (June 20 Suppl.),2007:7520.
35. Roth J. A., Fosella F., Komaki R. et al. / A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIa non-small cell lung cancer. //J. Natl. Cancer Inst. 1994;86:673–680.
36. Rosell R., Gomez-Codina J., Camps C. et al. / A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer.// N. Engl. J. Med. 1994;330:153–158.
37. Scagliotti G. V., Pastorino U., Vansteenkiste J. F. / A phase III randomized study of surgery alone or surgery plus preoperative gemcitabine-cisplatin in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Follow-up data of Ch.E.S.// J. Clin. Oncol., 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings.V. 26, No 15S (May 20 Supplement), 2008: 7508.
38. Song Wei-An., Zhou Nai-Kang., Wang Wei. Et al. /Survival Benefit of Neoadjuvant Chemotherapy in Non-small Cell Lung Cancer: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Control Trials. // J. Thorac. Oncol. 2010.V.5, N.4: p.:510–516
39. Sorensen J. B., Riska H., Ravn J. et al. /Scandinavian phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in NSCLC stages IB-IIIA/T3. //Journal of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings.Vol 23, No 16S (June 1 Supplement), 2005: Abst.7146.
40. Westeel V., Milleron B. J., Quoix E. A., M. Puyraveau, D. Moro-Sibilot, D. Braun, B. Lebeau, E. Lemarié, D. Debieuvre, A. G. Depierre on behalf of the Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique./Long-term results of the French randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in resectable non-small cell lung cancer.// Journal of Clinical Oncology, 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol. 28, No 15 suppl. (May 20 Supplement), 2010: Abst.7003.
41. Zhou Q., Liu L., Li L. et al. /A randomized clinical trial of preoperative neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in the treatment of stage III non-small cell lung cancer.//Chin. J.lung Cancer 2001.V.4: p.:251–256.

Возможности оптимизации предоперационной полихимиотерапии у больных инвазивным раком шейки матки

МЕНЬШЕНИНА АННА ПЕТРОВНА, МОИСЕЕНКО ТАТЬЯНА ИВАНОВНА, УШАКОВА НАТАЛЬЯ ДМИТРИЕВНА

Menshenina Anna Petrovna, Moiseenko Tatyana Ivanovna, Ushakova Natalya Dmitrievna

ФГБУ РНИОИ Минздрава РФ г. Ростов-на-Дону

Резюме: проведена сравнительная оценка различных способов неоадъювантной химиотерапии 67 больных местнораспространенным раком шейки матки (МРРШМ) T1b2–2bN0–1M0 стадийв возрасте от 25 до 48 лет. Основную группу составили пациентки, первым этапом лечения получавшие неоадъювантную химиотерапию (НАХТ) в сочетании с плазмаферезом (ПА) и неспецифической иммунотерапией. В контрольную группу вошли пациентки, которым проведена НАХТ по стандартной методике. В обеих группах больных применены одинаковые цитостатики. Установлено, что НАХТ в сочетании с плазмаферезом и иммунотерапией способствует достижению выраженного клинического эффекта, позволяет улучшить безрецидивную выживаемость больных, снизить частоту и выраженность осложнений специального лечения иотдалить возврат и метастазирование заболевания.

Ключевые слова: рак шейки матки, неоадъювантнаяполихимиотерапия, плазмаферез, иммунотерапия.

Контактная информация:
Меньшенина Анна Петровна – ФГБУ РНИОИ Минздрава РФ г. Ростов-на-Дону, anna.menshenina.00@mail.ru

В настоящее время рак шейки матки (РШМ), несмотря на разрабатываемые и внедряемые скрининговые программы, во многих странах мира продолжает оставаться наиболее частой злокачественной опухолью женских половых органов [1, 18, 38, 13]. Крайне неблагоприятная тенденция с высокой частотой (более 48%) запущенных стадий прослеживается в возрасте от 25 до 49 лет, где РШМ по частоте уступает лишь раку молочной железы [7,9,20, 27]. Наибольшие трудности у клиницистов вызывает лечение именно этой категории больных, так как регионарное распространение опухоли ведет к быстрому лимфогенному метастазированию.

По мировым стандартам StIB2 и StIIA (по системе FIGO) относятся к категории местно-распространенного рака шейки матки (МРРШМ), которая раньше включала больных со стадиями IIB, IIIB и IVA [58]. Это обусловлено тем, что размеры опухоли (≥4 см в диаметре) при IB2 и IIA стадии ассоциируются с потенциальным риском возникновения рецидивов и часто требуют проведения химиолучевого лечения после неэффективной неоадъювантной ХТ или после радикальной операции с неблагоприятными морфологическими критериями в удаленной опухоли [42,48, 52, 55].

Стандартным первичным лечением инвазивных новообразований РШМ, начиная с IB2 стадии являются химиотерапия и сочетанная лучевая терапия. Во многих онкологических учреждениях нашей страны, к сожалению, до настоящего момента остаются дискуссионными вопросы о целесообразности применения неоадъювантной и адъювантной химиотерапии РШМ. Выбор тактики, в основном, обусловлен клинической практикой врача и техническим оснащением лечебного учреждения [2].

Большинство публикаций и рандомизированных исследований посвящено изучению эффективности химиолучевого лечения (ХЛЛ) МРРШМ. Теоретическим обоснованием совместного применения ЛТ и ХТ является усиление цитостатиками лучевого повреждения опухолевых клеток за счет нарушения механизмов репарации поврежденной ДНК, синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, наиболее чувствительные к лучевому повреждению, уменьшения числа клеток, находящихся в фазе покоя, а также способностьцитостатиков воздействовать не только на первичную опухоль, но и на метастазы [23,50]. Крупные рандомизированные исследования, начавшиеся еще с 1975г: GOG-4, GOG-85/SWOG-8695, RTOG 9001, GOG-165, GOG-120, DuenazGonzalezA. и соавт., GearaFB и соавт., GINECO, WangS. и соавт.– изучали эффективность комбинаций различных химиопрепаратов (гидроксимочевины, цисплатина, фторурацила, гемцитабина и таксанов) в сочетании с различными вариантами лучевой терапии [33–37,45, 51,56,57]. В настоящее время нет достаточных данных, чтобы отдать предпочтение какому-то одному варианту или схеме химиотерапии. Эффект химиолучевой терапии четко прослеживается в подгруппах больных в зависимости от стадии, гистологии и степени дифференцировки опухоли, поражения тазовых лимфоузлов и вовлечения в процесс параметральной клетчатки. Необходимо также отметить, что несмотря на то, что ХЛЛ обладает гематологической и гастроинтестинальной токсичностью, только в одном из исследований, включенных в мета-анализ, рассматривался вопрос о последствиях ХЛЛ, влияющих на качество

жизни больных [39]. Приведенный факт подчеркивает необходимость проведения проспективных исследований по оценке переносимости лечения и качества жизни пациенток, особенно при изучении новых схем ХЛЛ. Например, было установлено, что комбинация цисплатин + фторурацил приводит к дополнительной токсичности, поэтому в качестве стандартного радиосенсибилизатора при МРРШМ рекомендуется использовать одинцисплатин в дозе 40 мг/м2, 1 раз в неделю [58]. По результатам исследований MonkB.J. и соавт., опубликованных в 2007 г., цитостатики в качестве радиосенсибилизаторов следует назначать только при дистанционной лучевой терапии.

В 1999 году, после публикации результатов 5 исследований, Национальный онкологический институт США рекомендовал для лечения больных РШМ применять ЛТ в сочетании с цисплатиносодержащими схемами ХТ вместо лучевой терапии в монорежиме [32]. В Европе и США в настоящее время лучевая терапия на фоне еженедельного введения цисплатина стала «золотым стандартом» лечения данной категории больных [2]. В нашей стране в практических рекомендациях RUSSCO 2013, также, как и в проекте федеральных программ по лечению МРРШМ IIB-IVA стадий, проведение сочетано-лучевой терапии с еженедельными инфузиямицисплатина в дозе 40мг/м^2 является стандартным выбором тактики лечения этих больных [11,14].

Анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что многие вопросы, касающиеся лечения МРРШМ остаются недостаточно изученными, в связи с чем ведется постоянный поиск новых методов лечения, что составляет предмет дискуссий между онкогинекологами, химиотерапевтами и радиологами [28].

В конце прошлого столетия началась эра использования лекарственной терапии в лечении РШМ. Теоретическими предпосылками к использованию неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) служат лучшая доставка лекарств к опухоли сосудами, не поврежденными вследствие лучевой терапии и операции, возможность уменьшения опухоли с целью большей эффективности последующих методов лечения, вероятность патоморфологической оценки эффекта и эрадикациямикрометастазов [6,47].Хотя общий гистологически доказанный уровень полных регрессий опухолей был достаточно низок (0–13%), частота обнаружения метастазов в лимфатические узлы после хирургического лечения у данной группы больных отмечена в 8–33% случаев, по сравнению с 40–80% в группе больных, не получавших неоадъювантную терапию [16].Многофакторный анализ, проведенный Benedetti-Panicietal., а также результаты 2 исследований II фазы, опубликованные BudaA. etal. и LissoniA.A. etal., показали, что ответ первичной опухоли на неоадъювантную химиотерапию может служить новым независимым прогностическим фактором выживаемости, следующим за клинической стадией, размером опухоли и вовлечением параметриев. Namkoongetal. (1995) представили результаты лечения 92 больных с МРРШМ Ib, IIa и IIb стадий, в предоперационном периоде, которым курсы химиотерапии проведены по схеме: винбластин/блеомицин/цисплатин. При этом частота метастазов в лимфатические узлы была меньше в группе больных, получивших НАХТ, по сравнению с группой больных, подвергшихся только хирургическому вмешательству (17% против 34%, p=0.005). Частота рецидивов заболевания в группе больных, которым проводилась НАХТ, оказалась равной 18,5% против 35,5% (p=0.004) (16). В исследовании Seruretal. (1997) больным Ib2 стадией РШМ были проведены 3 курса НАХТ (по схеме PVB) с последующей радикальной гистерэктомией. Доказано, что объем первичной опухоли в группе НАХТ был значительно больше. При гистологическом исследовании обнаружено, что количество метастазов в лимфоузлы меньше в группе НАХТ – 10% против 37,5% в группе без инициального лечения. Кроме того, реже наблюдались опухолевые эмболы в сосудах, не диагностированные параметральные инфильтраты [16].

В рандомизированном исследовании J.E. Sardietal. (1998г) демонстрируется, что показатели 7-летней выживаемости у больных, получившихНАХТ по схеме PBV с последующей операцией и лучевой терапией достоверно выше, чем в группе больных, которым проведена лучевая терапия и операция. В другом исследовании, представленном G. Scambiaetal. в 1994 г., приведены данные, доказывающие, что применение цисплатиносодержащих режимов НАХТ может быть альтернативой лечения МРРШМ, по сравнению с предоперационной лучевой терапией.

В обзорной статье RydzewskaL. etal., опубликованной в 2010г, проведена оценка эффективности лечения у больных РШМ, получавших НАХТ. В целом, результаты свидетельствуют в пользу инициальной ХТ за счет более выраженного лекарственного патоморфоза в лимфоузлах и параметральной клетчатке. При этом автор указывает на отсутствие статистически значимых различий в трехгодичной общей и безрецидивной выживаемости и обращает внимание на увеличение частоты побочных эффектов и сокращения числа больных, получавших консервативное лечение по поводу развившихся рецидивов в группе больных с НАХТ. LissoniA.A. etal., изучавшие эффективность НАХТ с использованием 3 курсов ПХТ по схеме: паклитаксел, ифосфамид и цисплатин (TIP), делают заключение, что предложенный метод является хорошей альтернативой химиолучевой терапии, но сообщают, что выраженный патоморфоз опухоли при использовании схемы TIP по сравнению с режимом TP (паклитаксел, цисплатин) сопровождается более частой гематологической токсичностью III–IVстепени. В работах LongH.J. (2005г), MonkB.J. (2005г) и MooreD.H. (2004г) отмечена относительно высокая эффективность неоадъювантного введения цисплатина в комбинации с паклитакселом, винорельбином и топотеканом. Получены удовлетворительные результаты при использовании гемцитабина у больных МРРШМ [29].В работах ведущих российских онкологов показана высокая эффективность НАХТ с включением (в различных вариациях) цисплатина, блеоцина, 5-фтор-урацила, циклофосфана, гемцитабина, паклитаксела [1,15,16,28].В Ростовском научно-исследовательском институте изучение влияния НАХТ на первично нерезектабельные формы РШМ начались еще с 70-х годов прошлого столетия. В работах Ильинской Е.Г., Сидоренко Ю.С., Останко В.С., Розенко Л.Я., Бражниковой Е.И., Фатькиной Н.Б. доказана высокая эффективность индукционной эндолимфатической, системной и паратуморальной химиотерапии с применением цисплатина, метотрексата, 5-фтор-урацила и тио-ТЭФа.

В настоящий момент запланированы 2 исследования II фазы, в которых проводится оценка цетуксимаба при НАХТ до назначения химиолучевой терапии (NCT00292955) либо карбоплатина в комбинации с бевацизумабом (NCT00600210). Также в проводимых рандомизированных исследованиях (EORTC 55994, NCT 00193739) оценивается эффективность неоадъювантной химиотерапии с последующей операцией, в сравнении с химиолучевым лечением [58].

Обобщая имеющиеся в литературе данные можно заключить, что стандартное внутривенное введение химиопрепаратов позволяет перевести рак шейки матки в резектабельное состояние у 30–89% пациенток и выполнить в последующем хирургическое вмешательство. Столь широкий разброс эффективности химиотерапии свидетельствует о нередко возникающей резистентности опухоли к цитостатикам. Согласно протоколам Всемирной Ассоциации гемафереза, лечебный плазмаферез (ПА) в настоящее время используется в комплексной терапии более чем 150 заболеваний [5]. Место ПА как компонента интенсивной поддерживающей терапии обосновывается, исходя из производимых им биологических эффектов, таких как, детоксикация, иммунокоррекция и реокоррекция [4,10]. В процессе ПА происходит десорбция с поверхности клеток крови и транспортных белков лигандов различной природы и, как следствие, деблокирование рецепторного аппарата клетки [3,26]. По мнению RolfBambauer, ПА способен повысить эффективность лечения за счет снижения резистентности к химиопрепаратам, неизбежно развивающейся в процессе лечения, особенно в условиях раковой интоксикации. Однако в современной литературе данные о применении ПА, так же, как и других методов экстракорпоральной детоксикации организма онкологических больных, крайне немногочисленны и в большинстве случаев не имеют прямого отношения к специфике злокачественных заболеваний, осложнениям и побочным эффектам противоопухолевого лечения. В исследованиях, проведенных в Ростовском онкологическом институте, доказано, что проведение ПА перед неоадъювантной ХТ у больных распространенным раком яичников способствует оптимизации состояния общей реактивности организма, обеспечивая компенсацию эндогенной интоксикации и позволяя сохранять дозовую интенсивность ХТ у больных с высоким риском развития осложнений [17,24].

В настоящее время четко идентифицирован этиологический фактор рака шейки матки – вирус папилломы человека. Известно, что иммунный статус организма активирует или ограничивает возможности персистирующейпапилломовирусной инфекции индуцировать развитие рака шейки матки. Представленные Ковчуром П. И. и соавт. (2014) результаты исследований, свидетельствующие о положительном влиянии иммуномодулятора «аллокин-альфа» на иммунный статус организма у больных пре- и микроинвазивным раком шейки матки, дали обнадеживающие результаты в плане дальнейшего поиска путей повышения общей эффективности лечения и обеспечения возможности проведения оптимального хирургического вмешательства у больных МРРШМ.

Целью проведенного нами исследования являлось изучение возможностей оптимизации комплексного метода лечения больных МРРШМ за счет увеличения эффективности проводимой неоадъювантной химиотерапии.

В нашей работе проанализирована эффективность лечения 67 больных РШМ T1b2–2bN0–1M0 стадий в возрасте от 25 до 48 лет, находившихся на лечении в отделении гинекологии Ростовского научно-исследовательского института онкологии в период с 2009 по 2014 годы. Первым этапом лечения у всех пациенток применялась неоадъювантная химиотерапия (НАХТ). Пациентки были разделены на 2 группы:

I – (контрольную) группу составили 30 больных, получавших стандартную внутривенную химиотерапию препаратами: цисплатин (75мг/м2 в 1 день введения) и блеоцин (20 мг/м2в 1 и в 5 дни химиотерапии).

II – (основную) группу составили 37 больных, разделенных на 2 подгруппы:

- 22 больным проведен сеанс гравитационного плазмафереза, через сутки после которого начинали курс НХТ препаратами: цисплатин (75мг/м2 в 1 день введения) и блеоцин (20 мг/м2в 1 и в 5 дни химиотерапии).
- 15 больным проведен сеанс гравитационного плазмафереза, через сутки после которого начинали курс НХТ препаратами: цисплатин (75мг/м2 в 1 день введения) и блеоцин (20 мг/м2в 1 и в 5 дни химиотерапии). На следующий день после окончания первого курса химиотерапии начинали курс неспецифической иммунотерапии препаратом «Аллокин-альфа» (6 инъекций препарата подкожно через день).

Общая характеристика больных

У 61 из 67 пациенток (91%) выявлен плоскоклеточный ороговевающий и неороговевающий рак, из них G3 и G2 – у 44 женщин (66%). В 64% (43 пациентки) отмечен экзофитный рост опухоли, в 14% (9 больных) – эндофитный рост, в 22% (15 пациенток) – смешанная форма поражения. У большинства больных (71% – 48 женщин) отмечен влагалищно-параметральный вариант распространения опухоли, у 6 больных (9%) – маточно-параметральный, у 9 пациенток (13%) – изолированный влагалищный вариант. 4 пациентки (6%) имели StT1b2N0–1M0 и были включены в исследование, ввиду большого объема экзофитной опухоли. 24 пациентки (36%) поступили в наш институт после выполненных круговых биопсий и конизаций шейки матки в отделениях общей лечебной сети. При этом, у 10 женщин конизация выполнена по опухоли (гистологически подтвержденное наличие раковых клеток по линии резекции), а у 14 пациенток глубина поражения в иссеченном конусе превышала 5 мм, т.е. фактически ни у одной больной до манипуляции диагноз рака шейки матки выставлен не был. Более того, 8 пациенток (12% из общего количества больных) обратились в институт спустя 4–7 месяцев после родоразрешения через пораженную опухолью шейку матки, Пациентки контрольной и основной групп были сопоставимы по первичному статусу опухоли. Набор в группы осуществлялся методом «случай-контроль» После планирования тактики лечения exconsilio, все пациентки были детально информированы о способе и особенностях предстоящего лечения. На внедрение нового варианта неоадъювантной химиотерапии получено

разрешение этического комитета РНИОИ. Через 3 недели после проведенного курса ХТ оценивали эффект лечения, проводили бимануальный и ректовагинальный осмотр, комбинированное УЗИ гениталий в режимах ЦДК и ЭДК, УЗИ забрюшинных лимфоузлов и органов брюшной полости, при необходимости выполняли КТ/МРТ. Токсические реакции дифференцировали по шкале NCIC.

Результаты и обсуждение

Следует отметить, что проведение предоперационной ПХТ оказывало влияние на опухоль во всех случаях. Однако клинический эффект, наступление возможности и сроки выполнения оптимальной операции от момента начала индукционной химиотерапии в разных группах больных имели существенные отличия.

В основной группе частичная регрессия опухоли отмечена после проведения 1–2 курсов НХТ в 88% случаев (33 пациентки). В подгруппе больных, получавших НХТ в сочетании с плазмаферезом и аллокином-альфа, уже после первого курса радикально прооперированы 78% больных. В контрольной группе частичная регрессия опухоли отмечена только после проведения 3 курсов НХТ в 75% случаев (23 пациентки). Т.о. количество курсов химиотерапии, необходимых для перевода опухоли в резектабельное состояние, у больных основной группы было достоверно меньше ($p<0,05$). 2 пациенткам (6%) основной группы и 8 пациенткам (27%) контрольной группы в связи с недостаточной эффективностью I этапа специального лечения и невозможностью проведения хирургического лечения в стандартном объеме в последующем проведена химио-лучевая терапия ($p<0,05$).

Отмечено, что больные основной группы лечение переносили легче: гастроинтестинальная токсичность не превышала I степени и отмечена у 12% больных, алопеция отмечена только у одной больной основной группы, гематологической токсичности не было ни в одном случае. Т.о., проведение индукционной химиотерапии в сочетании с плазмаферезом не приводило к нарушению интервального режима и не влияло на сроки проведения хирургического этапа, тогда как в контрольной группе у 25% пациенток гематологическая токсичность II степени (в основном, за счет развития лейкопении и анемии) требовала отсроченности последующих этапов лечения. Развитие гастроинтестинальной токсичности II–III степени в группе больных, получавших стандартную химиотерапию, отмечено у 54% больных, что требовало более длительного пребывания пациенток в стационаре и проведения дополнительной инфузионнойдетоксикационной и сопроводительной терапии. Алопеция у пациенток контрольной группы отмечена в 35% наблюдений, гиперпигментация кожи была одинаково выраженной в обеих группах.

Из 37 больных, получавших I этапом лечения НХТ в сочетании с плазмаферезом, 35 пациенток (94%) были прооперированы – им всем выполнена расширенная экстирпация матки с придатками (операция PiverIII). В подгруппе больных, получавших помимо НХТ и плазмафереза, неспецифическую иммунотерапию, прооперированы 100% больных. В контрольной группе процент прооперированных больных составил 73% (22 пациентки), при этом большинство больных получили 3 курса индукционной химиотерапии, а 5 пациенткам (17%) контрольной группы для перевода в резектабельное состояние понадобилось еще и проведение дистанционной гамма терапии вСОД 20 Гр.

Лекарственный патоморфоз (ЛП) в опухоли отмечен у всех прооперированных пациенток основной группы, при этом у 24 пациенток (65%) – ЛП II–III степени, у 5 человек (14%) – ЛП IV степени. В контрольной группе превалировал ЛП I–II степени – в 55% и 34% соответственно, в 11% наблюдений – ЛП III степени ($p<0,05$). У пациенток основной группы с гистологически доказанным уровнем полной регрессии адъювантноехимио-лучевое лечение не проводилось, что несомненно уменьшило количество побочных реакций и осложнений специального лечения.

Необходимо отметить, что набор больных и анализ данных продолжается. Подгруппа пациенток с включением в программу индукционного лечения иммунотерапии находится под наблюдением только 12 месяцев. На данный момент, анализируя сроки и частоту возникновения рецидивов и метастазов в обеих группах больных, можно сделать следующие предварительные заключения. После завершения лечения рецидивы заболевания в обеих группах наблюдений возникли в сроки от 6 до 26 месяцев. Необходимо отметить, что у прооперированных больных обеих групп ни в одном случае не зарегистрирован рецидив в рубце влагалища. Локорегионарные рецидивы в контрольной группе диагностированы у 24% больных в сроки от 6 до 19 месяцев после окончания лечения, тогда как в основной группе этот показатель был значимо ниже и более отдален по времени возникновения (12% в сроки от 14 до 26 месяцев). Возобновление опухолевого процесса в шейке матки в группе непрооперированных больных, которым было проведено химиолучевое лечение, отмечено через 18 месяцев у 1 больной (2,7%) основной группы и через 9–14 месяцев у 3 больных (10%) контрольной группы. Метастазы в печень, кости, забрюшинные парааортальные и внутригрудные лимфоузлы отмечены у 14% больных контрольной группы в сроки от 12 до 36 месяцев, тогда как в основной группе отдаленные метастазы зарегистрированы в не ранее 36 месяцев после окончания лечения у 3 больных (8,1%).

Выводы. Таким образом, необходимо отметить, что применение НАХТ в сочетании с плазмаферезом и иммунотерапией способствует достижению выраженного клинического эффекта, позволяет улучшить безрецидивную выживаемость больных, снизить частоту и выраженность осложнений специального лечения. Включение в программу неоадъювантного лечения плазмафереза и курса иммунотерапии позволяет в более короткие сроки добиться регрессии опухоли без ухудшения состояния и самочувствия больных и привести их к оптимальному стандартному варианту хирургического лечения, отдалить возврат и метастазирование заболевания, что является главной целью противоопухолевого лечения больных местнораспространенными формами рака шейки матки.

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации МК-4427.2014.7 «Новые технологии молекулярной детоксикации и клеточной иммунотерапии в комплексе персонализированного лечения и реабилитации больных при злокачественных опухолях гениталий».

Литература:

1. АшрафянЛ.А., АнтоноваИ.Б., АлешиковаО.И., ДобровольскаяН.Ю., ЧазоваН.Л., ИвашинаС.В., АлимардоновД.Б. Комплексная оценка эффективности неоадъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки (IIA-IIBстадий) // Вопросыонкологии. – 2009 – том 5 – № 4.– С. 463–470.
2. Базаева И. А., Горбунова В. А., Кравец О. А., Хохлова С. В., Лимарева С. В., Панов В. О., Стрельцова О. Н., Тарачкова Е. В. Химиолучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки // Вопросы онкологии. – 2014 – том 60 – № 3.– С. 280–287.
3. Бондарь Г. В., Олейников К. Н., Комендант В. В., Лисовская Н. Ю. Патогенетические обоснование и методические аспекты лечебного плазмафереза у больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Новоутворення – № 2, декабрь 2007 г.– стр. 28–38.
4. Воинов В. А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. Изд. 4-е, перераб. доп.– М.: Типография «Новости», 2006.– 304с.
5. Гайдукова С. М., Ковалкіна Л. О. Лікувальнийаферез при гематологічніх захворюваннях. – 2003.– № 4 (3).– стр. 49–55.
6. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2008. № 19 (2). Прил. 1.
7. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) // М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герена» Минздрава России.– 2014.– С. 258.
8. Ковчур П. И., Бахидзе Е. В., Волкова Т. О. Влияние иммуномодулирующей терапии на показатели клеточного иммунитета и активность апоптоза лимфоцитов периферической крови у больных с преинвазивным и микроинвазивным раком шейки матки // Молекулярная диагностика.– 2014.– Т. 2.– С. 202–203.
9. Коротких Н. В. Сочетанная лучевая терапия распространенных форм рака шейки матки в условиях химической полирадиомодификации: Автореф. дис. … канд. мед. наук.– М., 2005.
10. Костенко В. С. Проточный фильтрационный плазмаферез в интенсивной терапии синдрома эндогенной интоксикации // Боль, заболевания и интенсивная терапия.– 2007.– № 1 (д).– стр. 34–35.
11. Кузнецов В. В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению рака шейки матки.– Москва.–2014.– С. 9–10.
12. Кузнецов В. В., Козаченко В. П., Лебедев А. И. и др. Рак шейки матки. Руководство для врачей «Клиническая онкогинекология». – М.: Медицина, 2005.– С. 101–154.
13. Мерабишвили В. М., Бахидзе Е. В., Лалианци Э. И., Урманчеева А. Ф., Красильников И. А. Распространенность гинекологического рака и выживаемость больных // Вопросы онкологии. – 2014 – том60 – № 3. – С. 288–297.
14. Моисеенко В. М. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Общества онкологов-химиотерапевтов RUSSCO.– М.: Общество онкологов-химиотерапевтов.–2013.– С. 142–146.
15. МорховК.Ю., КузнецовВ.В., ЛебедевА.И., НечушкинаВ.М., ЛзареваН.И., ДавыдоваИ.Ю., ЗахароваТ.И., ТюляндинС.А. Предварительные результаты индукционной химиотерапии с таксанами и производными платины при местнораспространенном раке шейки матки // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.– т. 20.– № 2.– 2009.– С. 76.
16. МорховК.Ю., КузнецовВ.В., ТюляндинС.А., ЛебедевА.И., ЗахароваТ.И. Химиолучевое лечение первичнонеоперабельного рака шейки матки // Материалы IV Российской онкологической конференции.– 21–23 ноября 2010 г.– Москва.– RosOncoWeb.ru/library/congress/ru/04/56.php.
17. Неродо Г. А., Ушакова Н. Д., Горошинская И. А., Мкртчян Э. Т., Меньшенина А. П. Применение плазмафереза в комплексном лечении распространенного рака яичников III–IVстадий // Известия ВУЗОВ Северо-Кавказский регион. Естественные науки.– 2014 – № 1.– С. 98–102
18. Новик В. И. Скрининг и дифференциальная цитоморфологическая диагностика рака шейки матки.– СПб: ООО ИПП «Ладога».–2012.–128 с.
19. Останко В. С. Оптимизация диагностики и лечения рака шейки матки // Автореф. дис. … док.мед. наук.– Ростов-на-Дону – 2003 г.– 53 с.
20. Петрова Г. В. Показатели онкологической помощи больным раком шейки матки России // Рос.онкол. журн.–2003.–№ .5.– С. 36–38.
21. Розенко Л. Я. Консервативное лечение рака шейки матки IIIстадии с эндолимфатическим введением иммуномодулирующих препаратов // Дис. … док.мед. наук.– Ростов-на-Дону – 1999 г.– 407 с.
22. Сидоренко Ю. С. Эндолимфатическая полихимиотерапия в лечении рака шейки матки // Автореф. дис. … канд. мед.наук.– М.– МНИОИ им. П. А. Герцена.– 1978 г.– 16 с.
23. Тюляндин С. А., Марьина ЛА. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки // Материалы VII Российского онкологического конгресса. М., 2003. С. 111–115.
24. Ушакова Н. Д., Неродо Г. А.,, Горошинская И. А., Златник Е. Ю., Мкртчян Э. Т., Меньшенина А. П. Оценка эффективности плазмафереза в лечении больных раком яичников // Российский медицинский журнал.– 2014.– № 3.– С.21–26.
25. Фаткина Н. Б. Паратуморальная аутоплазмополихимиотерапия в сочетании с лучевым лечением местно-распространенного рака шейки матки // Автореф. дис. … канд. мед.наук. – Ростов-на-Дону – 2003 г.– 26 с.
26. Черний В. И., Тюменцева С. Г., Кутав О. В. и соавт. Применение эфферентных методов терапии в лечении фульминантной печеночной недостаточности // Біль, знеболюванняіінтенивнатерапія.– 2007.– № 1 (д).– стр. 59–67.
27. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению в России в 2003 г.– М., 2004.–196 с.

28. Чуруксаева О. Н., Коломиец Л. А. Неоадъювантная химиотерапия при лечении местнораспространенного рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал.– 2013.– № 2 (56).– С. 18–24.
29. Alvarez A. M., Mickiewicz E., Rodger J. et al.Radiotherapy (RT) with low dose biweekly gemcitabine (LDBG) and cisplatin in locally advanced cervical carcinoma (LACC): (Stages IIA-IVA) // Proc. Ann. Meet.Am. Soc. Clin. Oncol. 2002. Vol. 21. A. 892.
30. Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G, et al: UCSC experience on neoadjuvant chemotherapy (NACT) & radical surgery (RS) in locally advanced cervical cancer (LACC): Multivariate analysis of prognostic factors GynecolOncol 41:212, 1994.
31. Buda A., Fossati R., Colombo N. et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01 (Studio Neo-AdjuvantePortio) Italian Collaborative Study // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (18). P. 4137–4145.
32. Chemoradiotherapyfor Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. Review // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (35). P. 5802–12.
33. Duenas-Gonzalez A., Orlando M., Zhou Y. et al. Efficacy in high burden locally advanced cervical cancer with concurrent gemcitabine and cisplatinchemoradiotherapy plus adjuvant gemcitabine and cisplatin: prognostic and predictive factors and the impact of disease stage on out comes from a prospective ramdomized phase III trial.// GynocolOncol.–2012.– v. 126.– N. 3.– p. 334–40.
34. Duenas-Gonzalez A., Zarba J. J., Patel F., et al. Phase III, Open-Label, Randomized Study Comparing Concurrent Gemcitabine Plus Cisplatin and Radiation Followed by Adjuvant Gemcitabine and Cisplatin Versus Concurrent Cisplatin and Radiation in Patients With Stage IIB to IVA Carcinoma of the Cervix.//J ClinOncol.–2011.– v. 29. – N. 13.– p. 1678–1685.
35. Fabbro M.1, Gladieff L., Guichard F., et al. Phase I study of irinotecan and cisplatin in combination with pelvic radiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: A GINECO trial.//Gynecol Oncol.–2010.– v. 117.– N. 2.– p. 276–80.
36. Geara F. B., Shamseddine A., Khalil A., et al. A phase II randomized trial comparing radiotherapy with concurrent weekly cisplatin or weekly paclitaxel in patients with advanced cervical cancer.//RadiatOncol.–2010.– v. 5.– p. 84.
37. Hreshchyshyn M. M., Aron B. S., Boronow R. C. et al. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIIB and IV cervical cancer confined to the pelvis.//Int J RadiatOncolBiol Phys.–1979.– v. 5.– N. 3.– p. 317–22.
38. Katki H. A., Wentzensen N. How might HPV testing be integrated into cervical screening?//Lancet Oncol.–2012.– Vol. 13.–№ 1.– P. 8–10.
39. Lira Puerto V., De la Huerta R., Cortes H. et al.Cisplatin (CDDP) plus radiotherapy (RT) vs radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1990. Vol. 9. A. 633.
40. Lissoni A. A., Colombo N., Pellegrino A. et al.A phase II, randomized trial of neo-adjuvant chemotherapy comparing a three-drug combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) versus paclitaxel and cisplatin (TP) followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the Snap-02 Italian Collaborative Study // Ann. Oncol. / ESMO. 2009. Vol. 20 (4). P. 660–665.
41. Long H. J., Bundy B. N., Grendys E. C. et al.Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study // J. Clin. Oncol. 2005.Vol. 23. P. 4625–4633.
42. Monk B. J., Huang H. Q., Cella D., Long H. J. Quality of life outcomes from a randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in advanced carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. P. 4617–4625.
43. Monk B. J., Wang J., Im S. et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: A clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group / Southwest Oncology Group / RadiationTherapy Oncology Group trial // Gynecol. Oncol. 2005. Vol. 96.P. 721–728.
44. Moore D. H., Blessing J. A., McQuellon R.P. et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study // J. Clin. Oncol. 2004 Vol. 22. P. 3113–3119.
45. Morris M., Eifel P. J., LU J. et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer.//N Engl J Med.–1999.– v. 340.– N. 15.– p. 1137–43
46. Parkin D. M. Death from cervical cancer // Lancet.–1999.–№ 8484.– P. 797.
47. Pattaranutaporn P., Thirapakawong C., Chansilpa Y. et al. Phase II study of concurrent gemcitabine and radiotherapy in locally advanced stage IIIb cervical carcinoma // Gynecol. Oncol. 2001. Vol. 81. P. 404–407.
48. Peters W. A. III, Liu P. Y., Barrett R. J. Jr. et al.Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix // J. Clin. Oncol. 2000. Vol. 18. P. 1606–1613.
49. Rolf Bambauer, ReinhardLatzo, Ralf Schiel. Therapeutic plasma exchange and selective plasma separation methods. Fundamental technologies, pathology and clinical results.– 2013.– P. 395–402.
50. RoseP.G. // Semin. Oncol. 1994. Vol. 21. H. 47–52.
51. Rose P. G., Bundy B. N., Watkins E. B. et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer.//N Engl J Med.–1999.– v. 340.– N. 15.– p.1144–53.
52. Rotman M., Sedlis A., Piedmonte M. R. et al.A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: Follow-up of a Gynecologic Oncology Group study // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006. Vol. 65. P. 169–176.
53. Rydzewska L., Tierney J., Vale C. L., Symonds P. R. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. Vol. 20 (1). CD007406.

54. Sardi J. E., Sananes C. E., Giaroli A. A. et al.Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIB: a randomized controlled trial // Int. J. Gyn. Cancer. 1998. Vol. 8. P. 441–450.
55. Sedlis A., Bundy B. N., Rotman M. Z. et al.A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study // Gynecol. Oncol. 1999. Vol. 73. P. 177–183.
56. Wang S., Zhang D. S., Pan T., et al. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy on advanced cervical cancer.//Chinese Juornal of Cancer.–2010.– v. 29.– N. 11.– p. 959–63.
57. Whitney C. W., Sause W., Bundy B. N. et al. Randomized Comparison of Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Hydroxyurea as an Adjunct to Radiation Therapy in Stage IIB-IVA Carcinoma of the Cervix With Negative Para-Aortic Lymph Nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study.//Journal of Clinical Oncology.–1999.– v.17.– N. 5.– p. 1339–1348.
58. ZolaP., TripodiE., ZanfagninV., BalimaPomaC., PerottoS., ModafarriP., MartaF., FusoL. Treatment of early cervicalcancer: survival, complication and economical aspects // Сибирский онкологический журнал.– 2012.– № 3 (51). С. 5–13. Лечение раннего рака шейки матки: выживаемость, осложнения и экономические аспекты. Перевод Т. А. Ивановой под редакцией Л. А. Коломиец, С.Г. Афанасьевой. С-14–21.

JOURNAL
OF MALIGNANT
TUMOURS

Морфологическая характеристика и клиническое значение разных типов сосудов в ткани регионарных лимфатических узлов у больных раком желудка

ТИШКОВА Е. Ю.

Введение: Особенности ангиогенеза в регионарных лимфатических узлах (РЛУ) у больных РЖ изучены недостаточно.
Поэтому цель нашего исследования – дать морфологическую характеристику и клиническую оценку разным типам сосудов в ткани РЛУ у больных РЖ.
Материалы и методы: Исследованы гистопрепараты регионарных ЛУ без метастазов у 32 больных РЖ. Срезы окрашивались гематоксилином Майера и эозином и иммуногистохтитчески (ИГХ) с помощью антител к CD34.
Результаты: Установлено, что плотность клеток, экспрессирующих СД34 в ЛФ ЛУ коррелирует с ПМС в корковом слое ЛУ (r=0,483, p=0,005), плотностью клеток в ЛУ (r=0,550, p=0,01), и количеством ЛФ в слизистой оболочке желудка (СОЖ) (r=0,576, p=0,001). Плотность клеток, экспрессирующих СД34 в ЛФ ЛУ была выше, при множественных ЛФ в СОЖ (7,21+2,91 и 13,47+6,45, соответственно при единичных и при множественных ЛФ в СОЖ, p=0,006).
В ткани РЛУ выявлены 3 типа сосудов, имеющих различную морфологию и клиническое значение: капилляры обычного строения, дилятированные капилляры и атипичные сосуды. ПМС в корковом слое ЛУ коррелировала со стадией РЖ (r= –0,410, p=0,01) и количеством метастазов в РЛУ (r= –0,440, p=0,01). ПМС была ниже при местно-распространенном РЖ (28,4+4,91, 32,5+13,32 и 23,79+6,193 микрососудов на УЕП, соответственно при стадии T1–2N0M0, T3N0M0 и T2–4N1–2M0, p1–3=0,02) и множественных метастазах в РЛУ (29,8+8,51, 25,2+5,82 и 22,7+6,63 микрососудов на УЕП, соответственно при отсутствии, единичных и множественных MTS, p1–3=0,001). Наличие множественных атипичных сосудов также коррелировало со стадией рака желудка (r=0,390, p=0,04) и 3-летней безрецидивной выживаемостью (r=0,630, p=0,002). При этом для начальных стадий РЖ было характерно отсутствие атипичных сосудов в паракортикальном слое. Тогда как при местно-распространенном РЖ чаще выявлялись атипичные сосуды. При наличии множественных атипичных сосудов в ткани РЛУ отмечалось снижение 3-летней безрецидивной выживаемости с 87% до 42,9% (p=0,03). В то время как сохранность синусов в ЛУ связана с ее увеличением (83,8% и 57,1%, соответственно при сохранности и отсутствии синусов в РЛУ, p=0,04).
Выводы: Таким образом, полученные данные свидетельствуют о тесной связи лимфопролиферативных процессов в лимфатических узлах и слизистой оболочке желудка между собой и с процессами ангиогенеза. Происхождение атипичных сосудов требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: рак желудка, ангиогенез, регионарные лимфатические узлы.

Контактная информация:
Тишкова Евгения Юрьевна – Оренбургская государственная медицинская академия, tishkova_evgeniy@mail.ru, 89226265268.

Актуальность. Рак желудка (РЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований. Ежегодно в мире регистрируется около 800 тыс. новых случаев и 628 тыс. смертей от этой патологии. Наиболее высокая заболеваемость РЖ наблюдается в Японии, России, Чили, Корее, Китае, Коста-Рике, Филиппинах [4]. В России в структуре онкологической заболеваемости РЖ устойчиво занимает 4-е место у мужчин и 5-е у женщин [5]. Несмотря на то, что в последние десятилетия в России отмечается снижение заболеваемости РЖ, показатель летальности от этой патологии остается высоким, занимая второе место в структуре смертности от злокачественных новообразований [5].

Основной причиной смерти от РЖ, как и от других злокачественных новообразований, является возникновение метастазов. В связи с этим, идентификация маркеров, связанных с метастатическим потенциалом опухоли, важна как для планирования терапии, так и для прогнозирования результатов лечения онкологических больных. Важнейшим фактором, связанным с прогрессией злокачественных новообразований является ангиогенез. В настоящее время оценка его активности рассматривается как важнейший маркер прогноза течения заболевания, наличия метастазов и чувствительности к противоопухолевой терапии [10,16]. При раке желудка плотность микрососудов в опухоли и уровень экспрессии VGFR (фактор роста эндотелия сосудов) коррелировали с глубиной инвазии опухоли, наличием метастазов в регионарные лимфатические узлы и отдалёнными результатами лечения (авторы). В то же время проведенные исследования свидетельствуют о том, что сосуды в опухоли гетерогенны по происхождению, морфологии и клинической значимости и разные типы сосудов могут по-разному отвечать на проводимую антиангиогенную терапию [14].

Следует отметить, что изучение особенностей ангиогенеза при раке желудка касается преимущественно исследования его активности в ткани опухоли и в прилежащей слизистой оболочке желудка. Исследование осо-

бенностей ангиогенеза в регионарных лимфатических узлах у больных раком желудка освещены недостаточно, что и послужило целью настоящего исследования.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили лимфатические узлы большого сальника, расположенные на расстоянии 2–5 см от стенки желудка у 32 больных РЖ, радикально оперированных в Оренбургском областном клиническом онкологическом диспансере, без признаков метастатического поражения. Мужчин было 15 (46,9%), женщин – 17 (53,1%). Средний возраст пациентов 60,6 +10,5 лет.

Материал для исследования забирали сразу же после удаления операционного препарата, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и подвергали рутинной гистологической обработке. Иммуногистохимические исследования проводились с использованием антител фирмы «Thermo Scientific»: CD34 Ab-1 (Clone QBEnd/10). Срезы толщиной 4 мкм, наносили на высокоадгезивные стекла и высушивали при температуре 37 °С в течение 18 часов. Депарафинизацию и демаскировку антигенов проводили в PT-модуле при температуре 121 °С в течение 20 мин. с последующим остыванием 90 мин. В качестве системы визуализации применялась Ultra Vision LP Detection System HRP Polymer & DAB Plus Chromogen.

Распределение больных по локализации опухоли, гистологическому типу и степени дифференцировки опухоли, количеству метастазов в РЛУ (стадия N), стадии заболевания представлены в таблице № 1.

В ткани РЛУ на условную единицу площади проводили подсчет плотности:

- микрососудов (капилляры обычного строения) в корковом слое лимфатического узла;
- лимфоцитов в лимфоидных фолликулах (ЛФ);
- клеток, экспрессирующих СД34 в лимфоидных фолликулах лимфатического узла.

Полуколичественным способом оценивали:

- количество ЛФ в ткани РЛУ (отсутствуют, расположены только в корковом веществе, расположены по всей площади РЛУ);
- наличие герминативных центров (ГЦ) в них (нет, есть);
- сохранность синусов (нет, есть);
- количество дилатированных капиллляров и атипичных сосудов (нет, единичные, множественные).

Полученные данные сопоставлены с клиническими особенностями РЖ: локализацией, гистологическим типом, степенью дифференцировки опухоли, глубиной инвазии (Т) и наличием метастазов в РЛУ (N), стадией заболевания. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы «Статистика 6.0». Сравнение показателей между группами проводили параметрическим и непараметрическими методами (LSD Test и Mann-Whitney тесты). Взаимосвязь между различными показателями определяли, используя параметрический метод (Pearson) и непараметрические методы (ранговой корреляции по Spearman и гамма). Достоверность различий частот признаков в изучаемых группах оценивали с помощью критерия $\chi 2$. Анализ общей и безрецидивной 3-х летней выживаемости выполняли по методу Каплана-Майера (Kaplan-Meier). Сравнение показателей выживаемости между группами больных проводили с использованием Long-Rank теста. Различия между показателями считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты. В результате проведенного исследования было установлено, что в ткани РЛУ встречается несколько типов сосудов, отличающихся по морфологии, клинической значимости. Нами были выделены следующие типы сосудов:

- капилляры обычного строения;
- дилятированные капилляры;
- атипичные сосуды.

Дилятированные капилляры отличались от капилляров обычного строения большим диаметром (50–100 мкм), неправильной формой, локализацией не только в кортикальном слое, но и в центральной части РЛУ (Рис.1).

Что касается атипичных сосудов, расположенных в паракортикальной зоне, то они имели различный диаметр и форму. Главной особенностью их было то, что их стенки были выстланы клетками с крупными, светлыми ядрами разной формы и размеров, иногда с хорошо заметными ядрышками (Рис.2). Клетки вплотную прилежат друг к другу, имеют узкий ободок цитоплазмы, экспрессирующей СД34. Базальная мембрана четко не прослеживается. Иногда встречались группы клеток без просвета (Рис.3). В некоторых сосудах отсутствовало содержимое, в отдельных наблюдались эритроциты.

Также в ткани РЛУ встречались отдельные клетки, экспрессирующие СД34.

Таблица 1. **Распределение больных по локализации опухоли, гистологическому типу и степени дифференцировки опухоли, количеству метастазов в РЛУ (стадия N), стадии заболевания.**

Локализация			Гистологический тип и степень дифференцировки			Количество метастазов			Стадия заболевания		
	n	%		n	%		n	%		n	%
Верхняя треть	6	19,0	Высокодифференцированный рак	7	21,9	N0	18	56,0	T 1–2N0M0	12	37,5
Средняя треть	8	25,0	Умереннодифференцированный рак	6	18,75	N1	6	19,0	T3N0M0	6	18,75
Нижняя треть	17	53,0	Перстневиднокле-точный рак	15	46,9	N2	8	25,0	T2–4N1–2M0	14	43,75
тотальный	1	3,0	Низкодифференци-рованный рак	4	12,5						

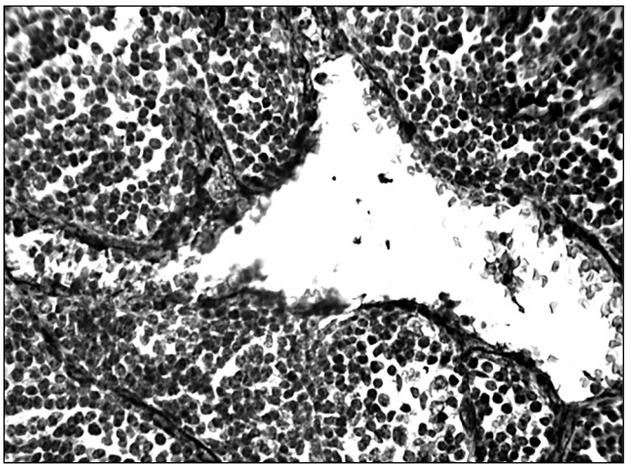


Рисунок 1. **Дилятированный капилляр в корковом слое РЛУ: ИГХ окраска с антителами к CD34 (х400).**

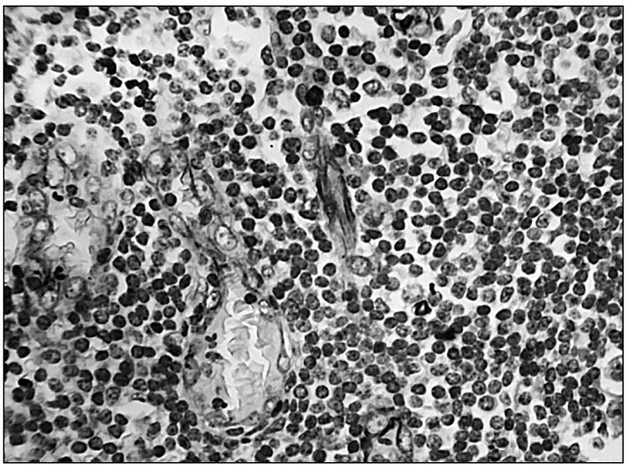


Рисунок 1. **Атипичные сосуды. Выражен ядерный полиморфизм выстилающих клеток, ядра с хорошо заметными ядрышками (х400).**

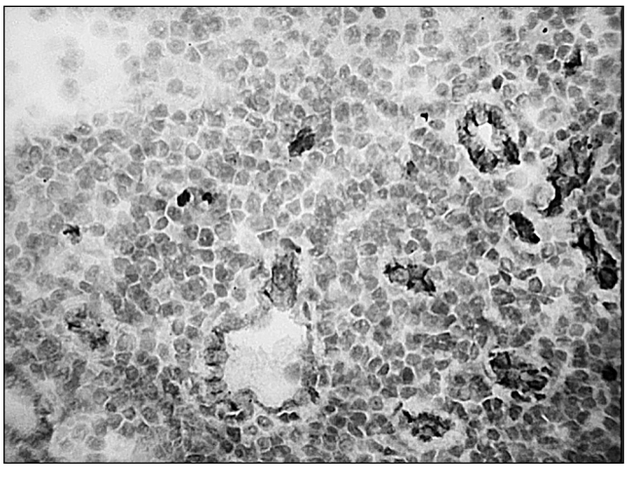


Рисунок 3. **Атипичные сосуды в кортикальном слое РЛУ. Клетки вплотную прилежат друг к другу, имеют узкий ободок цитоплазмы, экспрессирующей СД34. Базальная мембрана четко не прослеживается: ИГХ окраска с антителами к CD34 (х400).**

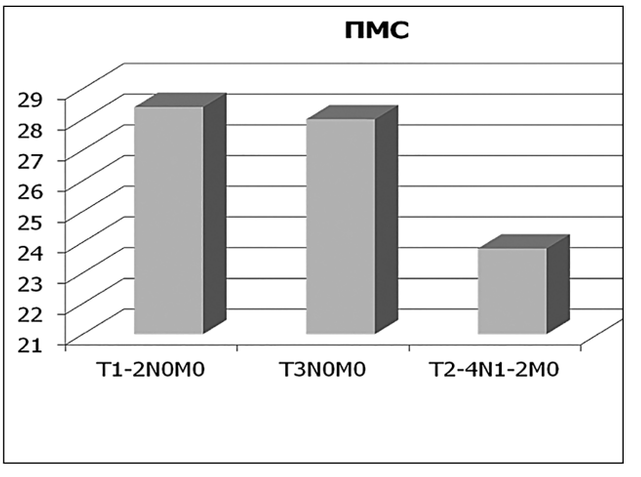


Рисунок 4. **Плотность микрососудов в корковом слое ЛУ в зависимости от стадии РЖ..**

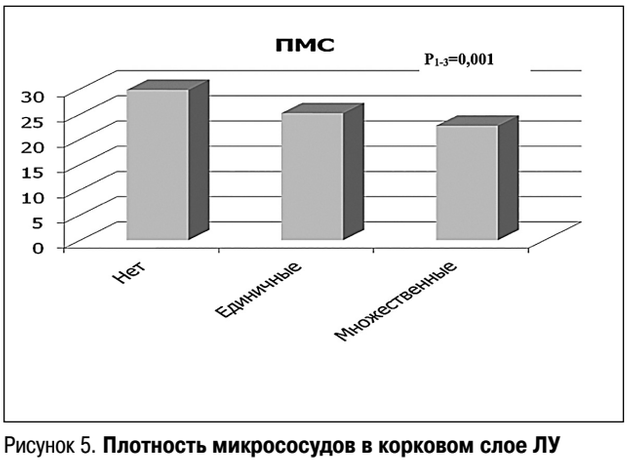


Рисунок 5. **Плотность микрососудов в корковом слое ЛУ в зависимости от количества регионарных метастазов.**

Рисунок 6. **3-летняя безрецидивная выживаемость пациентов РЖ в зависимости от наличия синусов в РЛУ.**

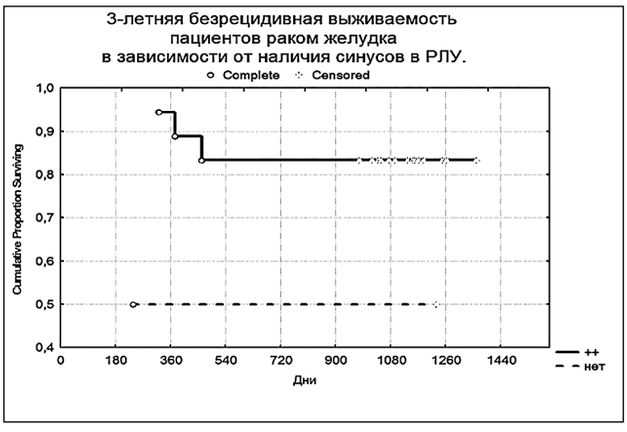


Рисунок 7. **3-летняя безрецидивная выживаемость пациентов РЖ в зависимости от наличия атипичных сосудов.**

Таблица 2. **Атипичные сосуды в зависимости от стадии РЖ.**

Атипичные сосуды	Стадия РЖ		
	T 1–2 N0	T3N0	T2–4N1–2
Нет,%	66,67	50,0	35,7
Единичные,%	25,0	16,7	35,7
Множественные,%	8,33	33,3	28,5

Проведенный анализ показал, что плотность отдельных клеток, экспрессирующих СД34 в ЛФ РЛУ коррелирует с плотностью микрососудов в корковом слое РЛУ (r=0,483, p=0,005), плотностью лимфоцитов в РЛУ (r=0,550, p=0,01).

Установлены отрицательные корреляции между ПМС в корковом слое РЛУ и стадией заболевания (r= –0,410; p=0,005). Наиболее низкие показатели наблюдались при наличии метастазов в РЛУ, высокие показатели были характерны для раннего РЖ (соответственно, 28,4+4,91, 32,5+13,32; и 23,79+6,193 микрососудов на УЕП при стадии T1–2N0M0, T3N0M0 и T2–4N1–2M0, p1–3=0,02) (рис.7).

ПМС также была выше при множественных метастазах, чем при единичных или их отсутствии и множественных метастазах в РЛУ (29,8+8,51, 25,2+5,82 и 22,7+6,63 микрососудов на УЕП, соответственно при отсутствии, единичных и множественных MTS, p1–3=0,001) (Рис. 8).

В отличие от капилляров обычного строения атипичные сосуды чаще встречались при местно-распространенном РЖ, нежели при начальных стадиях (соответственно, 8,33%, 33,3% и 28,5% при T1–2N0, T3N0 и T2–4N1–2) (Таблица 2).

Анализ выживаемости в зависимости от изучаемых факторов показал, что с 3-летней безрецидивной выживаемостью коррелировало наличие синусов (r=0,539, p=0,005) и атипичных сосудов в РЛУ (r=0,630, p=0,002). При наличии синусов 3-х летняя безрецидивная выживаемость пациентов РЖ была выше, чем при их отсутствии (83,3% и 57,1% соответственно, p=0,09) (Рис. 9).

При множественных атипичных сосудах отмечается снижение 3-летней безрецидивной выживаемости с 87,5% до 42,9% (p=0,03) (Рис. 10).

Обсуждение

В настоящее время ангиогенез рассматривается как важнейший маркер прогноза течения заболевания, наличия метастазов и чувствительности к противоопухолевой терапии (Kovaliova O.l. et al., 2010).

Описано несколько типов ангиогенеза: почкование – образование новых сосудов из эндотелиальных ростков; кооптация – образование новых сосудов за счет находящихся вблизи сосудов; опухолевая мимикрия – выстилка стенки сосуда опухолевыми клетками; интусуспективный ангиогенез – деление просветов капилляров за счет втяжения их стенок внутрь сосуда с образованием перегородок; васкулогенез – образование сосудов из ангиобластов.

Следует отметить, что большинство исследований при РЖ и злокачественных новообразованиях других локализаций касается оценки ангиогенеза в опухоли или прилежащих тканях. Особенности ангиогенеза в регионарных лимфатических узлах (РЛУ) у больных РЖ изучены недостаточно. Данные об особенностях ангиогенеза в основном касаются изучения экспрессии VEGF в ткани РЛУ [13,15,17]. При злокачественных новообразованиях ряд авторов наблюдали реактивные изменения со стороны РЛУ. Эти изменения касались синусов РЛУ и выстилающих их клеток. Увеличение экспрессии VEGF наблюдалось не только в ткани опухоли, но и в ткани РЛУ, что коррелировало с наличием метастазов в них. Повышение экспрессии VEGF в опухолевых клетках вызывало гиперплазию перитуморальных лимфатических сосудов и увеличивало скорость потока лимфы на 40%. При этом количество опухолевых клеток, обнаруживаемых в ткани РЛУ, увеличивалось почти в 200 раз и в 4 раза возрастало количество метастазов в РЛУ [13]. Эти данные свидетельствуют о том, что процессы метастазирования в РЛУ тесно связаны с процессами неоангиогенеза в них, что может быть использовано в лечебной тактике.

У пациентов с немелкоклеточным раком легкого прослеживалась корреляция с наличием метастазов в РЛУ, экспрессией VEGF и рецепторов к нему (VEGF-рецептор-3) [15].

Нами были выявлены различные типы сосудов. Капилляры обычного строения, дилятированные капилляры, которые отличались от капилляров обычного строения большим диаметром (50–100 мкм), неправильной формой, локализацией не только в кортикальном слое, но и в центральной части РЛУ. А также атипичные сосуды, расположенные в паракортикальной золи, имеющие различный диаметр и форму. Стенки этих сосудов были выстланы клетками с крупными, светлыми ядрами разной формы и размеров, иногда с хорошо заметными ядрышками. Клетки прилежат вплотную друг к другу, имеют узкий ободок цитоплазмы экспрессирующей СД34. Базальная мембрана четко не прослеживается.

Плотность капилляров обычного строения была выше при начальных стадиях РЖ, в то время как атипичные сосуды чаще встречались у больных с метастазами. Кроме того, при наличии множественных атипичных сосудов отмечалось снижение 3-летней безрецидивной выживаемости, а сохранность синусов связана с её увеличением.

Происхождение атипичных сосудов остается неясным и требует дальнейших исследований.

Считаем необходимым продолжить изучение связи плотности микрососудов в корковом слое ЛУ и сохранности синусов в них с факторами прогрессии РЖ.

Выводы

Плотность клеток, экспрессирующих СД34 тесно связана с активностью лимфопроли-феративных процессов в СОЖ и ткани РЛУ.

В ткани РЛУ выявлены 3 типа сосудов, имеющих различную морфологию и клиническое значение. Наличие множественных атипичных сосудов в ткани РЛУ связано со снижением 3-летней безрецидивной выживаемости с 87% до 42,9% (p=0,03). В то время как сохранность синусов в ЛУ связана с ее увеличением (83,8% и 57,1%, соответственно при сохранности и отсутствии синусов в РЛУ, p=0,04).

Со стадией РЖ были связаны ПМС и количество атипичных сосудов в ткани РЛУ. При этом для начальных стадий РЖ была характерна наибольшая ПМС и отсутствие атипичных сосудов в паракортикальном слое. Тогда как при местно-распространенном РЖ отмечается наименьшая ПМС и чаще выявлялись атипичные сосуды.

Литература:

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них в странах СНГ в 2005 году // Вестник РАМН.– 2007.– № 11.– С. 45–49.
2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2001 году. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. С. 95–97, 223–224.
3. Давыдов М. И., Туркин И. Н., Полоцкий Б. Е. и др. Результаты хирургии раннего рака желудка // Вестник Московского онкологического общества. 2008. № 9. С. 2–8.
4. Давыдов М. И., Тер-Ованесов М. Д. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка // Современная онкология. 2000. Т. 2, № 1. С. 4–10.
5. Каприн АД, Старинский В. В., Петрова Г. В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена»; 2014.
6. Степанов И. В., Завьялова М. В., Григорьева Е. С., Букурова Ю. А., Афанасьев С. Г., Чердынцева Н. В. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности интерстициального и диффузного типов карцином желудка // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 4 (40). С. 56–60.
7. Folkman J., Watson K., Ingber D.. Hanahan D. //Nature. 1989. V. 339. P. 58.
8. Folkman J., Merler E., Abernathy C., Williams C. Isolation of a tumour factor responsible for angiogenesis // J. Exp. Med., 1971, v.133.P.275–288.
9. Kovaliova O. I., Khomeriki S. G., Lazebnik L. B. Markers of angiogenesis in gastric mucosa in patients with H. pylori-associated chronic gastritis // Helicobacter. – 2010.– V.15, № 4.– P. 352–353.
10. Lazar D., Taban S., Raika M., Sporea I., Cornianu M., Goldiş A. et al. Immunohistochemical evaluation of the tumor neoangiogenesis as a prognostic factor for gastric cancers. Romanian Journal of Morphology and Embryology. 2008; 49 (2): 137–148.
11. Shubik P. Vascularization of tumours: a review // J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1982, v.103. P.211–222.
12. Schor A. M., Schor S. L. Tumor angiogenesis // J. Pathology, 1983, v.141 P.385–413.
13. Hoshida T1, Isaka N, Hagendoorn J. et al. Imaging steps of lymphatic metastasis reveals that vascular endothelial growth factor-C increases metastasis by increasing delivery of cancer cells to lymph nodes: therapeutic implications // Cancer Res. 2006.– № 66 (16).– p.75–80.
14. Nagy J. A., Dvorak H. F. Heterogeneity of the tumor vasculature: the need for new tumor blood vessel type-specific targets. Clin Exp Metastasis. 2012; 29 (7): 657–62.
15. Nwogu CE1, Yendamuri S, Tan W, Kannisto E, Bogner P. et al. Lung cancer lymph node micrometastasis detection using real-time polymerase chain reaction: correlation with vascular endothelial growth factor expression // J Thorac Cardiovasc Surg.– 2013 Mar.– № 145 (3).– p.185–189.
16. Wang Y. D., Wu P., Mao J. D., Huang H., Zhang F. Relationship between vascular invasion and microvessel density and micrometastasis. World J Gastroenterol. 2007; 46 (13): 6269–6273.
17. Zeng Y1, Opeskin K, Baldwin ME, Horvath LG, et al. Expression of vascular endothelial growth factor receptor-3 by lymphatic endothelial cells is associated with lymph node metastasis in prostate cancer // Clin Cancer Res.– 2004 Aug 1.– № 10 (15).– p. 218–225.

Метаболическая модуляция противоопухолевого эффекта цитостатиков в эксперименте и клинике

ВЛАДИМИРОВА Л. Ю., АБРАМОВА Н. А., ШИХЛЯРОВА А. И.

Резюме: При экспериментальной внутрибрюшинной химиотерапии циклофосфаном саркомы 45 и перитуморальном введениифакторов, ингибирующих цикл Кребса (дифенгидрамин и АТФ) изучены гистологические, ультрастуктурные и иммуноцитометрические показатели, характеризующие развитие инволютивных процессов опухоли и ее регрессии. Моделирование метаболического микроокружения на фоне проведения системной неоадьювантной химиотерапии у больных раком молочной железы T 3–4N0–3M0 привело к увеличению непосредственного противоопухолевого эффекта. Оценка ответа опухоли коррелировала с цитохимическими показателями состояния ключевых ферментов цикла Кребса (СДГ, -ГФДГ) в лимфоцитах перитуморальной зоны.

Ключевые слова: саркома 45, рак молочной железы, неоадьювантная химиотерапия, АТФ, дифенгидрамин.

Контактная информация:
Владимирова Любовь Юрьевна, Абрамова Наталья Александровна, Шихлярова Алла Ивановна
VladimirovaLyubovYurievna, AbramovaNataliaAlexandrovna, ShikhliarovaAllaIvanovna
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону, 14 линия 63, 344037, protasovatp@yandex.ru

Стандартная химиотерапия (ХТ) опухолей опирается на применение фармакологических средств с прямым цитостатическим или цитотоксическим действием. Однако ХТ не всегда эффективна в противоопухолевом отношении и далеко не безвредна для организма, что стимулирует поиск новых противоопухолевых средств и метаболических подходов, включая иммуно-, кардио-, нефро-, гепатокоррекцию [3]. Иными словами, лекарственное лечение рака вышло за рамки только ХТ опухолей и стимулировало поиск новых направлений патогенетической терапии, учитывающей перекисный и энергетический метаболизм, процессы пролиферации и дифференцировки, т.е. развитие альтернативных подходов к терапии опухоли [2, 9, 10,12]. Из работ последних лет явствует, что механизмы опухолевой прогрессии лежат в плоскости молекулярно-биологических изменений функции генома и протеома, однако существенную роль при этом играет метаболическое опухолевое микроокружение [9]. Гипоксия, как и повышенная кислотность опухолевой ткани, доминирует в формировании злокачественного фенотипа и всех химических процессов в клетке, однако в проблеме взаимосвязи гипоксии и опухолевого роста имеет место определенный парадокс. С одной стороны, гипоксия как неблагоприятный фактор для клеток и тканей может стимулировать апоптоз и элиминировать погибающие клетки. С другой – многочисленные исследования утверждают, что гипоксия способствует прогрессии злокачественных новообразований. T. G. Graebergи соавт. [19] выявили участие апоптических клеток, соседствующих с гипоксическими очагами в солидных опухолях, происходящих из P-53-отрицательных клеток у иммунодефицитных мышей. Это указывает на то, что низкий уровень кислорода путем селекции мутантного гена P-53 может способствовать формированию в опухоли иного фенотипа, а также является прямой причиной мутации P-53. По данным A. J. Giaccia и соавт. [16], гипоксия создает условия для отбора клеток. Согласно предложенной модели эволюции агрессивных опухолей, происходит экспансия популяций трансформированных клеток со сниженным или утраченным апоптическим потенциалом. Именно такие клетки имеют преимущество выживаемости в условиях эндо- и экзогенного стресса под влиянием различных факторов. Способность опухолевых клеток выживать при неблагоприятных условиях детерминирует усиленную опухолевую прогрессию путем промоции ангиогенеза. А это связано с индукцией проангиогенных белков, прежде всего VEGF, в которой независимо от гипоксии принимает участие и ацидоз [18].

Метаболический ацидоз является атрибутом многих экстремальных физиологических и патологических состояний с нарушением функций митохондрий, недостаточным снабжением тканей кислородом, и проявляется в виде сдвига pH в кислую сторону, накопления различных недоокисленных продуктов энергетического обмена: лактата, пирувата, ацетоновых тел, кислотцикла Кребса и жирных кислот [6,7].

Уместно отметить, что большинство предложений применять методы снижения pH опухоли базируются на том, что достигнутый pH должен быть ниже того критического уровня, который оптимален для опухолевых клеток, т.е. ниже 6,5–6,0, при котором даже приспособившаяся к «кислым условиям» злокачественная опухоль не сможет, вероятно, существовать [15].

Интересны в этом плане исследования, в которых предлагается применять ингибиторы клеточных насосов, обеспечивающих выход ионов водорода из клетки, для снижения внутриклеточного pH. Так, I. J. Stratfordи соавт. [24] продемонстрировали, что ионофор нигерицин, индуцирующий обмен внутриклеточного K+ на внеклеточный H+ и тем самым снижающий pH, существенно усиливал противоопухолевое действие мелфалана в опытах invitrouinvivo. Интересна работа E. Miragliau соавт.

[21], в которой показано, что активность и экспрессия Na+/H+-антипорта, участвующего в поддержаниивнутриклеточного pH, увеличивается в доксорубицинрезистентных опухолевых клетках. Обработка клеток амилоридом, ингибитором Na+/H+-антипорта, значительно уменьшала pH, и повышала внутриклеточное накопление доксорубицина, снижая уровень резистентности.

Представляется также целесообразным привести данные исследования, в котором снижение внеклеточного pH сопровождалось появлением противоопухолевого эффекта у цитостатика, к которому была индуцирована резистентность у исследуемой опухоли. Эксперимент заключался в том, что крысамс устойчивым к тиофосфамидуподштаммом карциномы Герена тиофосфамидвводилина фоне внутривенной инфузии 20%-го раствора глюкозы, которая сопровождаласьснижением pH опухоли в среднем на 0,8 [23]. В другом исследовании установлено, что ДНК-связывающая активность цисплатины в системе invitro заметно возрастала при кислых условиях. Применение ингибитора водородного насоса бафиломицина, способствующего снижению pH опухолевых клеток, повышало цитотоксичностьцисплатины [22]. Таким образом, имеются экспериментальные данные о возможности усиления эффекта цитостатиков в условиях кислой среды и предпосылки для использования метаболического ацидоза в целях повышения эффективности химиотерапии.

Известны работы по применению искусственной гипергликемии, основной целью которой является снижение внеклеточного pH, не только в эксперименте, но и в клинике. Снижение pH опухолис помощью внутривенной инфузии раствора глюкозы в среднем на 0,7–0,9 и 0,4–0,6 в опухолях экспериментальных животных и человека соответственно, сочеталось с химиотерапиейи/или лучевой терапией и вряде протоколов – с общей гипертермией, что привело к улучшению показателей выживаемостибольных с опухолями головы и шеи, рака легкого, грудной железы, прямой кишки, меланомы в 1,5–2 раза [1, 4, 8, 14]. Представлены даже попытки и приблизительная схеманецитостатической лекарственной терапии опухолей, основным компонентом которой является глюкозная терапия в сочетании с блокаторами системы удаления водородных ионов из клетки, а для достижения гипоксии – метод управляемой общей гипотонии и механическое сдавливание сосудов опухоли там, где позволяет ее анатомическое расположение [11]. Вместе с тем, системное применение инфузии глюкозы и целого комплекса препаратов с определенным, но не противоопухолевым действием, в особенности в условиях общей гипотонии, отнюдь не безвредно для организма пациента, не поддается контролю и не может быть рекомендовано для широкого клинического применения.

Представляется целесообразным поиск методов локального воздействия на кислотно-основное состояние в зоне опухоли. Известно, что перитуморальная зона является буферной между опухолевой и здоровой тканью. Происходящие в ней процессы не вполне однозначны: с одной стороны, она отделяет здоровую ткань от опухоли, ограничивая – или не ограничивая ее рост, инвазию и метастазирование, но и обеспечивает последней комфортное существование, микроокружение и кровоснабжение. Именно по периферии опухоли локализуется активно пролиферирующий пул клеток. Представляется вероятным, что нарушение микроокружения опухоли, т.е. изменение условий в перитуморальной зоне, будет влиять на состояние опухоли и ее реакцию на противоопухолевую терапию.

Цель работы

Повышение эффективности противоопухолевого влияния цитостатиков путем моделирования нарушений энергетического метаболизма микроокружения перитуморальной зоны.

Материал и методы

Экспериментальный фрагмент работы был выполнен на крысах-самцах и самках (разводка питомника «Рапполово») с перевитой под кожу саркомой 45 (штамм опухоли предоставлен Институтом канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН. Работа с животными осуществлялась в соответствии с регламентирующими условиями содержания, использования и принципами гуманного отношения [5]. Циклофосфан (ЦФ) вводили внутрибрюшинно дважды с интервалом 5 дней в дозе 5 мкг/кг. Ампульный 1% раствор АТФ или 1% раствор дифенгидрамина (димедрол) инфузировали по 0,25 мл перитуморально в 4-х точках, расположенных по периметру опухоли на равном расстоянии.

Применение метода в клинических условиях осуществлялось после получения добровольного согласия пациентов и положительного заключения Этического комитета ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ. Лечению подвергались первичные больные с цитологическим верифицированным диагнозом локального рака молочной железы (РМЖ) Т 3–4N0–3M0, которым проводилось 2 курса неоадювантнойполихимиотерапии по схеме CMFA, включающей на курс ЦФ в дозе 800 мг/м^2, метотрексат – 30 мг/м^2, фторурацил – 2000мг/м^2, доксорубицин – 80 мг/м^2, на фоне внутримаммарного введения 2 мл 1% раствора дифенгидрамина (Д) или 1% раствора АТФ в перитуморальнуюзону по 0,5 мл в 4 различные точки, которые перед очередными инфузиями менялись с тем, чтобы за курс ХТ охватить воздействием весь периметр опухоли. ВведениеД или АТФ осуществляли за 30 минут до инфузиицитостатиков.

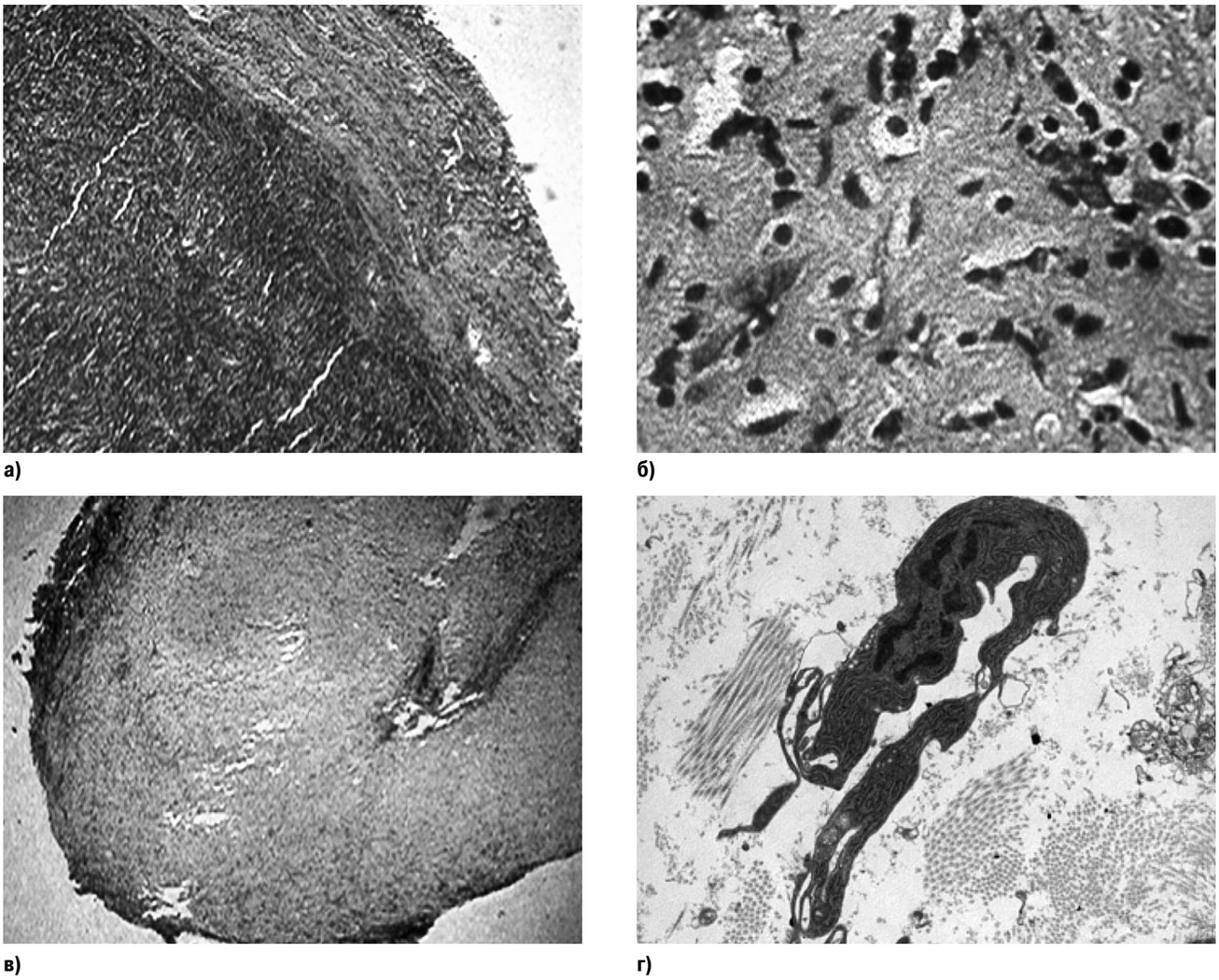
Для регистрации объективного противоопухолевого эффекта производили замер опухоли, а также осуществляли морфологическое, ультраструктурное, иммуноцитометрическое, цитохимическое исследования опухоли и клеточного содержимого перитуморальной зоны. Микроскопическое изучение опухоли проводили после фиксации материала в 10% нейтральном формалине, заливки в парафин, микротомии и окраски гистологических препаратов гематоксилином-эозином с оценкой степени лечебного патоморфоза.Съемку проводили на микроскопе LeicaDM 4000 ВскамеройLeicaDFC 490 при помощи программного обеспеченияImageScope.

Материал для электронно-микроскопического исследования последовательно фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида, 1% OsO4 и после всех общепринятых

этапов обработки заливали в Эпон-812. Ультратонкие срезы контрастировали цитратом свинца и оценивали в электронном микроскопе FEITecnai 12 Spiritпри ускоряющем напряжении 80 kV.

Для анализа ДНК в тканях опухоли использовали проточныйцитометрCicleTESTTMPLUSDNAReagentKit (kat. № 340242, BectonDickinson). Подготовка ткани опухоли для цитометрического анализа осуществлялась с использованием дезагрегирующего устройства BDMedimachine. Оценивали степень анеуплоидии и диплоидии опухолевых клеток с определением индекса ДНК (ИДНК). Полученные данные обрабатывали статистическими методами с использованием пакета компьютерных программ Microsoft Excel.

Результаты исследования. В опытах на крысах-самцах (n=60) с перевитой саркомой 45 после проведения лечения, включающего перитуморальное введение АТФ или Д с последующей внутрибрюшинной ХТ циклофосфаном, были отмечены следующие гисто- и ультрастуктурные преобразования опухоли. Во-первых, по периферии опухоли в подкапсульной зоне, как кайма, широким фронтом развивалась послойно организованная соединительнотканая структура с обилием клеточных элементов: эритроцитов, лимфоцитов, фибробластов, гистиоцитов. Именно на периферийных участках опухоли, где всегда характерен плотный рост опухоли, наблюдалось значительное разряжение опухолевых клеток, дегенерация, расплавление цитоплазмы. Во-вторых, фиксировались крупные очаговые скопления лимфоидных элементов. В некоторых опухолевых узлах наблюдалось полное замещение соединительной тканью.На электронограммах со всей очевидностью выступает на первый план опухолево-клеточная деградация: сжатие и уменьшение обьема клеток, уплотнение и разрывы шнуровидного эндоплазматического ретикулума, набухание и разрушение митохондрий (рис. 1).



а) **б)** **в)** **г)**

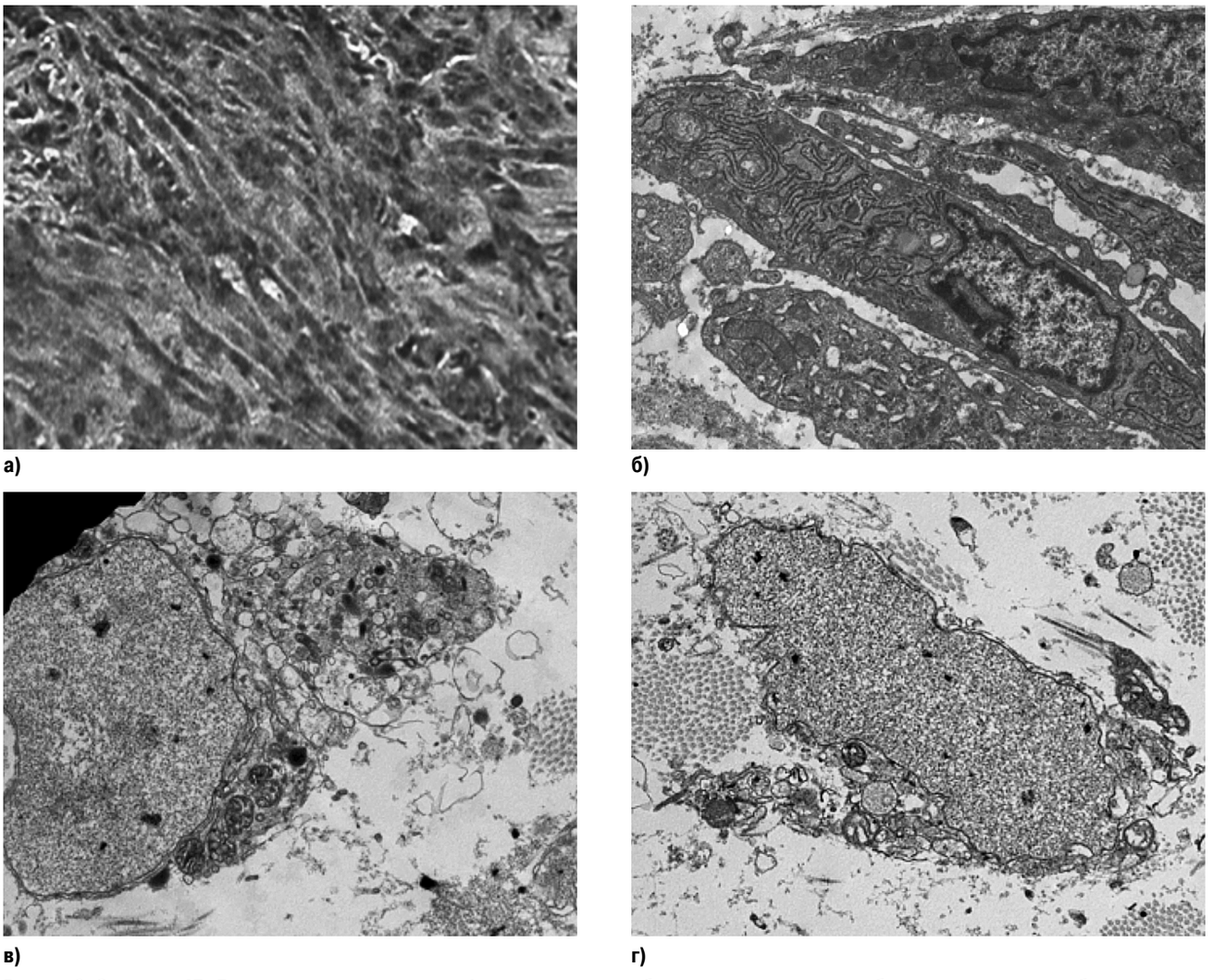
Рисунок 1. **Саркома 45. Регрессия опухоли при химиотерапии в условиях перифокального ацидоза: а) формирование зоны ацидоза по краю опухоли; б) разряжение и инволютивные изменения опухолевых клеток; в) скопление лимфоидных элементов вокруг опухолевых клеток; г) саморазборка опухолевых клеток с элементами отшнуровывания фрагментов, конденсация хроматина.Окр. гемат.– эоз. Ув. ×40. Эл микр. Ув. 23×8200**

Известно, что первые события апоптоза связаны с ядром. Наше внимание привлеклитакие особенности, как: 1) гиперконденсация хроматина с расщеплением ядерного материала;2) формирование осьмиофильных скоплений, прилежащих к ядерной мембране;3) отшнуровывание фрагментов ядра и других органоидов.Фактически это напоминало процесс саморазборки клетки, элементы которой быстро фагоцитируются.

Как уже было отмечено нами, у животных, подвергнутых воздействиям АТФ или Д и последующей химиотерапии ЦФ, наблюдалась значительная инфильтрация ткани опухоли клеточными элементами: лимфоцитами, макрофагами, плазмоцитами, тканевыми базофилами. На препаратах был отчетливо виден линейный или кольцевой тип окружения лимфоидными клетками мелких групп или единичных опухолевых клеток. Это свидетельствовало о важной роли иммунокомпетентных клеток в межклеточных взаимодействиях, в увеличении контактов клеток. Какие же типы иммунных клеток были обнаружены в ткани опухоли?

Методом иммунофенотипирования было установлено, что при использовании в качестве ингибитора энергопроцессов димедрола ткань опухоли была инфильтрована преимущественно СД3 клетками (Т-лф). В контроле (без воздействий) в ткани опухоли в наибольшем количестве встречались клетки СД45А (В-лф). Известно, что выживаемость активированных В-лф прямо связана с экспрессией белка Bc1–2, который локализуется на наружной мембране митохондрий и причастен к регуляции трансмембранного потенциала, т.е. определяет устойчивость к индукции апоптоза [13]. Наибольший интерес вызвал факт удвоения содержания СД161а (NK-клетки) при сочетании ингибиторов энергетики с химиотерапией ЦФ.

При ДНК-цитометрическом исследовании опухолевых клеток было установлено, что у животных с использованием перитуморального введения АТФ или Д



а) **б)** **в)** **г)**

Рисунок 2. **Саркома 45. Рост опухоли в контроле: а) клетки опухоли образуют плотные вихреобразные пучки с преобладанием веретеновидных форм. Окр. гемат.– эоз. Ув. ×40; б) ультраструктура клеток растущей С-45. Эл микр. Ув. ×8200; в), г) ультраструктура клеток С-45 при химиотерапии циклофосфаном. Эл микр. Ув. ×9900**

в сочетании с ЦФ наблюдалось доминирование моноклональныхдиплоидных опухолевых клеток. Очевидность трансформирующего плоидность влияния преобразованной АТФ или Д биохимической среды микроокружения опухоли подтверждалась гетерогенностью опухолевых клеток при монотерапии ЦФ: частота содержания диплоидного типа клеток (52,7%) практически уравновешивалась частотой содержания анеуплоидных (43,7%), которая связана с уровнем патологических митозов. Максимальное содержание анеуплоидных клеток (более 60%) наблюдалось у контрольных животных, не подвергавшихся воздействиям. При этом в контроле выявлялось два клона анеуплоидных клеток: анеуплоид 1 (32,61%) и анеуплоид 2 (27,56%), что свидетельствовало о высокой степени злокачественности опухоли.

На микропрепаратах С-45 у таких животных хорошо был выражен полиморфизм клеток С-45 с преобладанием веретеновидных форм. По краю опухоли клетки плотно упакованы в вихреобразные пучки, определяются множественные фигуры патологического митоза.Ультраструктурная картина характеризовалась целостностью клеточных мембран и ядер, ядра содержали крупно и мелкодисперсный хроматин. Цитоплазма богата органоидами, особенно митохондриями. В ней были густо упакованы петли эндоплазматической сети с полирибосомами. Вытянутые митохондрии с четко определяемой двуслойной мембраной, образующей многочисленные кристы, служили показателем обеспечения энергопродукции.

На препаратах опухоли без применения перитуморального введения АТФ или Д и ограниченного только ХТ, отмечался некроз с характерным набуханием ядра, распылением хроматина, нарушением целостности мембран, лизосом гранул, деградацией органоидов, образованием детрита. Эти изменения клеток опухоли существенно отличались от структуры клеток в ситуации метаболического опухолевого окружения (АТФ, Д), которое, по-видимому, влияет на кинетику пролиферативных процессов в опухоли (рис. 2).

Сопоставляя морфо- и ультраструктурные изменения С-45 при прогрессии опухоли в контроле и ее ингибировании при дополнительном метаболическом воздействии в условиях ХТ, выявленные различия позволяют предположить следующее. В результате местного введения ингибиторов процессов энергообеспечения, например, АТФ, создается избыток макроэргического субстрата, что по принципу обратной связи тормозит поток электронов дыхательной цепи цитохромов. Наступает разобщение процессов дыхания и окислительного фосфорилирования, падение аэробного ресинтеза АТФ. Как следствие увеличивается скорость освобождения водорода и восстановление пиридиннуклеотидовНАД и НАДФ до 100%. При достижении кислородного нуля и избытке конечного продукта наступает остановка цикла Кребса, развивается метаболический ацидоз.

Данная экспериментальная разработка послужила обоснованием для применения метода в клинических условиях в комплексном лечении рака молочной железы в условиях метаболического ацидоза в перитуморальной зоне.

Лечению подверглись 60 пациенток, больных РМЖТ 3–4N0–3M0, с узловой или узловой с вторичным отеком формой заболевания. В группу А (n=30) с проведением неоадьювантнойХТ входило 2 подгруппы: АТФ и Д, в группу В (n=30) – проведение ХТ без дополнительного метаболического воздействия. В результате только в группе А была достигнута полная регрессия опухоли в 16,7% (p=0,014) случаев (при АТФ – 14,2%, Д – 18,8%), частичная регрессия наступила в 71,5% случаев (при АТФ – 62,5%, при Д – 66,6% соответственно), что не отличалось от показателей группы В. Стабилизация процесса наблюдалась у 14,2% пациенток при АТФ и у 18,8% – при Д, что в среднем составило16,7% против 30% в группе В (p=0,019). Прогрессия опухоли отмечалась только в группе В и составляла 3,4%. Морфологическое исследование удаленных опухолей в случаях регистрации объективного противоопухолевого эффекта у тех пациенток, которые прошли хирургический этап комплексного лечения с перитуморальным введением АТФ и Д, выявило 3–4 степень лечебного патоморфоза.

Чтобы сопоставить ответ опухоли и направленность процессов окислительного фосфорилирования в перитуморальной зоне под влияние АТФ и Д, была оценена ферментативная активность лимфоцитов с помощью тестирования ключевых ферментов цикла Кребса и гликолиза – СДГ и -ГФДГ, соответственно перед инъекцией и через 30 мин. после инъекции АТФ или Д. Было констатировано подавление активности СДГ посредством АТФ на 62% (p=0,021) и Д – на 57,9% (p=0,024). Реципрокно увеличилась активность -ГФДГ при АТФ и Д на 154,7% (p=0,022).

Обобщая полученные данные, можно убедиться в парадоксальности эффектов гипоксии и метаболического ацидоза, что согласуется с представлениями о причинной связи метаболического микроокружения опухоли с разнонаправленной динамикой ее развития [9]. Предметом дискуссии при этом является вопрос о про- и антиапоптотической роли гипоксии и ацидоза. В одном случае клетки опухоли, в окружении которой существует дефицит кислорода, блокада аэробных энергодающих процессов, погибают путем включения программы апоптоза. В другом вариантеклетки выживают и опухоль прогрессирует через активацию ангиогенеза и гликолиза. В настоящее время признано, что гликолитический фенотип является почти универсальным феноменом опухолей человека [10]. Авторы постулируют один из возможных механизмов участия гликолитического фенотипа опухоли в инвазии: протоны диффундируют из опухоли в прилегающие нормальные ткани, воздействуя на нетрансформированные клетки, прилегающие к краям опухоли, и способствуют снижению внеклеточного pH. Дальнейший путь характеризуется деградацией интерстициального матрикса, потерей межклеточного сцепления, ингибиции иммунных реакций. Подчеркивается роль митохондрий, как сенсоров и активных «участников» апоптоза и синтеза АТФ с участием β-каталитической субъединицы H+-АТФ-синтетазы [17].Гипотетически можно предположитьобратный алгоритм событий при перитуморальном введении АТФ или Д, когда в результате разобщения дыхания и окислительного фосфорилирования, как следствие, увеличивается скорость высвобождения протонов водорода, которые могут диффундировать из прилегающих тканей в опухоль, воздействуя прежде всего на ее края, что нашло морфологическое отражение при исследова-

нии С-45. Вместо плотно организованного клеточного слоя отмечалась значительная разрозненность клеток и окружение их лимфоцитами. Необходимо учесть и роль внеклеточного pH, которое может влиять на эффект химиотерапии. В работах TeicherB.A. [25], MatthewsJ.B. [20] отмечена четкая зависимость от кислорода препаратов циклофосфамид, карбоплатин, доксорубицин как invitro, так иinvivo, а в условиях гипоксии отмечено усиление почти в 2,5 раза цитотоксического эффекта цисплатины, возрастание ее накопления и связывание с ДНК. Эта особенность также могла повлиять на эффекты терапии и С-45, и РМЖ. Заключая, необходимо подчеркнуть важность поисков факторов патогенетической терапии и механизмов «давления» на опухоль, среди которых гипоксия и ацидоз открывают новые аспекты старой проблемы.

Литература:

1. Александров Н. Н., Савченко Н. Е., Фрадкин С. З., Жаврид Э. А. Применение гипертермии и гипергликемии при лечении злокачественных опухолей.– М.: Медицина, 1980.– 256 с.
2. Белоусова А. К. Молекулярно-биологические подходы к терапии опухолей. М., ВИНИТИ, 1993.– 302 с.
3. Гершанович М. Л., Филов В. А., Акимов М. А., Акимов А. А. Введение в фармакотерапию злокачественных опухолей. С-Пб: Сотис, 1999.– 152 с.
4. Жаврид Э. А., Осинский С. П., Фрадкин С. З. Гипертермия и гипергликемия в онкологии.– Киев: Наукова думка, 1987.– 256 с.
5. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. Страсбург. 1986. ETS № 123.
6. Лукьянова Л. Д. Митохондриальные дисфункции при гипоксии – типовой патологический процесс.// Митохондрии в патологии. Материалы всероссийского рабочего совещания.– Пущино, 2001.– С. 66–67.
7. Маевский Е. И., Розенфельд А. С., Гришина Е. В., Кондрашова М. Н. Коррекция метаболического ацидоза путем поддержания функций митохондрий.– Пущино, 2001.– 135 с.
8. Мосин А. Ф., Габай В. Л., Григорьев А. Н. Способ создания гипергликемии при лечении опухолевых заболеваний. Патент РФ RU № 2090206, 1997.
9. Осинский С., Ваупель П. Микрофизиология опухолей. Киев, Наукова думка. 2009.– 256 с.
10. Осинский С. П., Глузман Д. Ф., Клифф Й., Гизе Н. А., Фрисс Г. Молекулярная диагностика опухолей. Киев: «ДІА». 2007.– 246 с.
11. Раевский П. М. Нецитостатическая терапия злокачественных опухолей (попытка гипотетического рассмотрения). Рос.хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева), 2002, т. XLVI, № 3.– С 90–95.
12. Ялкут С. И., Потебня Г. П. Биотерапия опухолей. Киев, Книга Плюс. 2010.– 470 с.
13. Ярилин А. А. Апоптоз. Природа феномена и его роль в целостном организме // Патол. физиол. и эксперим. терапия. 1998. № 2.– С. 38–47.
14. Лунгу В. І. Селективна внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія і штучна регіонарнагіперглікемія, як перший етап комплексного лікуванняхворих на рак слизовоїоболонкипорожнини рота: Дис… канд. мед. наук: 14.01.07 / АМН України; Інститутонкології.– К., 2001.– 137 арк.– Бібліогр.: арк. 109–137.
15. Brent P. Mahoney, NatarajanRaghunand*, Brenda Baggett, Robert J. Gillies.Tumor acidity, ion trapping and chemotherapeutics.Biochemical Pharmacology 66 (2003) 1207–1218 Rotin D. e.a. Cancer Res., 1982, v.1/2, № 5, p. 1505.
16. Ciaccia A. G., Koumenis C., Denko N. The influence of tumor hypoxia on malignant progression // Tumor hypoxia: pathophysiology, clinical significance and therapeutic perspectives / Eds P. Vaupel, D. Kelleher. Stuttgart: Wiss enschaftlicheVerlagsgesellchaft. 1999. P. 115–124.
17. Cuezwa J. M., Kraejewska M., de Heredia M. L. et al. The bioenergetics signature of cancer: a market of tumor progression. Cancer Res. 2002, 62:6674–81.
18. Fukumura D., Xu L., Chen Y. et al. Hypoxia and acidisis independently upregulate vascular endothelial grovth factor trauscription in brain tumors in vivo // Cancer Res., 2001, 61. P. 6020–6024.
19. Graeber T. G., OsmanianC., Jacks T. et al. Hipoxia-mediated selection of cells with diminished potential in solid tumors // Nature, 1996. 379. P. 88–91.
20. Matthews J. B., Adoma T. H., Akov K. A. The effect of hypoxia on cytotoxicity, accumulation and DNA binding of cisplatin in Chinese hamster ovary cells//Anticancer Drugs, 1993,4. P.463–470.
21. Miraglia E. et al. Na+/H+ exchanger activity is increased in doxorubicin-resistant human colon cancer cells and its modulation modifies the sensitivity of the cells to doxorubicin. Int J Cancer. 2005 Jul 20;115 (6):924–9.
22. Murakami T et al. Elevated expression of vacuolar proton pump genes and cellular PH in cisplatin resistance.Int J Cancer. 2001 Sep;93 (6):869–74.
23. Osinsky S. et al..Tumour pH under induced hyperglycemia and efficacy of chemotherapy.1987 Mar-Apr;7 (2):199–201.
24. Stratford I. J. Reduction of tumour intracellular pH and enhancement of melphalan cytotoxicity by the ionophoreNigericin. International Journal of Cancer. 02/1995; 60 (2): 264–8. DOI: 10,1002.
25. Teicher B. A., Holden S. A., Al-Achi A., Herman T. S. Classification of antineoplastic treatments by their differential toxicity toward putative oxygenated and hypoxic tumor subpopulations in vivo in the FSa II murine fibrosarcoma // Cancer Res., 1990. 50. P. 3339–3344.

Отдалённые результаты комбинированного лечения метастазов сарком опорно-двигательного аппарата в лёгких

СТАРОДУБЦЕВ А. Л., РАГУЛИН Ю. А., КУРИЛЬЧИК А. А., ЗУБАРЕВ А. Л., ИВАНОВ В. Е., УСАЧЁВ В. С., МЕДВЕДЕВ Ф. В.

С 2004 по 2014 годы в МРНЦ оперировано 46 больных саркомами опорно-двигательного аппарата с метастатическими поражениями легких. У 22 больных с саркомами костей первично метастазы были выявлено у 27%, а у 24 больных с саркомами мягких тканей у 29% метастазы были выявлены в момент установления диагноза. Оперированы 20 женщин и 26 мужчин в возрасте от 16 до 72 лет, средний возраст составил 39 лет. Метастазы располагались в большинстве случаев субплеврально. Солитарные метастазы наблюдались у 8 больных (17%), единичные - у 11 (24%) и множественные - у 27 (68%), из них у 18 больных было двустороннее поражение. Во всех случаях на первом этапе лечения проводилась полихимиотерапия согласно гистологическому варианту опухоли. В случае больших размеров метастаза и в случае близкого прилежания к корню лёгкого (27 больным), проводился предоперационный курс ДЛТ в режиме гиперфракционирования с дневным дроблением дозы (2 раза в день с интервалом 4 часа через день РОД 3Гр до СОД 30Гр (изоэффективно 42Гр)), после которой выполнялось удаление легочных метастазов. Всего выполнено 73 оперативных вмешательства у 46 больных. Чаще выполнялась прецизионная резекция легких с помощью хирургического неодимового ИАГ лазера MY 40 (длина волны 1318 нм). Одному больному выполнена пневмонэктомия. Видеоторакоскопическая техника применялась в 6 случаях. Одномоментно удалялось от 1 до 103 метастазов. пневмонии с абсцедированием – у 3 больных, стойкий пневмоторакс – у 5 больных, все осложнения купированы консервативно. Послеоперационной летальности не было. Дважды оперированы 14 больных, трижды – 2, четыре вмешательства - у 2 больных, шесть раз оперирован 1 пациент. Срок наблюдения за больными составляет от 3 месяцев до 126 месяцев. 26 больных умерло от прогрессирования заболевания. Трёхлетняя и пятилетняя выживаемость после комбинированного лечения составила 46 и 41 % соответственно. Медиана выживаемости - 32 мес. Таким образом, комбинированное лечение генерализованных форм сарком опорно-двигательного аппарата позволяет в ряде случаев добиться длительной ремиссии и существенно продлить жизнь. Хирургический метод показан как при солитарных так и при множественных метастазах в лёгких и должен сочетаться с системным воздействием (ПХТ) и, по показаниям, с дополнительным локальным воздействием (ДЛТ) на метастазы. Прецизионная резекция является адекватным и функционально щадящим методом хирургического лечения метастазов в легких и не сопровождается тяжелыми послеоперационными осложнениями.

Ключевые слова: саркомы, метастазы, метастазэктомия

Контактная информация:
Стародубцев Алексей Леонидович, Рагулин Юрий Александрович, Курильчик Александр Александрович,
Зубарев Алексей Леонидович, Иванов Вячеслав Евгеньевич, Усачёв Владимир Сергеевич, Медведев Фёдор Викторович.
Starodubtsev Aleksei Leonidovich, Ragulin Yuri Aleksandrovich, Kurilchik Aleksandr Aleksandrovich, Zubarev Aleksei Leonidovich, Ivanov Vyacheslav Evgenievich, Usachev Vladimir Sergeevich, Medvedev Fedor Victorovich.
Медицинский радиологический научный центр Минздрава России г. Обнинск.

Способность злокачественных опухолей к метастазированию остаётся основным препятствием для излечения онкологических больных. Метастатическое поражение легких является одним из основных путей прогрессирования злокачественных опухолей различных локализаций. Так как гематогенный путь метастазирования сарком костей и мягких тканей является основным, лёгкие занимают первое место по частоте поражения метастатическим процессом при данных нозологиях. Частота его достигает 80–90%, причём лишь у 15–20% больных диагностируют изолированное поражение лёгких [11,12,15]. Это может быть объяснено наличием в лёгких обширной, разветвлённой сети капилляров и тем, что лёгкое – первый орган, через который проходит венозная кровь после впадения в вены наиболее крупных лимфатических сосудов. Хирургическое лечение без системного воздействия при генерализации опухолевого процесса становится неэффективным. Многочисленные ретроспективные исследования продемонстрировали, что удаление метастазов при изолированном поражении лёгких, может повысить выживаемость онкологических больных. Считается, что переход заболевания от локорегионарного к системному делает хирургическое лечение в самостоятельном виде бесполезным. Однако, правильно сформулированные показания и рационально проведенное лечение позволяют решать сложные задачи, преодолевая механизмы прогрессирования опухоли.

Частота метастазирования злокачественных опухолей в лёгкие по данным различных авторов варьирует от 6,5% до 30% и более [1,4,14]. Пациенты с остеосаркомой особенно склонны к развитию легочных метастазов. В общей сложности 10–20% пациентов имеют определяемые легочные метастазы при первичном обращении и в 70% случаев легочные метастазы могут развиться в процессе наблюдения [18–20]. Невозможность контроля внутрилегочного прогрессирования является основной причиной

смерти больных с метастатической остеосаркомой [21]. Саркомы мягких тканей (СМТ) представляет собой гетерогенную группу злокачественных опухолей с более чем 50 гистологическими подтипами [22]. При метастазировании СМТ, легкие являются наиболее часто поражаемым органом, что наблюдается у 20% пациентов [23], это меньше, чем при остеосаркоме.

В 70–90% случаев метастазы располагаются в «плащевой» зоне лёгких [5,15]. Эндобронхиальные метастазы встречаются значительно реже – в 2–10% случаев [16]. Ранее больные с метастазами сарком в лёгкие считались инкурабельными в связи с высокой резистентностью опухоли к лучевой и химиотерапии. Современные подходы к лечению позволяют добиться у части больных не только положительного эффекта, но и выздоровления. Таким образом, наличие метастазов в лёгкие не является основанием суждения о неизлечимости больного.

Для лечения легочных метастазов используются все виды противоопухолевого воздействия (хирургическое, лучевое, химиотерапия и их комбинации). В последние годы имеется тенденция к более широкому использованию оперативного лечения солитарных и единичных метастазов, а также определяются и систематизируются показания к хирургическому удалению множественных вторичных опухолевых очагов.

Теоретической основой удаления метастазов является каскадная теория метастазирования [10]. Лёгкие играют роль первичного фильтра для тех органов и тканей, из которых венозная кровь поступает непосредственно в систему верхней и нижней полой вены. Считается, что после циркуляции, адгезии и экстравазации при первом формировании метастаза происходит селекция опухолевых клеток, способных к дальнейшему метастазированию. Из первичных метастазов последовательно происходит распространение опухоли на другие органы.

Эффективность существующих методов противоопухолевого лечения сарком и их метастазов различна. Наибольшей чувствительностью к химиопрепаратам обладает остеогенная саркома, в то время как хондросаркома, злокачественный вариант остеобластокластомы и большинство морфологических типов сарком мягких тканей резистентны или характеризуются невысокой чувствительностью к указанному лечению. Внедрение в клиническую практику адъювантной химиотерапии доксорубицином, метотрексатом, цисплатином, ифосфамидом позволило снизить частоту развития метастазов остеогенной саркомы в лёгких до 31%, а 5-летнюю выживаемость после их удаления увеличить до 35–50% [6,8,9,13]. В случае сомнительной резектабельности больным проводят лекарственное противоопухолевое лечение, по завершении которого решают вопрос о целесообразности операции по поводу «остаточной опухоли». Применение только химиотерапии для лечения метастазов сарком в лёгких не даёт повода для оптимизма – 5 лет переживают не более 10% больных. Billingsley [24] и Casson [25] показали, что гистологический вариант первичных СМТ является важным прогностическим фактором послеоперационной выживаемости. Злокачественная фиброзная гистиоцитома, рабдомиосаркома и синовиальная саркома считаются более благоприятными, в то время как липосаркома или злокачественная опухоль оболочек периферических нервов имеют худший прогноз. Метастатические СМТ менее чувствительны к химиотерапии, чем остеосаркома, и результаты лечения больных, получающих только химиотерапию, остаются неудовлетворительными. Хирургия легких остается основой лечения в случае прогрессирования остеосаркомы, а при отсутствии метастазов, химиотерапия играет важную роль в увеличении выживаемости [26]. Добавление нео- и адъювантной химиотерапии к метастазэктомии положительно влияет на выживаемость, это особенно значимо, когда при гистологическом исследовании выявляется лечебный патоморфоз. Тем не менее, больные, получающие только химиотерапию, имеют очень плохой прогноз [27], а хирургическая резекция метастазов в легких остается наиболее эффективным методом лечения. Всё вышеизложенное говорит о необходимости комплексного подхода в лечении метастазов сарком опорно-двигательного аппарата в легкие, включающего полихимиотерапию, лучевую терапию и хирургическое лечение.

С 2004 года в МРНЦ при выявлении легочных метастазов злокачественных опухолей на различных этапах комбинированного лечения, а также в процессе последующего наблюдения за больными, проводят комбинированное лечение при наличии соответствующих показаний. В плане комплексного лечения, в случае сомнения в возможности радикального органосохранного хирургического лечения (большой размер очага, близкое расположение к корню лёгкого), применяется предоперационная дистанционная лучевая терапия на метастаз с целью циторедукции и абластики. При одновременном выявлении первичной опухоли и метастазов в лёгких проводится предоперационная дистанционная лучевая терапия на первичный очаг и на наиболее крупные метастазы, а так же на очаги расположенные близко к корням лёгких, 2–3 цикла ПХТ 1-й линии с последующими одномоментными или последовательными оперативными вмешательствами в адекватном объёме на первичном очаге и на паренхиме поражённого лёгкого.

У большинства больных в различные сроки после удаления метастазов в лёгких диагностируют новые метастазы. При прогрессировании заболевания производится смена ПХТ на 2 или 3 линии препаратов. Отдельные исследования, в которых выполнялась метастазэктомия в легких при СМТ, продемонстрировали 5-летнюю выживаемость в диапазоне от 25% до 43% [24,25,28,29]. В исследованиях Tsuchiya [30], Kager [31], и Suzuki [32] 5-летняя выживаемость составила от 29% до 43% при лечении метастазов остеосаркомы в лёгких. Достаточно хорошие результаты лечения позволили осуществлять длительное наблюдение за больными, часть которых прогрессировали в виде рецидивирования легочных метастазов. Именно по поводу метастазов сарком в лёгких стали впервые выполнять повторные их резекции [7]. Существуют наблюдения, когда больным по поводу «рецидивных» метастазов выполняли до 9 торакотомий [5]. В связи с этим необходимо по возможности отдавать предпочтение щадящим оперативным вмешательствам. Появление новой медицинской техники, в частности лазерного скальпеля, позволяет увеличить число щадящих оперативных вмешательств.

В МРНЦ прецизионная резекция легких выполняется хирургическим неодимовым ИАГ лазером MY 40

(длина волны 1318 нм). Применение данной лазерной техники на легком обеспечивает ряд преимуществ перед классическими оперативными вмешательствами. К ним следует отнести: 1) уменьшение объёма резецируемых тканей, что в некоторых случаях множественного удаления позволяет отказаться от лобэктомии, пульмонэктомии; 2) меньшая травматизация легочной ткани и более благоприятные условия заживления не вызывают значительной деформации и фиброзных изменений с последующим снижением функциональных возможностей легкого, это особенно важно в случае аналогичного оперативного вмешательства с противоположной стороны; 3) одновременная герметизация легочной паренхимы и коагуляция кровеносных сосудов (до 2 мм в диаметре) упрощают хирургическую манипуляцию, тромбоз окружающих сосудов способствует абластике и препятствует диссеминации процесса; 4) лазерное воздействие обеспечивает высокий уровень асептики. Данные преимущества реализуются генерируемой лазером длиной волны, которая наилучшим образом проявляет свой потенциал в хорошо аэрируемой и кровоснабжаемой ткани, в первую очередь – легочной.

Показанием к операции является изолированное метастатическое поражение легких, в том числе двустороннее. Противопоказанием для операции считали: 1) местный рецидив заболевания, исключающий возможность радикального удаления опухоли; 2) метастатические поражения других органов; 3) дыхательная, сердечная, почечная недостаточность.

С 2004 по 2014 годы в МРНЦ оперировано 46 больных саркомами опорно-двигательного аппарата с метастатическими поражениями легких. Из 22 больных с саркомами костей первично метастазы были выявлены у 27%, а из 24 больных с саркомами мягких тканей метастазы были выявлены в момент установления диагноза у 29%. Оперированы 20 женщин и 26 мужчин в возрасте от 16 до 72 лет, средний возраст составил 39 лет. В большинстве случаев метастазы располагались субплевральноно. Солитарные метастазы наблюдались у 8 больных (17%), единичные – у 11 (24%) и множественные – у 27 (68%), из них у 18 больных было двустороннее поражение. Во всех случаях на первом этапе лечения проводилась полихимиотерапия согласно гистологическому варианту опухоли. В случае больших размеров метастаза и в случае близкого прилежания к корню лёгкого (27 больным), проводился предоперационный курс ДЛТ в режиме гиперфракционирования с дневным дроблением дозы (2 раза в день с интервалом 4 часа через день РОД 3Гр до СОД 30Гр (изоэффективно 42Гр)), после которой выполнялось удаление легочных метастазов. Всего выполнено 73 операций у 46 больных. Чаще выполнялась прецизионная резекция легких с помощью хирургического неодимового ИАГ лазера MY 40 (длина волны 1318 нм). Одному больному выполнена пневмонэктомия. Видеоторакоскопическая техника применялась в 6 случаях. Одномоментно удалялось от 1 до 103 метастазов. Количество определяемых в ходе оперативного вмешательства очагов на 23% превышало число определяемых при спиральной компьютерной томографии. Из послеоперационных осложнений отмечено: пневмонии с абсцедированием – у 5 (11%) больных, стойкий пневмоторакс – у 7 (15%) больных, все осложнения купированы консервативно. Послеоперационной летальности не было. Дважды оперированы 14 больных, трижды – 2, четыре вмешательства- у 2 больных, шесть раз оперирован 1 пациент. Срок наблюдения за больными составляет от 3 месяцев до 126 месяцев. 26 больных умерло от прогрессирования заболевания. Трёхлетняя и пятилетняя выживаемость после комбинированного лечения составила 46 и 41% соответственно. Медиана выживаемости – 32 мес.

Таким образом, комбинированное лечение генерализованных форм сарком опорно-двигательного аппарата позволяет в ряде случаев добиться длительной ремиссии и существенно продлить жизнь. Хирургический метод показан как при солитарных так и при множественных метастазах в лёгких и должен сочетаться с системным воздействием (ПХТ) и, по показаниям, с дополнительным локальным воздействием (ДЛТ) на метастазы.

Прецизионная резекция является адекватным и функционально щадящим методом хирургического лечения метастазов в легких и не сопровождается тяжелыми послеоперационными осложнениями. Возможность неоднократного проведения оперативного лечения позволит расширить арсенал методов для улучшения выживаемости и качества жизни больных с метастатическим поражением легких.

Литература:

1. Ахмедов Б. П. Метастатические опухоли. – М.: Медицина, 1984.
2. Пирогов А. И., Смулевич В. Б. Повторные оперативные вмешательства по поводу метастатических опухолей легких // Хирургия.– 1967.– № 9.– С. 32–35.
3. Поддубный Б. К. Хирургическое лечение солитарных метастатических опухолей легких: Дис. канд. мед. наук.– М., 1969.
4. Самсонов В. А. Метастазы рака почки (по данным аутопсий) // Вопросы онкологии.– 1986.– № 32.– С.78–81.
5. Чиссов В. И., Трахтенберг А. Х., Пикин О. В., Паршин В. Д. Метастатические опухоли легких // М: Гоэтар-Медиа – 2009.– С. 101–109.
6. Antunes M., Bernardo J., Salete M., Prieto D., Eugenio L., Tavares P. Excision of pulmonary metastases of osteogenic sarcoma of the limbs // Eur J Cardiotthorac Surg.– 1999.– Vol.15.–№ 5.– P.592–596.
7. Billingsley K. G., Burt M. E., Gara E., Ginsberg R. J., Woodruff J. M. Pulmonary metastases of soft tissue sarcoma: analyses of patterns diseases and postmetastases survival // Ann Surg.– 1999.– Vol. 229.– № 5.– P. 602–610.
8. Bricolli A., Ferrari S., Picci P. et al. Surgical treatment of pulmonary metastases of osteosarcoma. Apropos of 206 operated cases // Ann Chir.–1999.– Vol.53.– № 3.– p.207–214.
9. Bricolli A., Rocca., Ferrari S. et al. Surgery for lung metastases in Ewings sarcoma of bone // Eur J Surg Oncol.–2004.– Vol. 30.– № 1.– P.63–67.
10. Bross & Blumenson // Oncology.– 1976.– V.12.– P.538–542.
11. Ellis P. V., Tattersall M. H., McCaughan B., Stalley P. Osteosarcoma and pulmonary metastases: a 15-year experience from a single institution // Aust N Z J Surg.–1997.– Vol. 67.–№ 9/- P.625–629.
12. Greelish J., Friedberg J. Secondary pulmonary malignancy // Surg Clin N Am., 2000.– Vol. 80.– № 2.– P.633–657.
13. van Geel AN., Pastorino U., Jauch KW. et al Surgical treatment of lung metastases: the European Organization for research and treatment of cancer – soft tissue and bone sarcoma group study of 255 patients // Cancer.– 1996/- Vol.77.– № 4.– P.675–682.
14. Muller K. M. Pulmonary metastases. Patological anatomy // Thorac and Cardiovasc. Sur.– 1986.– V.34.– P.115–119.
15. Nielsen O. Role of systemic treatment in adult soft tissue sarcomas // Eur. J. Cancer Suppl.– 2003.– Vol. 1.– № 6.– p. 249–259.
16. Piacenza G., Mantellini E., Cremonte L. G., Salio M. Metastasi Endobronchiali isolate // G. Chir.– 1986.– V.7.– P.1330–1332.
17. Vogt-Myokopl I., Meyer J., Bulzebruck H. Lungmetastasen, Therapieindication und chirurgiche. Munch. med. Wochensschr.– 1986.– V.128.– P.295–300.
18. Goorin AM, Shuster JJ, Baker A, Horowitz ME, Meyer WH, Link MP. Changing pattern of pulmonary metastases with adjuvant chemotherapy in patients with osteosarcoma: results from the multiinstitutional osteosarcoma study. J ClinOncol 1991; 9:600–5.
19. Huth JF, Eilber FR. Patterns of recurrence after resection of osteosarcoma of the extremity. Strategies for treatment of metastases. Arch Surg1989;124:122–6.
20. Meyers PA, Heller G, Healey JH, Huvos A, Applewhite A, Sun M, LaQuagliaM. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initialpresentation. J ClinOncol 1993;11:449–53.
21. Sternberg DI, Sonett JR. Surgical therapy of lung metastases. SeminOncol2007;34:186–96.
22. van Geel AN, Pastorino U, Jauch KW, Judson IR, van Coevorden F, BuesaJM, Nielsen OS, Boudinet A, Tursz T, Schmitz PI. Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. Cancer1996;77:675–82.
23. van Geel AN, van CF, Blankensteijn JD, Hoekstra HJ, Schuurman B, Bruggink ED, Taat CW, Theunissen EB. Surgical treatment of pulmonary metastases from soft tissue sarcomas: a retrospective study in The Netherlands. J SurgOncol 1994;56:172–7.
24. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, Ginsberg RJ, Woodruff JM, Leung DH, Brennan MF. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. Ann Surg 1999;229:602–10.
25. Casson AG, Putnam JB, Natarajan G, Johnston DA, Mountain C, McMurtreyM, Roth JA. Five-year survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma. Cancer 1992;69:662–8.
26. Bacci G, Briccoli A, Longhi A, Ferrari S, Mercuri M, Faggioli F, Versari M, Picci P. Treatment and outcome of recurrent osteosarcoma: experience atRizzoli in 235 patients initially treated with neoadjuvant chemotherapy. ActaOncol 2005;44:748–55.
27. van VM, Kliffen M, Krestin GP, van Dijke CF. Soft tissue sarcomas at a glance: clinical, histological, and MR imaging features of malignant extremity soft tissue tumors. EurRadiol 2009;19:1499–511.
28. Chen F, Fujinaga T, Sato K, Sonobe M, Shoji T, Sakai H, Miyahara R, BandoT, Okubo K, Hirata T, Date H. Significance of tumor recurrence beforepulmonary metastasis in pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma.Eur J SurgOncol 2009;35:660–5.
29. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, Dienemann H, Hoffmann H. Pulmonary metastasectomy in patients with soft tissue sarcomas: experiences in 50patients. ThoracCardiovascSurg2006;54:489–92.
30. Tsuchiya H, Kanazawa Y, Abdel-Wanis ME, Asada N, Abe S, Isu K, Sugita T, Tomita K. Effect of timing of pulmonary metastases identification on prognosis of patients with osteosarcoma: the Japanese Musculoskeletal Oncology Group study. J ClinOncol2002;20:3470–7.
31. Kager L, Zoubek A, Potschger U, Kastner U, Flege S, Kempf-Bielack B, Branscheid D, Kotz R, Salzer-Kuntschik M, Winkelmann W, Jundt G, Kabisch H, Reichardt P, Jűrgens H, Gadner H, Bielack SS. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. J ClinOncol2003;21:2011–8.
32. Suzuki M, Iwata T, Ando S, Iida T, Nakajima T, Ishii T, Yonemoto T, TatezakiS, Fujisawa T, Kimura H. Predictors of long-term survival with pulmonary metastasectomy for osteosarcomas and soft tissue sarcomas. J CardiovascSurg (Torino) 2006;47:603–8.

Фокусированная высокоинтенсивная ультразвуковая абляция (hifu) при лечении пациентов с раком предстательной железы: status quo 2014

СОЛОВОВ В. А.[3], ТЮРОФФ С.[1], ЖОССИ К.[1,2], ВОЗДВИЖЕНСКИЙ М. О.[3], МАТЯШ Я. С.[3], ФЕСЕНКО Д. В.[3]

[1] Клиника Харлачин, Мюнхен, Германия, (2) Регенсбургский Университет, Регенсбург, Германия, (3) Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара, Россия

Трансректальный высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU) является новым, неинвазивным, местным лечением рака простаты с 17-летним клиническим опытом, в ходе которой было пролечено около 32000 пациентов по всему миру, из них 2700 в мюнхенской клинике Харлачинг и 1000 в Самарском онкологическом диспансере. В данной статье показано текущее состояние HIFU в качестве неинвазивной местной терапии при радикальном или паллиативном подходе для больных с различными стадиями рака простаты, и как HIFU вписывается в долгосрочную концепцию последовательной мультимодальной терапии. Эта статья отражает опыт 17-летней клинический практики 2 центров и результаты 3700 лично пролеченных пациентов.

Ключевые слова: рак простаты, ультразвуковая абляция.

VYACHESLAV SOLOVOV, STEFAN THÜROFF, C. CHAUSSY, MICHAEL VOZDVIZHENSKIY, YANA MATYASH, DENIS FESENKO

HIGH-INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND ABLATION (HIFU) OF PATIENTS WITH PROSTATE CANCER: STATUS QUO 2014

Transrectal High intensity focused ultrasound (HIFU) is an emerging, investigational, non invasive, local treatment for prostate cancer with 17 years of clinical experience during which approximately 32.000 HIFU treatments have been performed world wide, from those 2.700 in institution in München-Harlaching, 1.000 in our Samara Oncology Center. We like to show the current status of HIFU to be used as non invasive local therapy in curative or palliative approach for men with different stages or pretreatments of prostate cancer and how this additional therapeutic option fits into the armentarium of a sequential multimodal long term therapy concept. This article reflects the two centric experience in 17 years of clinical development and 3.700 personally performed cases, integrating significant publications as well as to give a «look out» to ongoing clinical research and development.

Key words: prostate cancer, HIFU.

Контактная информация:
Соловов Вячеслав Александрович – Самарский областной клинический онкологический диспансер, зав.отделением интервенционных методов диагностики и лечения, д.м.н., 443031, г. Самара, ул.Солнечная, 50, тел. +7 (846) 994–81–27, e-mail samarasdc@yahoo.com

Введение

HIFU терапия является неинвазивным методом лечения, представляющий собой один сеанс терапии продолжительностью 1–2 часа под спинальной анестезией. В прямую кишку вводится трансректальный аппликатор, который состоит из УЗИ датчика и изогнутого пьезоэлектрического кристалла, который фокусирует ультразвуковые лучи в фокальной точке. Положение аппликатора меняется в трех плоскостях, регулируется с помощью компьютерной программы; объем абляции, интенсивность и продолжительность HIFU терапии определяются индивидуально для каждого сеанса. Лечение проводится под ультразвуковой навигацией в режиме реального времени, обеспечивая высокую интраоперационную точность высокоинтенсивного фокусированного ультразвука.

Физически HIFU абляция ткани происходит с помощью двух способов воздействия: теплового и механического. Тепловой эффект достигается за счет поглощения фокусированных ультразвуковых волн в фокальной точке. Итоговая температура достигает более 80 °C, что приводит к необратимым повреждениям тканей и к коагуляционному некрозу. При механическом воздействии отрицательное давление, передаваемое на ткани ультразвуковой волной, вызывает микропузырьки, формирующиеся внутри клеток, которые увеличиваются в размерах до точки, при которой достигается резонанс. Внезапное схлопывание этих пузырьков происходит при высоком давлении (20,000–30,000 бар) и повреждает клетки. Основные одиночные поражения малы и имеют размер 1,7 x 19–26 мм, но шаг за шагом они производят запланированный объем абляции. Во время лечения из-за резкого градиента температуры между тканями в фокусе и окружающими тканями экстрапростатические ткани чувствительных смежных структур, а именно охлажденная

прямая кишка, наружный сфинктер и сосудисто-нервные пучки не подвергаются тепловому воздействию.

HIFU при локализованном РПЖ (Т 1–2)

В последнее время появились несколько сообщений о HIFU в качестве основного лечения локализованного рака предстательной железы [7, 14]. Blana сообщил о результатах многоцентрового исследования 140 пациентов (Т1–2, ПСА < 15 нг/мл, Глисон ≤ 7) пролеченных в Германии и Франции с помощью HIFU терапии с наблюдением в течение как минимум 5 лет [10]. Отрицательные результаты биопсии были у 86,4% пациентов и биохимические безрецидивные выживаемости были 77% через 5 лет и 69% через 7 лет. Они также сообщили о восьмилетнем опыте в Германии 163 пациентов (Т 1–2, N0, M0, PSA ≤ 20 нг/мл, Глисон ≤ 7) с медианой наблюдения 4,8 ± 1,2 года [8]. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 75%. Crouzet с соавтр. сообщили о многоцентровом французском исследовании, состоящем из 803 пациентов из 6 центров, со временем наблюдения в течение 42 ± 33 месяца [20]. В группе с низким риском прогрессии 5 и 7летния безрецидивная выживаемость составила 83% и 75%, 72% и 63% для группы с умеренным риском. Отрицательные результаты биопсии для групп с низким и умеренным рисками были 84,9% и 73,5%, соответственно. 8-летняя общая, неметастатическая и безрецидивная выживаемости составили 89%, 97% и 99%, соответственно. Crouzet делает вывод, что первичные результаты HIFU, по крайней мере, эквивалентны результатам лучевой терапии [18]. Это вывод также разумно расширить и сравнить с результатами радикальной простатэктомии 5277 пациентов, перенесших лечение рака простаты в США и отслеживаемых в базе данных CapSure [28]. Рецидив отмечался у 587 из 935 пациентов (63%), пролеченных с помощью ДЛТ в среднем через 38 месяцев после лечения. Из 4342 пациентов, перенесших простатэктомию у 1590 (30%) был рецидив в среднем через 34 месяца. Thuroff и Chaussy опубликовали результаты лечения 704 пациентов с медианой наблюдения от 5 до 14 лет [6]. Они показали, что надир ПСА и безрецидивная выживаемость после «радикальной HIFU», что означает комбинацию из неоадъювантного ТУРа и HIFU-терапии через месяц, имеют отличные показатели. Включая 15% повторного HIFU, вероятность более поздней «спасительной терапии» в течение 10 лет в группе с низким риском прогрессии (согласно D`Amico) была 1%, в группе с умеренным риском 28%, а в группе с высоким риском – 32%. Не было отмечено никаких серьезных послеоперационных побочных эффектов, но в 15% потребовалась повторная ТУР из-за развившейся стриктуры простатического отдела уретры в течение года после резекции. Поздних побочных эффектов, метастазирования в следствии неоадъювантной ТУР отмечено не было. Шаплыгин с соавт. сообщают о лечении 588 пациентов, медиана наблюдения от 3 до 84 месяцев [2]. Пациентам, у которых объем предстательной железы был больше 40 куб.см и передне-задний размер простаты превышал 26 мм, была выполнена трансуретральная резекция простаты перед HIFU-терапией. Средний объем резецированной ткани простаты составил 30 (5–120) куб.см. 42 пациентам была выполнена только HIFU-терапия. Через 12 и 48 месяцев после лечения медиана уровня ПСА составила 0,04 и 0,5 нг/мл, соответственно. Через 7 лет прогрессия наблюдалась у 6,1% пациентов с низким риском, у 8,2% со средним риском прогрессии.

Случайно выявленный РПЖ

У 12% пациентов, перенесших аденомэктомию с помощью гольмиевой лазерной энуклеации или ТУР при лечении ДГПЖ, гистологическое исследование показывает РПЖ. Следовательно, эти пациенты нуждаются в противораковой терапии, но классические методы лечения ограничены из-за выполненного ТУР. Thuroff et al. лечит таких «подготовленных» пациентов при помощи HIFU терапии с 2000 года: 65 пациентов с непредвиденным РПЖ в возрасте 70 (57–87) лет [25]. Первоначальный уровень ПСА составил 4,9 (1–32) нг/мл, объем простаты 39 см^3 (16–130) и медиана резецируемой ткани 20 гр (1–95). Гистологическое исследование показало в среднем 5% (5–50%) положительных проб, показатель Глисона 5 (3–9). Пациенты были пролечены с помощью трансректальной HIFU терапии на робототизированном аппарате Ablatherm) в течение одной сессии. В последующих наблюдениях уровень надир ПСА составил 0,07 (0–3,67) нг/мл через 1,8 (0,7–5,9) месяцев, в том числе 62% < 0,1 / 81% < 0,5 нг/мл). При медиане наблюдения 48 (3–110) месяцев средний уровень ПСА был 0,13 (0–8,3) нг/мл, что эквивалентно средней скорости ПСА 0,01 нг/мл/год. Интра-и послеоперационные побочные эффекты были минимальными: (Clavien: <15% I–III). Длительное наблюдение показало 15% вторичных обструкций, вызванных некротическими тканями, или стеноз шейки мочевого пузыря. Другие долгосрочные побочные эффекты были незначительными: стрессовое недержание мочи I и II степени – 11% и 14% соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости составила 31 месяц при медиане наблюдения 33 месяца. Канцероспецифичной смертности не наблюдалось. Надир ПСА 0,07 нг/мл, а также скорость ПСА в 0,01 нг/мл/год показывают, что HIFU терапия может быть использована в качестве лечения для пациентов со случайно выявленным РПЖ. Психологического состояния пациентов, которые сталкиваются с тактикой наблюдения или со страхом значительных побочных эффектов в случаях радикальной операции или облучения, можно избежать с помощью этого неинвазивного метода лечения.

Фокальная HIFU при первичном РПЖ

Многими врачами признается избыточность лечения рака предстательной железы и необходимость менее агрессивных технологий лечения. Исследование PIVOT показало, что трудно показать преимущество радикальной терапии в сравнении с наблюдением в течение первых 15 лет. Фокальную терапию рака простаты можно сравнить с прогрессом, который был достигнут при лечении рака молочной железы или рака почки. Фактически было показано, что менее агрессивное лечение (лампэктомия или резекция почки) является столь же эффективным, как и обширная нефрэктомии при сохранении максимума функционирования почки. Для поверхностного рака мочевого пузыря фокальная терапия (ТУР мочевого пузыря) является «золотом стандартом» на протяжении десятилетий. Поэтому представляется логичным предложить данную стратегию пациентам с низким риском РПЖ с монофокальной опухолью. Цель состоит в том, чтобы

предложить частичное лечение – без ТУР, ограниченное размером опухоли пациентам с неинвазивным монофокальным локализованным РПЖ. Этот вид терапии позволяет провести радикальное лечение в случае рецидива. Таким образом, с одной стороны нормальная функция сфинктера, сохранение потенции, с другой стороны снижение психологического бремени, наблюдаемого в исследованиях у пациентов при выжидательной тактики. В работе Muto 29 пациентам была выполнена фокальная HIFU терапия с 2-летней безрецидивной выживаемостью 83,3% для пациентов с низким риском (Та- Т2а, Глисон 6 и ПСА < 10) и 53,6% для пациентов с промежуточным риском (Т2b или Глисон 7 или ПСА> 10). У 17 пациентов, которым была выполнена повторная биопсия, число отрицательных биопсий составило 76,5% при сроке наблюдения 12 месяцев [11]. Vallencien с соавтр., представивший «ТУР перед HIFU», первым опубликовал свой опыт фокальной терапии на системе Ablatherm [29]. В Самарском онкологическом диспансере фокальная ультразвуковая абляция была выполнена 21 пациенту. Рецидив в течение 5 лет возник у 5 пациентов, которым была выполнена повторная HIFU терапия.

Фокальная терапия рака предстательной железы является неинвазивным ответом на вопрос об избыточном лечении. Он конкурирует с наблюдением без психологического груза из-за роста ПСА и без ущерба для местной радикальной терапии в случае местного рецидива рака.

Фокальная спасительная HIFU терапия после ДЛТ

Спасительная HIFU терапия после рецидива лучевой терапии показывает хорошие результаты и меньшее количество побочных эффектов по сравнению с классическими методами лечения. Так как местный рецидив после неудачи ДЛТ возникает часто только монофокально, то может быть применена фокальная спасительная HIFU терапия. Во Франции проводится исследование (набор пациентов) для фокальной спасительной терапии. Наш личный опыт подчеркивает эту логическую неинвазивную концепцию.

Осложнения (побочные эффекты)

Частота осложнений после HIFU терапии освещалась сразу во время ее применения, и недавно была более глубоко нами проанализирована в отдельных публикациях. Никаких поздних осложнений не было отмечено: наиболее распространенным побочным эффектом является эректильная дисфункции после радикального HIFU (у 32–61% пациентов). Этот широкий диапазон отражает тот факт, что в определенном количестве случаев была выполнена нервосберегающая процедура. Стеноз шейки мочевого пузыря или простатической части уретры после HIFU терапии из-за фиброзной усадки капсулы простаты происходит в 15% случаев, чаще при первично небольшой предстательной железе. Стрессовое недержания мочи может быть после любого лечения простаты, но состояние, как правило, временное и вызванное ТУР, а не HIFU. Прямое повреждение сфинктера из-за HIFU случается очень редко. Недержание I степени (1 прокладка) наблюдается у 4,6–16% пациентов, недержание II степени (2–3 прокладки, ночью сухо) от 0,7 до 9,8%; III степени (> 3 прокладок, влажно и днем и ночью) встречается редко. Послеоперационное недержание значительно снижается при комбинированном лечении ТУР / HIFU, особенно если ТУР была выполнена, по крайней мере, за один месяц до HIFU [21, 26].

Простата, в большинстве случаев, это не «стерильной орган» и послеоперационные инфекции мочевыводящих путей являются общим явлением (2–48%). Было показано, что частота осложнений значительно снижается у больных, получивших антибиотики до операции и неоадъювантную ТУР перед процедурой HIFU по сравнению с одной HIFU терапией. Ректоуретральные свищи были зафиксированы в единичных случаях после HIFU терапии в начале освоения метода и являются редкими при спасительной HIFU терапии после ДЛТ с 2005 года после введения 3-го поколения роботизированной системы Ablatherm (менее 0,1%). Ни болей в прямой кишке, ни травм мочевого пузыря, ни системных или послеоперационных значительных побочных эффектов после HIFU не наблюдается. Низкое число побочных эффектов, трансректальный доступ подчеркивает неинвазивность данной терапии. Shoji с соавт. (2010) сообщили о результаты проводимого в Японии проспективного исследования качества жизни QOL. Они оценивали качество жизни 326 пациентов с РПЖ с использованием стандартных вопросников до HIFU, и через 6, 12 и 24 месяца после лечения. Их основной вывод заключается в том, что функциональные и QOL результаты после HIFU для локализованного рака простаты лучше, чем после других методов лечения.

Спасительная HIFU после ДЛТ

HIFU может использоваться в качестве спасительной местной терапии после практически любой другой предыдущей основной терапии РПЖ: у больных с рецидивирующим раком после ДЛТ, брахитерапии, крио- или биохимическим рецидивом, после неудачной первичной HIFU, после комбинированного лечения (2-й рецидив после операции и ДЛТ), после 2-х рецидивов ДЛТ [4, 5, 13, 17]. Это связано с отсутствием окончательных вариантов лечения рецидива заболевания. По данным Argawal и CapSure у 63% пациентов, перенесших ДЛТ, был рецидив заболевания в течение 10 лет [28]. В спасительной терапии для этой группы пациентов в 93,5% случаев применяется ГТ. Радикальная местная терапия была применена только у 3,9% пациентов: спасительная РПЭ в 0,9% и криоабляция в 3,0%. При этом отмечается, что спасительная РПЭ и криоабляция имеют высокий уровень побочных эффектов. В последнее время появились две значимые публикации по спасительной HIFU терапии после рецидива ДЛТ. Murat обновил результаты лечения 167 пациентов, перенесших спасительную HIFU терапию, отмечая 73% отрицательных биопсий и 84% 5-летнюю выживаемость [19]. Не было отмечено ректальных осложнений. Недержание мочи составило 49,5%, что сопоставимо с данными после спасительной радикальной простатэктомии. В Самарском онкологическом диспансере спасительная HIFU терапия после ДЛТ была выполнена 25 пациентам. Медиана ПСА через 5 лет наблюдения составила 1,6 (0,0–9,8) нг/мл, 5-летняя безрецидивная выживаемость 76%.

Berge и др. сообщили предварительные результаты проспективного исследования спасительной HIFU терапии после рецидива ДЛТ [3]. Биохимический рецидив составил 39,1%. Важно отметить, что уровень недержания мочи был значительно ниже, чем в исследовании Murat, и составил 17,3%, при этом развивалось недержание II или III степени. У одного пациента развился уроректальный свищ.

Спасительная HIFU терапия, как радикальная, так и фокальная остается привлекательным вариантом лечения для тех пациентов, у которых были рецидивы повторной ДЛТ. Хотя послеоперационные осложнения могут увеличиваться из-за изменения ткани после ДЛТ, этот вариант лечения следует обсудить с пациентом, который имеет локальный рецидив после ДЛТ.

Спасительная HIFU терапия после РПЭ или РПЭ + ДЛТ

HIFU является весьма точной объемной коагуляцией видимых тканей. Программное обеспечение меняет конкретные параметры HIFU, адаптируясь под конкретную ткань, что позволяет лечить как местный рецидив, так и облученные ткани. Уровень надир ПСА зависит в основном от объема пролеченной опухолевой ткани и является прогностическим фактором. Долгосрочные результаты однородной группы больных трудно получить из-за разнообразия каждого отдельного случая. Тем не менее, HIFU является высокоэффективным методом абляции опухоли с документированным долгосрочным временем наблюдения (>10лет) [12, 27]. В Самарском онкологическом диспансере спасительная HIFU терапия после РПЭ была выполнена 17 пациентам. Медиана ПСА через 5 лет наблюдения составила 1,8 (0,0–4,9) нг/мл, безрецидивная выживаемость 74%.

Повторная HIFU терапия

В случае локализованного РПЖ с низким или средним риском прогрессии, при резекции простаты до радикального лечения с помощью системы Ablatherm, частота местных рецидивов составляет от 10 до 15% после 7 лет наблюдения. Предстательная железа после HIFU терапии имеет небольшой объем (3–8 куб.см) и состоит из фиброзной ткани. Пациентов легко можно пролечить во второй раз. Повторная спасительная HIFU терапия в этих случаях столь же клинически эффективна, что и первичная процедура. После повторной HIFU частота импотенции повышается до практически 100%. HIFU является единственной местной абляционной терапией, которую можно повторить без значительного увеличения побочных эффектов со стороны мочевыделительной системы.

HIFU при местно-распространенном или гормонорезистентном РПЖ

Хотя полноценные статьи относительно использования HIFU при лечении более агрессивного РПЖ еще не опубликованы, в 2010 году были представлены несколько важных тезисов с убедительными и обнадеживающими результатами [23]. Большинство итоговых отчетов о применении HIFU терапии ограничены стадиями Т 1–2 или рецидивами после ДЛТ. Первый доклад о применении HIFU у пациентов со стадиями Т3–4 исходит от нас и включает 113 пациентов, наблюдавшихся в течение в среднем 4,6 года. Средний рост ПСА у этих пациентов был 0,19 нг/мл/ год и канцероспецифическая выживаемость составила 96,4%. Мы также сообщили о 55 пациентах с ростом ПСА во время ГТ с подтвержденным с помощью биопсии местным рецидивом опухоли. При медиане наблюдения 21 месяц безрецидивная выживаемость была 87,3%. Это впечатляет и обнадеживает, поскольку это группа пациентов имеет изначально очень плохой прогноз и короткую медиану выживаемости. В Самарском онкологическом диспансере ультразвуковую абляцию выполнили 291 пациенту с местно-распространенным и гормонорезистентым РПЖ, а также 29 пациентам с метастатическим РПЖ. Медиана выживаемости при местно-распространенном составила 41 (3–72) месяцев, 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость – 85,6% и 86,2%, соответственно; при гормонорезистентном 5-летняя общая выживаемость составила 78,2%,. В случае метастатического РПЖ медиана наблюдения 5-летняя общая выживаемость была 41,3%.

Спасительное ДЛТ после неудачных повторных HIFU

HIFU терапия, включая 15% повторных сеансов, имеет небольшой процент прогрессий через длительный промежуток времени. В этом случае может быть применена спасительная лучевая терапия в качестве третьей линии лечения. Riviere с соавтр. опубликовал первую работу и показал безопасность и осуществимость такого подхода [22].

HIFU стимулирует иммунный ответ

Достигнут прогресс в разработке эффективной адъювантной иммунной поддержки терапии рака простаты. Изучаются различные схемы иммунотерапии, в том числе иммуномодулирующих цитокинов/ эффекторов, пептидов. Несколько недавних исследований рассматривают потенциал HIFU терапии инициировать иммунный ответ [9, 15, 16].

Заключение

Ультразвуковая абляция является эффективным методом лечения первичного рака предстательной железы, спасительной терапией после рецидива ДЛТ и РПЭ, адъювантной паллиативной терапией при местно-распространенном раке предстательной железы. Ультразвуковую абляцию применяют в качестве «радикальной HIFU терапии» включая ТУР или как «фокальную терапию» без ТУР. Универсальность HIFU, по-видимому, уникальна для лечения всего спектра РПЖ, который является длительным заболеванием. Показания к HIFU терапии перекрываются в определенном диапазоне со всеми другими методами лечения. Ультразвуковая абляция представляет собой один сеанс неинвазивной терапии с небольшим числом послеоперационных осложнений с возможностью проведения у пациентов в любом возрасте и состоянии здоровья. HIFU помогает отодвинуть использование хирургического, лучевого или гормонального лечения до момента, когда они действительно неизбежны и наиболее эффективны. Исследуется вспомогательный терапевтический эффект от HIFU терапии – стимулирование иммунного ответа.

Литература:

1. Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция в лечении гормонорезистентного локализованного и местнораспространенного рака предстательной железы /В.А. Соловов с соавт. // Сибирский онкологический журнал.– 2012.– Томск.– Т. № 2 (50).– С. 18–21.
2. Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция рака предстательной железы: 5 – летние результаты /Шаплыгин с соавтр. // Урология № 1.– 2013.– Москва.– С. 70–73.
3. Berge, V. A prospective study of salvage high-intensity focused ultrasound for locally radiorecurrent prostate cancer: early results / V. Berge, E. Baco, S. J. Karlsen // Scandinavian Journal of Urology and Nephrology. – 2010.– Vol. 44 (4).– P. 223–7.
4. Chaussy, C. Local recurrence of prostate cancer after curative therapy. HIFU (Ablatherm) as a treatment option / C. G. Chaussy, S. Thüroff //Urologe A.– 2006.– Vol. 45 (10).– P.1271–1275.
5. Chaussy, C. G. Local recurrence of prostate cancer after curative therapy: HIFU (Ablatherm) as treatment option / C. G. Chaussy, S. Thüroff, T. Bergsdorf //Der Urologe A.– 2006.– Vol. 45 (10).– P. 1271–5.
6. Chaussy, C. G. Robot-assisted high-intensity focused ultrasound in Prostate Cancer / C. G. Chaussy, S. Thüroff //JEndourol.– 2010.– Vol.245.– P.843–7.
7. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients / L. Poissonnier et al. // Eur. Urol.– 2007. – Vol. 51.– P.381–387.
8. Eight years`experience with high-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer / A. Blana et al. //Urology.– 2008.– Vol. 72 (6).– P.1329–1333.
9. Expression of tumor antigens and heat-shock protein 70 in breast cancer cells after high-intensity focused ultrasound ablation / F. Wu et al.// Ann. Surg. Oncol.– 2007.– Vol. 14 (3).– P. 1237–1242.
10. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localized prostate cancer / A. Blana et al. // Eur. Urol.– 2008.– Vol. 53 (6).– P.1194–1201.
11. Focal therapy with high intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer / S. Muto et al. // Jpn. J. Clin. Oncol.– 2008.– Vol.38 (3).– P. 192–199.
12. HIFU as salvage first-line treatment for palpable, TRUS evident, biopsy proven locally recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: a pilot study /A.D. Asimakopoulos et al.// Urologic oncology.– 2012.– Vol. 30 (5).– P.577–83.
13. HIFU in Salvage Treatment of Patients with Prostate Cancer after Primary External Radiation Therapy – Status 2012 / D. Baumunk et al. //Akt Urol.– 2012.– Online-Publikation.
14. High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer / H. M. Lee et al. //Prostate Cancer Prostatic Dis.– 2006.– Vol. 9.– P. 439–443.
15. Increased infiltration of activated tumor-infiltrating lymphocytes after high intensity focused ultrasound ablation of human breast cancer / P. Lu et al. //Surgery.– 2009.– Vol. 145 (3).– P. 286–293.
16. Kiel, H. J. Induction of systemic PSA-specific T cell response in prostate cancer patients after treatment with high intensive focused ultrasound / H. J. Kiel, S. Thüroff // Materials of 23th World Congress of Endourology & SWL August 23–26, 2005. Amsterdam, MP01–11.
17. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography / A. Gelet et al. // Urol.– 2004.– Vol. 63.– P. 625–629.
18. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: early salvage high intensity focuse ultrasound improves oncologic outcomes /S. Crouzet et al. // Radiotherapy and Oncology.– 2012.– Vol 125 (2).– P. 198–202.
19. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer /F.J. Murat et al. //Eur. Urol.– 2009.– Vol.55 (3).– P. 640–647.
20. Multicentric oncologic outcomes of high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients / S. Crouzet et al. //Eur Urol.– 2010.– Vol. 58 (4).– P. 559–566.
21. Results and side effects of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer / C. Chaussy et al. //J. Endourol.– 2001.– Vol.15.– P. 437–440.
22. Salvage Radiotherapie after high-intensity focussed ultrasound for recurrent localized prostate cancer /J. Riviere et al.// European Urology.– 2010.– Vol. 58 (4).– P.567–73.
23. Short-term outcome after high-intensity focused ultrasound in the treatment of patients with high-risk prostate cancer /V. Ficarra et al. //BJU Int.– 2006. – Vol. 98.– P. 1193–1198.
24. Thüroff, S. Evolution and outcomes of 3 MHz High intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer over 15 years / S. Thüroff, C. Chaussy //The Journal of Urology®.– 2013.
25. Thüroff, S. High-Intensity focused ultrasound for prostate cancer. In: Li-Ming Su and Stephen C. Young (eds) / S. Thüroff, C. Chaussy// Early Dignosis and Treatment of Cancer: Prostate Cancer, Saunders Elsevier, Chapter 9.– 2008.– P. 177–192.
26. Thüroff, S. High-intensity focused ultrasound: complications and adverse events / S. Thüroff, C. Chaussy //Mol Urol.– 2000.– Vol. 4.– P. 183–187.
27. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment for patients with biochemical failure after radical prostatectomy / M. Hayashi et al.// Int. J. Urol.– 2007.– Vol. 14.– P.1048–1050.
28. Treatment Failure After Primary and Salvage Therapy for Prostate Cancer Likelihood, Patterns of Care, and Outcomes / P. K. Argawal et al. //CANCER.– 2007.– Vol. 112 (2).– P.307–14.
29. Vallancien, G. Transrectal focused ultrasound combined with transurethral resection of the prostate for the treatment of localized prostate cancer: feasibility study / G. Vallancien et al.// J Urol.– 2004.– Vol. 171 (Pt 1).– P. 2265–2267.

JOURNAL
OF MALIGNANT
TUMOURS

Взаимосвязь клинико-морфологических параметров и выживаемости при аденокарциноме легкого с активностью ядрышковых организаторов в mib-1 позитивных клетках

КОБЯКОВ Д.С., АВДАЛЯН А.М., ЛАЗАРЕВ А.Ф., КЛИМАЧЕВ В.В., БОБРОВ И.П.

Цель: Исследовать аргирофильные белки, ассоциированные с ядрышкообразующими районами (Ag-ЯОР-белки) в пролиферирующих клетках во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при аденокарциноме легкого.
Материал и методы. Исследованы 94 операционных материалов аденокарциномы легкого с помощью двойного окрашивания на антиген Ki-67 (клон MIB-1, DAKO) методом иммуногистохимии и на Ag-ЯОР-белки азотнокислым серебром.
Результаты: В аденокарциноме легкого площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках взаимосвязана с клинико-морфологическими параметрами по системе TNM: показателем T, наибольшим размером опухоли, показателем N, стадией заболевания и дифференцировкой. Выживаемость больных с небольшой площадью Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках лучше по сравнению с большой. Площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках – независимый фактор прогноза при аденокарциноме легкого.
Заключение: Площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках взаимосвязана с клинико-морфологическими параметрами по системе TNM и выживаемостью при аденокарциноме легкого.

Ключевые слова: аргирофильные белки ядрышкообразующих районов в MIB-1 позитивных клетках, выживаемость, аденокарцинома легкого.

Purpose. Study of argyrophilic proteins associated with nucleolar organizer regions (AgNOR) in proliferating cells in conjunction with clinical and morphological parameters and survival in lung adenocarcinoma.
Material and methods. Investigated 94 surgery samples of lung adenocarcinoma by double staining for Ki-67 antigen (clone MIB-1, DAKO) with immunohistochemistry and AgNOR with silver nitrate.
Results. In lung adenocarcinoma area of AgNOR in MIB-1 positive cells correlated with clinical and morphological parameters on TNM system: value T, greatest tumor dimension, value N, stage and differentiation. Survival of patients with small area of AgNOR in MIB-1 positive cells is better than with large one. Area of AgNOR in MIB-1 positive cells – independent prognostic factor in lung adenocarcinoma.
Conclusion. Area of AgNOR in MIB-1 positive cells correlate with clinical and morphological parameters on TNM system and survival in lung adenocarcinoma.

Keywords: argyrophilic proteins associated with nucleolar organizer regions in MIB-1 positive cells, survival, lung adenocarcinoma.

Контактная информация:
Кобяков Дмитрий Сергеевич (Kobyakov Dmitriy Sergeevich)– кандидат медицинских наук, врач патологоанатом, Бюджетное учреждение «Когалымская городская больница», +7 (922) 774-27-24, e-mail: dskob@yandex.ru
Авдалян Ашот Меружанович (Avdalyan Ashot Merudzhanovich)– доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, Лаборатория молекулярной диагностики, ФГБУ Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, +7 (3853) 68-86-89, e-mail: ashot_avdalyan@mail.ru
Лазарев Александр Федорович (Lazarev Aleksandr Fedorovich)–доктор медицинских наук, профессор, директор Алтайского филиала РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, +7 (3853) 63-26-20, e-mail: aoc@ctmed.ru
Климачев Владимир Васильевич (Klimatchev Vladimir Vasilievitch)– доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, АГМУ, Барнаул, +7 (3853) 40-15-44, e-mail: pathology_agmu@mail.ru
Бобров Игорь Петрович (Bobrov Igor Petrovitch)– кандидат медицинских наук, ассистент, ассистент кафедры патологической анатомии, АГМУ, Барнаул, +7 (3853) 40-15-44, e-mail: pathology_agmu@mail.ru

Введение

Аденокарцинома легких составляет не менее трети от всех гистологических типов неоплазии этой локализации. На сегодняшний день актуальным является изучение морфологических критериев, связанных с важнейшими клинико-морфологическими параметрами аденокарциномы легкого и выживаемостью больных, способными с большой долей вероятности прогнозировать течение заболевания.

Для оценки пролиферативной активности общепризнанным и доступным является иммуногистохимическое определение антигена Ki-67. Антиген Ki-67 выявляется в клетках в позднюю G1, S, G2, M фазы, однако, функциональное значение этого ядерного белка в процессе пролиферации до конца не известно [10]. Маркером скорости клеточного цикла являются аргирофильные белки, ассоциированные с ядрышкообразующими районами (Ag-ЯОР-белки) – два основных белка С23 (нуклеолин)

и B23 (нуклеофозмин). Эти белки участвуют в синтезе рРНК и выявляются в ядрах клеток на протяжении всего клеточного цикла, количественно увеличиваясь в 1,5–3 раза в S- и G2-фазы [11]. Показана обратная зависимость между Ag-ЯОР-белками и длительностью клеточного цикла [4], временем удвоения аденокарциномы легкого [8].

Munakata S. и Hendricks J.B. предложили метод двойного окрашивания на антиген Ki-67 и Ag-ЯОР-белки, позволяющий оценивать активность ядрышковых организаторов (продолжительность клеточного цикла) в пролиферирующих клетках [7]. В мировой литературе работы посвященные исследованию пролиферативного потенциала опухоли с использованием двойного окрашивания на антиген Ki-67 и Ag-ЯОР-белки немногочисленны [1–3, 5, 6, 13, 15]. Отсутствуют работы, в которых результаты двойного окрашивания на антиген Ki-67 и Ag-ЯОР-белки оцениваются с использованием компьютерного анализа изображений и во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при аденокарциноме легкого.

Исходя из вышеизложенного, целью работы стало исследование Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при аденокарциноме легкого.

Материал и методы. Исследованы 94 операционных материалов аденокарциномы легкого, удаленных за период 2007–2009 гг. в Алтайском краевом онкологическом диспансере (случаи с M1 и множественными опухолями исключены из исследования). Средний возраст пациентов составил 59 лет (от 35 до 75 лет), 68 мужчин (72%) и 26 женщин (28%). Выполнена лобэктомия 76 пациентам (81%) и пневмонэктомия 18 пациентам (19%). Предоперационная химиотерапия и лучевая терапия не проводились. Патогистологическая характеристика опухолей определена согласно классификации TNM 7 пересмотра [12]. Количество опухолей с T 1–31 случай (33%), с T 2–50 случаев (53%), с T 3–13 случаев (14%); с наибольшим размером опухоли менее 3 см – 43 случая (46%), более 3 см – 51 случай (54%); с N0–60 случаев (64%), с N1–3 – 34 случая (36%); с I стадией – 51 случай (54%), со II стадией – 24 случая (26%), с III стадией – 19 случаев (20%); с высокой дифференцировкой – 14 случаев (15%), с умереной дифференцировкой – 46 случаев (49%), с низкой дифференцировкой – 34 случая (36%).

Кусочки ткани фиксировали 18–24 часа в 10% нейтральном забуференном формалине. После стандартной проводки операционного материала готовили гистологические срезы толщиной 4 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, ШИК-реактивом/альциановым синим, по Крейбергу. Для уточнения гистогенеза опухоли и с дифференциально-диагностической целью иммуногистохимическим методом определяли цитокератины 7 (клон SP52), 20 (клон SP33), High Molecular Weight (клон 34βE12), цитокератины 5/6 (клон D5/16B4) в автоматическом стейнере Ventana XT (контроль окрашивания – эпидермис кожи и слизистая оболочка желудка).

Из парафиновых блоков забраны столбики ткани иглой-панчером с внутренним диаметром 1,5 мм, на основании просмотра соответствующих гистологических препаратов. Для исключения гетерогенности окрашивания изготовлена тканевая матрица, с которой приготовлены гистологические срезы толщиной 4 мкм. Тканевая матрица окрашена иммуногистохимическим методом, согласно протоколу производителя: стрептавидин-биотиновым методом с первичными антителами к Ki-67 (клон MIB-1, DAKO) и хромогеном – new fuchsin. Перед окрашиванием срезы автоклавировали при 120˚C 20 минут, в 0,01 M цитратном буфере (pH=6,0). После инкубации с хромогеном срезы отмывали в бидистилированной воде. Далее срезы окрашивали азотнокислым серебром по одностадийной методике [7, 14]: во влажной камере при 37˚C 19 минут. Докрашивание ядер не проводили, срезы заключали в водную среду Faramount (DAKO). В каждом случае определяли площадь Ag-ЯОР-белков (в мкм^2) в ядрах 100 случайно выбранных MIB-1 позитивных клеток с 10–30 цифровых изображений, полученных с соответствующих полей зрения микроскопа при увеличении x1000 (объектив x100, 1.25, oil). Компьютерный анализ изображений проводили в программе ImageJ 1.42. Для исключения ошибки измерений гранулы размером менее 0,1 мкм² исключены из анализа.

Статистический анализ данных осуществляли в программе STATISTICA 6.0. Так как полученные данные в выборках соответствовали критериям нормального распределения (критерий Шапиро-Уилка $W=0,98$, $p>0,05$), то меру центральной тенденции в группах представляли в виде среднего (M), а меру рассеяния в виде стандартного отклонения (SD). При проверке статистических гипотез применяли непараметрические методы: однофакторный тест Краскела-Уоллиса, U-тест Манна-Уитни, коэффициент корреляции рангов Спирмена. Определяли общую скорректированную выживаемость больных за пятилетний период после операции, использовали метод Каплана-Мейера, логарифмический ранговый тест, регрессионную модель Кокса. Достоверность полученных критериев оценивали при $p<0,05$.

Результаты. В аденокарциноме легкого площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках составила 10,56±2,96 мкм². Отмечалось последовательное увеличение площади Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках в группах T 1, T 2 и T 3 – соответственно 9,08±2,21 мкм², 11,05±3,11 мкм² и 12,32±2,49 мкм²; однако, статистически значимое отличие найдено только между группами T 1 и T 2 ($p=0,003$), T 1 и T 3 ($p<0,001$). При размере первичной опухоли менее 3 см площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках была меньше, чем в опухоли более 3 см ($p<0,001$) – соответственно 9,17±2,55 мкм² и 11,76±2,77 мкм². Найдено статистически значимое увеличение площади Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках в аденокарциноме легкого с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах по сравнению с опухолью без метастазов ($p<0,001$) – соответственно 9,76±2,60 мкм² и 12,03±3,03 мкм². Площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках достоверно меньше при 1 стадии по сравнению со 2 стадией ($p=0,005$) и 3 стадией ($p=0,01$) – соответственно 9,63±2,45 мкм², 11,77±3,19 мкм² и 11,62±3,14 мкм². Также площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках достоверно меньше при высокодифференцированной аденокарциноме по сравнению с умерено дифференцированной ($p<0,001$) и низко дифференцированной ($p=0,003$) – соответственно 8,25±1,99 мкм², 11,28±3,02 мкм² и 10,59±2,77 мкм². В аденокарциноме легкого площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках имела умеренную корреляцию с показателем T ($r=0,40$, $p<0,001$), наибольшим размером опухоли ($r=0,46$, $p<0,001$), показателем N ($r=0,35$, $p<0,001$), стадией процесса ($r=0,33$, $p=0,001$) и дифференцировкой ($r=0,36$, $p<0,001$).

Случаи с площадью Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках 10,56 мкм² и более считались с большой площадью (44 случая – 47%), до 10,56 мкм² – с небольшой (50 случаев – 53%). Общая скорректированная выживаемость больных аденокарциномой легкого за пятилетний период после операции составила 29,8±5,6%. Выживаемость больных аденокарциномой легкого имела статистически значимое отличие ($p<0,001$) в зависимости от площади Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках: 45,0±8,9% – при небольшой площади и 7,9±4,8% – при

большой. При однофакторном регрессионном анализе площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках аденокарциномы легкого имела влияние на выживаемость больных ($\chi2=25,5$, $\beta=1,43$, стандартная ошибка 0,29, $p<0,001$). При проведении многофакторного регрессионного анализа ($\chi2=49,9$) влияние на выживаемость больных имели площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках ($\beta=0,95$, стандартная ошибка 0,33, $p=0,004$), стадия процесса ($\beta=1,00$, стандартная ошибка 0,46, $p=0,03$) и наибольший размер опухоли ($\beta=0,96$, стандартная ошибка 0,40, $p=0,02$).

Обсуждение. В нашем исследовании аденокарциномы легкого найдена взаимосвязь площади Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках с клинико-морфологическими параметрами по системе TNM, однако, достоверные отличия получены только при начальных этапах развития: T 1, наибольшем размере опухоли менее 3 см, N0, I стадии и высокой дифференцировке. В других исследованиях также показана взаимосвязь отдельных клинико-морфологических параметров по системе TNM с Ag-ЯОР-белками в MIB-1 позитивных клетках. Yamaguchi S. при немелкоклеточном раке легкого нашел увеличение количества Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках при T 4 по сравнению с T 1–3 и при N 2, 3 по сравнению с N 0, 1 [15]. Kidogawa H. с соавторами при раке молочной железы нашли увеличение количества Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках в опухоли с наибольшим размером более 2 см по сравнению с опухолью менее 2 см [5]. Tomobe M. с соавторами при раке мочевого пузыря нашли последовательное увеличение количества Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках в группах T 1, T 2, T 3 и достоверное отличие только для T 1 [13]. Однако, результаты в этих работах получены при субъективном анализе (визуальном подсчете количества Ag-ЯОР-белков) в отличие от наших результатов, полученных при объективном анализе (компьютерном программном анализе изображений).

Выживаемость больных аденокарциномой легкого с небольшой площадью Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках лучше по сравнению с большой. При проведении одно- и многофакторного регрессионного анализа площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках имела независимое влияние на выживаемость больных аденокарциномой легкого. Результаты аналогичные нашим получены при исследовании немелкоклеточного рака легкого [3], рака молочной железы [1, 2, 5, 6] и мочевого пузыря [13]. Многочисленные исследования активности ядрышковых организаторов в злокачественных опухолях указывают, что содержание Ag-ЯОР-белков – независимый фактор прогноза [9]. Прогностическая значимость содержания Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках взаимосвязана с разными темпами пролиферации аденокарциномы легкого: при большой площади Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках – короткий клеточный цикл пролиферирующих клеток и высокая скорость пролиферации, и наоборот, при небольшой площади – длинный клеточный цикл пролиферирующих клеток и низкая скорость пролиферации.

Таким образом, площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках взаимосвязана с клинико-морфологическими параметрами по системе TNM и выживаемостью при аденокарциноме легкого.

Выводы:

1. В аденокарциноме легкого площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках взаимосвязана с клинико-морфологическими параметрами по системе TNM: показателем T, наибольшим размером опухоли, показателем N, стадией заболевания и дифференцировкой.
2. Выживаемость больных аденокарциномой легкого с небольшой площадью Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках лучше по сравнению с большой.
3. Площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках – независимый фактор прогноза при аденокарциноме легкого.

Литература:

1. Abboud P., Lorenzato M., Joly D., Quereux C., Birembaut P., Ploton D. Prognostic value of a proliferation index including MIB1 and argyrophilic nucleolar organizer regions proteins in node-negative breast cancer. Am J Obstet Gynecol. 2008 199 (2):146.e1–7.
2. Biesterfeld S., Farokhzad F., Klüppel D., Schneider S., Hufnagl P. Improvement of breast cancer prognostication using cell kinetic-based silver-stainable nucleolar organizer region quantification of the MIB-1 positive tumor cell compartment. Virchows Arch. 2001 438 (5):478–84.
3. Bigras G., Marcelpoil R., Brambilla E., Brugal G. Interest of targeting AgNORs measurement in cycling cells: in vivo cell kinetic evaluation of non-small cell lung cancer. Anal Cell Pathol. 1996 11 (3):183–98.
4. Canet V., Montmasson M. P., Usson Y., Giroud F., Brugal G. Correlation between silver-stained nucleolar organizer region area and cell cycle time. Cytometry. 2001 43 (2):110–6.
5. Kidogawa H., Nanashima A., Yano H., Matsumoto M., Yasutake T., Nagayasu T. Clinical significance of double staining of MIB-1 and AgNORs in primary breast carcinoma. Anticancer Res. 2005 25 (6B):3957–62.
6. Lorenzato M., Abboud P., Lechki C., Browarnyj F., O'Donohue M.F., Ploton D., Adnet J. J. Proliferation assessment in breast cancer: a double-staining technique for AgNOR quantification in MIB-1 positive cells especially adapted for image cytometry. Micron. 2000 31 (2):151–9.
7. Munakata S., Hendricks J. B. A multilabeling technique for simultaneous demonstration and quantitation of Ki-67 and nucleolar organizer regions (AgNORs) in paraffin-embedded tissue. J Histochem Cytochem. 1994 42 (6):789–3.
8. Ogura S., Abe S., Sukoh N., Kunikane H., Nakajima I., Inoue K., Kawakami Y. Correlation between nucleolar organizer regions visualized by silver staining and the growth rate of lung adenocarcinoma. Cancer. 1992 70 (1):63–8.
9. Pich A., Chiusa L., Margaria E. Prognostic relevance of AgNORs in tumor pathology. Micron. 2000 31 (2):133–41.
10. Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. J Cell Physiol. 2000 182 (3):311–22.
11. Sirri V, Roussel P, Hernandez-Verdun D. The AgNOR proteins: qualitative and quantitative changes during the cell cycle. Micron. 2000 31 (2):121–6.
12. Sobin L., Gospodarowicz M., Wittekind C. (Eds.): TNM classification of malignant tumours. 7th edition. Oxford, Wiley-Blackwell, 2009. P. 138–46.
13. Tomobe M., Shimazui T., Uchida K., Hinotsu S., Akaza H. Argyrophilic nucleolar organizer region in proliferating cell has a predictive value for local recurrence in superficial bladder tumor. J Urol. 1999 162 (1):63–8.
14. Trere D. AgNOR staining and quantification. Micron. 2000 31 (2):127–31.
15. Yamaguchi S. Relationship between the Responses to Simultaneous Double Staining for Ki-67 and AgNOR and the Clinicopathological Features of Non-Small Cell Pulmonary Carcinoma. Acta Med Nagasaki 1994 39 (4): 147–52.

Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой кожи

НОВИК А. В., КОМАРОВ Ю. И., ПРОЦЕНКО С. А., СЕМЕНОВА А. И., БАЛДУЕВА И. А., ДУБИНИНА Э. В., ПИПИА Н. П., АХАЕВА З. Ю.

Введение: Применение ипилимумаба (ИПИ) для лечения больных диссеминированной меланомой кожи, впервые продемонстрировавшее увеличение выживаемости, явилось важным событием в иммунотерапии злокачественных опухолей. Мы представляем результаты лечения больных в рамках программы расширенного доступа к препарату (CA184-EAP).
Материалы и методы: В ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России в программу с сентября 2012 г. по август 2014 г. включен 71 больной диссеминированной меланомой, с признаками прогрессирования опухолевого процесса, получивших ранее от 1 до 6 линий лекарственной терапии. Средний возраст составил 51 год (21–76 лет). У 39 (60%) больных установлена IV стадия M1c, 25% пациентов имели метастатическое поражение головного мозга, 28% – метастазы в печени, 19% – метастазы в костях. Все больные получали ИПИ в дозе 3 мг/кг 1 раз в 3 недели, всего 4 введения.
Результаты: У 71 больного проведено 229 введений ИПИ (в среднем-3,2). Тридцать девять больных (59%) получили 4 введений, 21 (35%) – 1–2 введения. Большинство пациентов имело хотя бы одно нежелательное явление (НЯ), связанное с лечением. У 15 больных (21%) нежелательных явлений не наблюдалось.
Трое больных умерло от нежелательных явлений, возможно связанных с проводимой терапией: 1 – от почечной недостаточности, 1 – от тромбоэмболии легочной артерии, 1 – от отека головного мозга на фоне прогрессирования опухолевого процесса.
НЯ 3–4 ст. наблюдались у 10 (14,1%) больных: сыпь 3 ст. – у 3 (4,2%), диарея 3 ст. у 2 (2,8%), слабость 3 ст. у 2 (2,8%), одышка 3 ст. у 1 (1,4%), повышение уровня АЛТ и АСТ 4 ст. у 1 (1,4%), гипокалиемия 3 ст. у 1 (1,5%) больных. Эффективность лечения оценена у 54 больных, полный регресс выявлен у 3 (6%) больных, частичный – у 6 (11%) больных. Объективный ответ на терапию наблюдался у 28% пациентов, стабилизация процесса у 6 (11%). Средняя длительность наблюдения составила 144 дня. Медиана времени до прогрессирования – 81 (95% ДИ 73–105) дней. Медиана общей выживаемости составила 411 дней (95% ДИ – 303–519).
Заключение: Терапия ИПИ удовлетворительно переносится большинством больных и обладает значимой клинической эффективностью в качестве второй и последующих линий лекарственной терапии у пациентов диссеминированной меланомой кожи.

Ключевые слова: ипилимумаб, меланома, эффективность, нежелательные явления

Контактная информация:
Новик Алексей Викторович – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России, anovik@list.ru, +7 (812) 439–95–05
Комаров Юрий Игоревич – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России
Проценко Светлана Анатольевна – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России
Семенова Анна Игоревна – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России
Балдуева Ирина Александровна – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России
Дубинина Эльвира Вячеславовна – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России
Пипиа Нино Петровна – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России
Ахаева Зинаида Юсуповна – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

Novik Aleksei Viktorovich, Komarov Jurii Igorevich, Protsenko Svetlana Anatolevna, Semenova Anna Igorevna, Baldueva Irina Alexandrovna, Dubinina Elvira Vyacheslavovna, Pipia Nino Petrovna, Ahaeva Zinaida Jusupovna

Введение

Ипилимумаб (ИПИ) представляет собой человеческое моноклональное антитело класса иммуноглобулинов G1 (IgG1) к четвертому антигену цитотоксических-лимфоцитов (CTLA4) [2]. Этот препарат является первым зарегистрированным представителем нового класса противоопухолевых средств – блокаторов негативных (тормозных) сигналов в иммунологическом синапсе. Известно, что для активации Т-лимфоцита необходима презентация специфического для него антигена в контексте молекулы главного комплекса гистосовместимости. Результат такого взаимодействия зависит от ко-стимулирующих молекул на поверхности антиген-презентующей клетки и Т-лимфоцита. Одной из таких молекул является CTLA-4. Этот рецептор конкурирует с рецептором CD28 за связывание с антиегном CD80 на поверхности Т-лимфоцита. В результате взаимодействия CD28 и CD80 происходит активация Т-лимфоцита. CTLA-4 имеет более высокую аффинность к CD80. Из связывание приводит к остановке иммунного ответа и гибели лимфоцита. Экспериментальные исследования, которые проводились с 1987 г., показали высокую значимость данного антигена в качестве мишени для иммунотерапии [3]. В резуль-

тате этих исследований были разработаны препараты, блокирующие данный антиген. ИПИ оказался первым препаратом, успешно показавшим возможность увеличения выживаемости больных диссеминированной меланомой с помощью иммунотерапии в исследовании III фазы [2]. В этом исследовании ИПИ вводился в дозе 3 мг/кг либо в монотерапии, либо в сочетании с вакциной gp100 и сравнивался с монотерапией вакциной gp100. Исследование показало снижение риска смерти больных на 32% и увеличение медианы выживаемости с 6,4 до 10,1 мес. На основании этого исследования препарат был зарегистрирован для лечения диссеминированной меланомы. По образцу регистрационного исследования была запущена программа расширенного доступа для получения большей информации о применении препарата в клинической практике. Мы представляем результаты лечения больных в рамках данной программы в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

Материалы и методы

В программу с сентября 2012 г. по август 2014 г. включено 100 больных. 22 пациента не прошли скрининг, 71 больной получил терапию ИПИ, из них 12 человек продолжали лечение на момент анализа.

Основными критериями включения в исследования были:

- морфологически верифицированный диагноз диссеминированной или местно распространенной нерезектабельной меланомы;
- проведение ранее как минимум 1 линии системной терапии;
- допускалось наличие бессимптомных или стабильных на фоне ранее проведенного лечения (преимущественно – стереотаксической лучевой терапии) метастазов в головном мозге;
- общее удовлетворительное состояние больных;
- наличие адекватной функции печени и почек;
- отсутствие аутоиммунных заболеваний.

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Только у 1 больного на момент начала терапии сохранялась IIIc стадия без отдалённых метастазов. Остальные больные получали лечение по поводу IV стадией заболевания. При этом подстадия M1a наблюдалась у 14% больных, M1b – е 16%, M1c – у 66% больных. Как видно из таблицы 1, значительная доля пациентов имели метастазы в печени (28%), головном мозге (24%) и костях (17%). Такая локализация поражений считается неблагоприятной для проведения иммунотерапии.

Все больные получали ранее системную противоопухолевую терапию. Шесть больных, получавших ИПИ в качестве первой линии лекарственного лечения по поводу метастатического процесса, подвергались ранее адъювантной химио-и иммунотерапии.

В рамках программы ИПИ вводился в дозе 3 мг/кг 1 раз в 21 день. Всего каждому пациенту проводилось не более 4 введений препарата – индукционный курс лечения. Лечения продолжали до достижения 4 циклов терапии, появления несомненных признаков прогрессирования процесса (в сочетании с симптоматическим ухудшением состояния больного) или непереносимой токсичности лечения. В случае достижения клинического эффекта (т.е. отсутствия признаков прогрессирования болезни) по окончании терапии (после 12 недель лечения) и развитии прогрессирования процесса впоследствии допускалось повторное включение больного в данную программу (реиндукция эффекта). Из 71 больного реиндукцию получили 4 больных. При наличии признаков прогрессирования процесса по системе RECIST [1] в случае отсутствия при этом клинических признаков ухудшения состояния проводилась повторная оценка эффективности через 1 мес. Новое лечение начиналось только при подтверждении дальнейшего прогрессирования процесса.

Оценка эффективности лечения ИПИ проводилась по системе RECIST 1.1 [1] и irRC [5]. Оценка времени до прогрессирования заболевания (ВДП) проводилась от начала терапии до первых признаков прогрессирования или до смерти больного от основного заболевания. Оценка общей выживаемости (ОВ) проводилась от начала терапии до смерти больного от любой причины. Медиана наблюдения за больными составила 144 дня. При анализе ВДП и ОВ цензурировано 28% и 57% наблюдений, соответственно.

Таблица 1. **Характеристика больных, включенных в исследование по программе расширенного доступа 184-EAP в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова**

Характеристика	Абс. число	%
Всего больных	71	100
Пол:		
Мужской	44	61
Женский	27	39
Средний возраст диапазон	52 года 28–76 лет	
Линия лечения:		
1	6	9
2	41	59
3	11	15
4	7	10
5	2	3
6	3	4
Локализация метастазов:		
Лимфатические узлы	40	57
Кожа и мягкие ткани	37	52
Легкие	38	53
Печень	20	28
Кости	12	17
Головной мозг	17	24
Селезенка	6	9
Надпочечники	7	10
Прочие	4	5

Результаты

У 71 больного проведено 229 введений препарата (в среднем-3,2). Тридцать девять больных (59%) получили 4 введения препарата, 12 (6%) – 3 введения, 21 (35%) – 1–2 введения. Среди последних пациентов 12 продолжают терапию в настоящий момент.

Большинство пациентов имело хотя бы одно нежелательное явление (НЯ), связанное с лечением. У 15 больных (21,1%) нежелательных явлений не наблюдалось. 107 введений препарата (46,7%) прошли без нежелательных явлений.

НЯ на фоне терапии ИПИ, связь которых с лечением была возможна, представлены в таблице 2.

Трое больных умерло от НЯ, возможно связанных с проводимой терапией: 1 – от почечной недостаточности, 1 – от тромбоэмболии легочной артерии, 1 – от отека головного мозга на фоне прогрессирования процесса. Влияние терапии ИПИ на танатогенез у этих больных не может быть полностью исключено.

НЯ 3–4 ст. наблюдались у 10 (14%) больных. Развитие у 1 пациентки повышения уровня трансаминаз (АЛТ и АСТ) 4 ст. потребовало прекращения терапии после 2 циклов лечения. Причиной преждевременного прекращения лечения ИПИ стала также аллергическая реакция 2 ст. у 1 больнй после 2 цикла лечения. Все вышеуказанные осложнения успешно контролировались введением высоких доз глюкокортикоидов в соответствии с рекомендациями по лечению иммуноопосредованных нежелательных явлений [4]. При развитии одышки, слабости, сыпи и диареи 3 ст., очередное введение ИПИ откладывалось до снижения уровня НЯ до 1 ст. с последующим продолжением лечения в прежней дозе.

Объективный ответ на проведенное лечение оценен у 54 больных. У 3 больных зарегистрирован полный регресс заболевания (ПР), у 6 – частичный регресс (ЧР), у 6 – стабилизация процесса (СЗ), у 39 – прогрессирование заболевания (ПЗ). По системе RECIST частота объективного ответа составила 17% (6% – ПР, 11% – ЧР), у 11% наблюдалась СЗ. При оценке эффективности по системе irRC отмечено увеличение количества больных со стабилизацией процесса до 16%.

При оценке выживаемости ВДП по системе RECIST составило 81 день (около 2,9 мес.), 95% доверительный интервал (ДИ) для ВДП был 73–105 дней. При оценке прогрессирования по системе irRC показатель составил 91 день (95% ДИ 66–116 дней). Статистически значимых различий между показателями не выявлено (p=0,342). Медиана общей выживаемости равнялась 411 дням или 13,5 мес. (95% ДИ 303–519 дня). Кривые выживаемости больных представлены на рис. 1

Таблица 2. **Нежелательные явления при терапии ИПИ**

Тип осложнений	Степень	Количество циклов		Количество больных	
		абс.	%	абс.	%
Тромбоэмболия легочной артерии	5	1	0,4	1 (1,4%)	1,4
Почечная недостаточность	5	1	0,4	1	1,4
Отек головного мозга	5	1	0,4	1	1,4
Повышение трансаминаз	4	1	0,4	1	1,4
Слабость	3	2	0,8	2	2,8
Сыпь	3	4	1,6	3	4,2
Одышка	3	1	0,4	1	1,4
Диарея	3	2	0,8	2	2,8
Общие симптомы	1	9	3,9%	6	8,5%
	2	10	4,4%	5	7,0%
Кожные реакции	1	16	7,0%	12	16,9%
	2	6	2,6%	3	4,2%
Желудочно-кишечные осложнения	1	12	5,2%	10	14,1%
	2	9	3,9%	8	11,3%
Болевой синдром	1	2	0,9%	2	2,8%
	2	1	0,4%	1	1,4%
Аллергическая реакция	1	0	0,0%	0	0,0%
	2	2	0,9%	1	1,4%
Прочие	1	45	19,7%	21	29,6%
	2	7	3,1%	6	8,5%
Без осложнений		107	46,7%	15	21,1%

Таблица 3. **Сравнительная оценка нежелательных явлений на фоне терапии ИПИ**

Нежелательное явление	Hodi F.S et al, 2011 [2]				Tarhini A. [4]				НИИ онкологии им. Н. Н. Перова			
	N=131				N=1498				N=71			
	1–2 ст.,		3–4 ст.,		1–2 ст.,		3–4 ст.,		1–2 ст.,		3–4 ст.,	
Слабость	46	35,1%	9	6,9%	не сообщено				19	26,8%	2	2,8%
Диарея	24	18,3%	6	4,6%	450	30,0%	104	6,9%	21	29,6%	2	2,8%
Колит	3	2,3%	7	5,3%	46	3,1%	74	4,9%	0	0,0%	0	0,0%
Сыпь	24	18,3%	1	0,8%	461	30,8%	37	2,5%	32	45,1%	3	4,2%
Эндокринные нарушения	7	5,3%	3	2,3%	34	2,3%	34	2,3%	1	1,4%	0	0,0%

При сравнении выживаемости больных в зависимости от эффекта терапии выявлено, что больные с ПР и ЧР жили существенно дольше, чем больные с ПЗ (p=0,045).

Обсуждение

Анализ НЯ в ходе проведения терапии ИПИ проводился как в регистрационном исследовании и в исследовании F. S. Hodi с соавторами [2], где монотерапию ИПи получали 131 больной, так и в исследовании A. Tarhini [4], в котором проведен объединенный анализ данных о нежелательных явлений у 1498 больных, принимавших участие в различных исследованиях II–III фазы. Сравнительные результаты выявления иммуноопосредованных НЯ в этих исследованиях и у больных, получавших ИПИ в нашем центре, представлены в таблице 3.

Как видно из представленных данных спектр нежелательных явлений внашем исследовании был идентичен таковому в проведенных крупных исследованиях II–III фазы.

При оценке частоты объективных ответов в нашем исследовании отмечалось статистически незначимое увеличение количества полных и частичных регрессов и более низкий уровень стабилизации заболевания по сравнению с регистрационным исследованием F. S. Hodi [2]. Интересно отметить, что существенно большее число больных в нашем исследовании имели метастатическое поражение головного мозга, что не отразилось на результатах применения препарата.

Таким образом, терапия ИПИ удовлетворительно переносится большинством больных и обладает значимой клинической эффективностью в качестве второй и последующих линий лекарственной терапии у пациентов диссеминированной меланомой кожи. Результаты применения препарата в рамках программы расширенного доступа соответствуют таковым регистрационного исследования. Необходим поиск маркеров эффективности терапии ИПИ для лучшего отбора больных и повышения эффективности применения данного лечебного подхода.

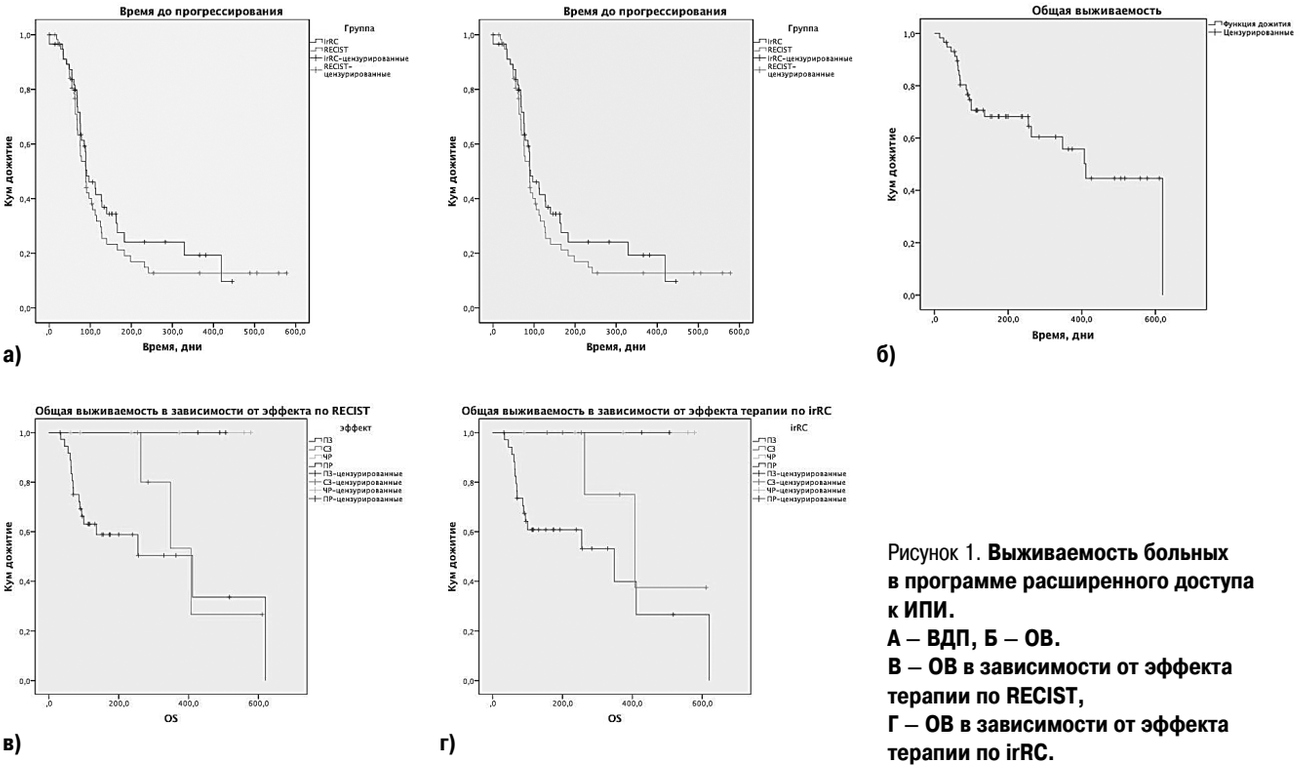


Рисунок 1. **Выживаемость больных в программе расширенного доступа к ИПИ.**
А – ВДП, Б – ОВ.
В – ОВ в зависимости от эффекта терапии по RECIST,
Г – ОВ в зависимости от эффекта терапии по irRC.

Литература:

1. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised recist guideline (version 1.1) //Eur J Cancer.–2009. – V.45-I.2-P.228–247
2. Hodi F. S., O'Day S. J., McDermott D. F., et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma//N Engl J Med.–2010.– V.363-I.8-P.711–723
3. Postow M. A., Harding J. Wolchok J. D. Targeting immune checkpoints: Releasing the restraints on anti-tumor immunity for patients with melanoma//Cancer J.–2012.– V.18-I.2-P.153–159
4. Tarhini A. Immune-mediated adverse events associated with ipilimumab ctla-4 blockade therapy: The underlying mechanisms and clinical management//Scientifica (Cairo).–2013.– V.2013-I.857519
5. Wolchok J. D., Hoos A., O'Day S., et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria//Clin Cancer Res.–2009.– V.15-I.23-P.7412–7420

Мультидисциплинарный подход в лечении больных раком прямой кишки

Правосудов И.В.

Хирургический метод является «золотым стандартом» в лечении больных раком прямой кишки. Целью хирургического лечения является сведение к минимуму частоты местных рецидивов, возникновение которых во многом зависит от качества операций.
Краеугольным камнем в выборе лечебной тактики следует считать отношение опухоли к собственной фасции прямой кишки. Даже применяя современные хирургические методики, большинство опухолей прямой кишки ниже переходной складки брюшины следовало бы лечить используя предоперационную лучевую терапию. Предоперационная лучевая (х/л) терапия позволяет уменьшить частоту местных рецидивов и создать условия для увеличения числа сфинктеросохранающих операций. Степень регресса опухоли после химиолучевой терапии напрямую коррелирует с выживаемостью и частотой местных рецидивов. Регресс опухоли создает предпосылки для избавления больного с опухолью прямой кишки от послеоперационных осложнений и летальности, связанных с выполнением обширных радикальных операций. Использование стандартизированных систем для оценки степени регресса опухоли может предоставить ценную информацию центрам, специализирующимся на лечении больных с данной патологией. МРТ малого таза является весьма эффективным инструментом в первичной оценке степени местнорегионарного распространения рака прямой кишки, включая отношение к мезоректальной фасции. Сложности в прогнозировании полного патологического регресса опухоли с помощью МРТ связаны, прежде всего, с проблемой дифференциальной диагностики между постлучевыми и опухолевыми изменениями кишечной стенки и окружающих тканей.
Мультидисциплинарный подход обеспечивает точность стадирования и способствует выработке оптимальной лечебной тактики у больных раком прямой кишки.

Ключевые слова: рак прямой кишки, МРТ, химиолучевая терапия, полный клинический ответ, мультидисциплинарный подход.

Сведения об авторе:
Правосудов Игорь Витальевич – ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава РФ, Санкт Петербург, pravosudov@rambler.ru, тел.: +7 (921) 957-80-52

Pravosudov Igor

Удельный вес больных раком прямой кишки в России увеличился с 5,4% в 1997 году до 8,6% в 2004 г. [1]. К сожалению, от 10 до 20% вновь выявленных больных уже имеют местнораспространенную стадию заболевания, для которой характерна высокая вероятность развития местного рецидива и высокий риск системного поражения внутренних органов. Основным методом лечения больных раком прямой кишки является хирургический.

Совершенствования хирургии в течение последних 20 лет позволили: снизить послеоперационную летальность с 10% до 2%, уменьшить частоту местных рецидивов с 30–40% до 15% и менее, увеличить число органосохраняющих операций с 20% до 50–60%. Стандартной методикой хирургического лечения Т 2, Т 3 и «резектабельных» Т 4 опухолей является острое выделение прямой кишки вместе с собственной фасцией (mesorectum). Основной задачей операции является достижение периферической границы резекции свободной от опухоли, т.к. именно это ассоциируется с низкой частотой местных рецидивов. Краеугольным камнем в достижении этой цели является отношение опухоли к собственной фасции прямой кишки (mesorectum). Опухоль может быть удалена в пределах здоровых тканей с помощью только хирургического метода, если ее распространение ограничено слоями кишечной стенки. Во всех остальных случаях должны применяться комбинированные методы лечения, включающие в себя лучевую и химиолучевую терапии.

В настоящее время применение комбинированного подхода в лечении местнораспространенного рака прямой кишки позволяет значительно улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения [2, 3]. Целью предоперационной химиолучевой терапии местнораспространенного рака прямой кишки является снижение вероятности развития рецидива в малом тазу за счет максимального уменьшения размеров первичной опухоли и понижения стадии опухолевого процесса [4, 5].

Реакция опухоли на химиолучевое воздействие может варьировать от абсолютной резистентности до полного патологического регресса (pCR), частота которого, по данным различных авторов, составляет от 3 до 54% [6,7,8]. Решение вопроса о преимуществах применения химиолучевого компонента в неоадъювантном режиме стало возможным, в том числе, и за счет более точного стадирования заболевания. Работами известного английского патолога P. Quirke [9] показано, что именно отношение опухоли к собственной фасции прямой кишки определяет частоту развития местного рецидива. Критическим расстоянием между опухолью и собственной фасцией считается расстояние меньшее или равное 1 мм. Патологическая оценка операционного препарата долж-

на включать в себя оценку границ резекции. Для этого используется классификация, оценивающая как наличие или отсутствие резидуальной опухоли (R), так и состояние циркулярной линии резекции (CRM):

- R0: все края резекции гистологически свободны от опухоли;
- R1: гистологические при-знаки опухоли в краях резекции;
- CRM отрицательная: минимальное расстояние между опухолью и циркулярной границей резекции > 1 мм;
- CRM положительная: опухоль врастает или расположена на расстоянии < 1 мм от CRM.
- P. Quirke [10] предложил интегрировать классификацию резидуальной опухоли (R) с состоянием циркулярной границы резекции (CRM):
- R0 > 1 мм: нет резидуальной опухоли и минимальное расстояние между опухолью и CRM > 1 мм;
- R0 ≤ 1 мм: нет резидуальной опухоли, но минимальное расстояние между опухолью и CRM ≤ 1 мм;
- R1: микроскопически резидуальная опухоль (когда опухоль обнаружена непосредственно у края резекции).

Стадирование заболевания до начала химиолучевой терапии основывается на применении пальцевого, эндоскопических и радиологических методов исследования. Для оценки степени регресса опухоли после проведенной терапии производится повторное исследование непосредственно перед хирургическим вмешательством. Об эффективности проведенного лечения можно говорить в случае уменьшения глубины инвазии кишечной стенки и/или исчезновения признаков метастатического поражения лимфатических узлов. По мнению ряда авторов [11,12] снижение стадии заболевания до полного патологического регресса является хорошим прогностическим фактором. В отношении больных, у которых удалось достичь полного клинического регресса, возникает ряд вопросов, первый из которых – может ли меняться тактика дальнейшего лечения, включающая сроки и объем хирургического вмешательства, и второй – насколько необходима операция пациентам, у которых нет жизнеспособных опухолевых клеток при полном патологическом ответе. С этой точки зрения важность оценки степени регресса опухоли не может быть переоценена [13].

Развитие современных радиологических методов позволило выдвинуть магнитнорезонансную томографию (МРТ), как наиболее информативный метод оценки внекишечного распространения опухоли и наличия пораженных лимфатических узлов. Это стало возможным за счет высокой разрешающей способности МРТ, позволяющей дифференцировать мягкие ткани, жировую клетчатку и костные структуры. Обладая высоким мягкотканным контрастом, МРТ дает возможность визуализировать внутристеночное и внекишечное распространение опухоли, ее распространение в мезоректальную клетчатку и вовлечение в опухолевый процесс собственной фасции прямой кишки, а также органов малого таза, костных и мышечных структур, измененные лимфатические узлы, расположенные как в параректальной клетчатке, так и экстрафасциально. Все это позволяет, используя МРТ, более точно оценивать степень местно-регионарного распространения опухолевого процесса и планировать режим неоадъювантного лечения и объем хирургического вмешательства.

По данным различных исследований точность МРТ в стадировании опухолей, не подвергавшихся облучению, составляет от 70 до 85% в зависимости от различий в технических характеристиках аппаратуры и методиках выполнения исследования. МРТ имеет сравнимую чувствительность и специфичность с эндоректальной ультрасонографией при оценке глубины инвазии опухолью слоев кишечной стенки (T) и значительно более высокую точность в определении метастатических лимфатических узлов (N), так как обладает рядом преимуществ по нескольким параметрам, включающим состояние циркулярной границы резекции и оценку инвазии сфинктера [14,15].

К центрам, использующим магнитно-резонансную томографию (МРТ) в отборе пациентов для комбинированного лечения рака прямой кишки, должны быть предъявлены следующие требования:

- Достаточный опыт в проведении МРТ и интерпретации ее данных;
- Возможности проведения высо-кокачественной лучевой терапии и ТМЕ хирургии;
- Регулярная оценка качества МРТ, хирургии и патоморфологических заключений.

Оценка качества операции осуществляется по следующим показателям:

Mesorectal plane (Complete): intact mesorectum with only minor irregularities of smooth mesorectal surface. No defect is deeper than 5mm. Интактная поверхность собственной фасции с дефектами ≤5мм;

Intramesorectal plane (Nearly complete): at no site is the muscularis propria visible with the exception of the insertion of the levator muscles. Дефекты допускаются, но мышечный слой не визуализируется;

Muscularis propria plane (Incomplete): litle bulk to mesorectum with defects down onto muscularis propria and/or very irregular circumferential resection margin. Поверхность собственной фасции с дефектами вплоть до мышечного слоя и/или очень неправильная циркулярная граница резекции.

Оценка степени регресса опухоли после химиолучевой терапии определяется следующими параметрами RECIST [16]:

- Complete Response (CR): Исчезновение всех измеряемых очагов;
- Partial Response (PR): Уменьшение измеряемых очагов на 30% и более;
- Stable Disease (SD): Уменьшение измеряемых очагов менее, чем на 30% или увеличение их менее, чем на 20%;
- Progressive Disease (PD): Увеличение опухолевых очагов на 20% и более.

В последние годы МРТ стала золотым стандартом в оценке местнорегионарного распространения рака прямой кишки. Это имеет важное практическое значение в выборе тактики лечения больных раком прямой кишки вообще и варианта проведения лучевой терапии в частности. Наиболее актуальным является решение вопроса о взаимоотношении края опухоли и собственной фасции прямой кишки, так как это позволяет выделить больных,

у которых риск развития местного рецидива наиболее высок [17]. Наибольший интерес представляет группа пациентов, у которых по данным различных обследований, выполненных после завершения химиолучевой терапии, удалось достичь полного клинического регресса [18]. По нашим данным полный клинический регресс отмечен в 16,5% случаев, а при патоморфологическом исследовании удаленного препарата опухолевых клеток не было обнаружено в 23% [19]. Все эти наблюдения отнесены к полному патологическому регрессу опухоли. Именно этот факт, по данным многих исследований, и определяет лучший результат комбинированного лечения у больных раком прямой кишки [11,20,21]. В настоящее время хорошо известно, что определение характера регресса опухоли после химиолучевой терапии затруднительно и неточно, поэтому многие авторы предпочитают оценивать частоту полного клинического регресса опухоли [22,23,24]. По нашим данным, чувствительность МРТ в прогнозировании полного патологического регресса опухоли равна 28,9%, а специфичность – 96%. Для оценки состояния лимфатических узлов чувствительность равна 70,4%, а специфичность – 77,3%. При этом важно отметить, что позитивное предсказуемое значение в отношении первичной опухоли равняется 66,7%, а в отношении поражения лимфатических узлов – 70,4%.Несоответствие в клинической и патологической оценках степени регресса опухоли связано прежде всего с трудностями в дифференцировке постлучевых изменений в пределах кишечной стенки. Частота погрешностей в оценке состояния лимфатических узлов несколько меньше, что связано, вероятнее всего, с более доступным для МРТ измерительным параметром оценки состояния лимфатического узла. Наши данные согласуются с результатами исследований M. H. Fuchsjager с соавт. [20] и K. T. Hoffmann с соавт. [25], которые сообщают об аналогичной оценке степени инвазии кишечной стенки и определении наличия метастазов в лимфатических узлах. Подобное несоответствие результатов дооперационного стадирования и данных патоморфологического заключения связано, по мнению многих исследователей, с ограниченными возможностями МРТ дифференцировать жизнеспособную опухоль, фиброзно-некротические изменения и постлучевую воспалительную реакцию опухоли. Именно такие изменения в опухоли, обусловленные химиолучевой терапией, чаще всего и приводят к неточным заключениям, особенно часто наблюдаемым при Т 0-Т 2 степени инвазии [26].

Заключение.

Хирургический метод является «золотым стандартом» в лечении больных раком прямой кишки.

Целью хирургического лечения является сведение к минимуму частоты местных рецидивов, возникновение которых во многом зависит от качества операций. Краеугольным камнем в выборе лечебной тактики следует считать отношение опухоли к собственной фасции прямой кишки.

Даже применяя современные хирургические методики, большинство опухолей прямой кишки ниже переходной складки брюшины следовало бы лечить используя предоперационную лучевую терапию. Предоперационная лучевая (х/л) терапия позволяет уменьшить частоту местных рецидивов и создать условия для увеличения числа сфинктеросохранающих операций. Степень регресса опухоли после химиолучевой терапии напрямую коррелирует с выживаемостью и частотой местных рецидивов. Регресс опухоли создает предпосылки для избавления больного с опухолью прямой кишки от послеоперационных осложнений и летальности, связанных с выполнением обширных радикальных операций. Использование стандартизированных систем для оценки степени регресса опухоли может предоставить ценную информацию центрам, специлизирующимся на лечении больных с данной патологией. МРТ малого таза является весьма эффективным инструментом в первичной оценке степени местнорегионарного распространения рака прямой кишки, включая отношение к мезоректальной фасции. Сложности в прогнозировании полного патологического регресса опухоли с помощью МРТ связаны, прежде всего, с проблемой дифференциальной диагностики между постлучевыми и опухолевыми изменениями кишечной стенки и окружающих тканей. Мультидисциплинарный подход обеспечивает точность стадирования и способствует выработке оптимальной лечебной тактики у больных раком прямой кишки.

Литература:

1. Злокачественные новообразования в России в 2004 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского.– М.: Антиф, 2005.– 258 с.
2. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 2004; 351 (17): 1731–1740.
3. Vauthey J.N., Marsh R.W., Zlotecki R.A. et al. Recent advances in the treatment and outcome of locally advanced rectal cancer. Ann Surg 1999; 229 (5): 745–754.
4. Kapiteijn E., Marijnen C.A.M., Nastegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectabl rectal cancer. N Engl Med 2001; 345: 638–646.
5. Perez R.O., Habr-Gama A., Proscurshim I. et al. Local excision for ypT2 rectal cancer-much ado something. J Gastrointest Surg 2007; 11: 1431–1440.
6. Chan A.K., Wong A., Jenken D., et al. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61: 665–677.
7. Kim D.W., Kim D.Y., Kim T.H., et al. Is T classification still correlated with lymph node status after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer? Cancer 2006; 106: 1694–1700.
8. Stipa F., Chessin D.B., Shia J., et al. A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined-modality therapy results in improved oncological outcome compared with those who achieve no downstaging on the basis of preoperative endorectal ultrasonography. Ann Surg Oncol 2006; 13: 1047–1053.
9. Quirke P., Dixon M.F. The prediction of local recurrence in rectal adenocarcinoma by histopathological examination. Int J Colorectal Dis 1988; 3 (2): 127–131.
10. Wittekind Ch., Compton C., Quirke P. et al. A uniform residual tumour classification. Integration of the R classification and the circumferential margin status. Cancer 2009; 115: 3483–3488.
11. Capirci C., Valentini V., Cionini L. et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72 (1): 99–107.
12. Rodel C., Martus P., Papadoupolos T. et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative radiotherapy for rectal cancer. J Clin Oncol 2005; 23 (34): 8688–8696.
13. Chen C.C., Lee R.C., Lin J.K. et al. How accurate is magnetic resonance imaging in restaging rectal cancer in patients receiving preoperative combined chemoradiotherapy? Dis colon rectum 2005; 48 (4): 722–728.
14. MERCURY study group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. B.M.J. 2006; 333 (7572): 779–784.
15. Smith N.J., Barbahano Y., Norman A.R. et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. Br. J. Surg. 2007; 95 (2): 229–236.
16. Eisenhauer E.A. et al. New response evalution criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur. J. Cancer 2009; 45 (2): 228–47.
17. Blomqvist L., Machado M., Rubio C. et al. Rectal tumour staging: MR imaging using pelvic phased-array and endorectal coils-vs endoscopic ultrasonography // Eur. Radiol.– 2000.– Vol. 10, № 4.– P. 653–660.
18. Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin W. et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. Ann.Surg. 2004; 240: 711–717.
19. Правосудов И.В., Алиев И.И., Шулепов А.В. с соавт. Мультидисциплинарный подход к лечению больных раком прямой кишки: оценка клинического и патологического ответа у больных, получавших предоперационную химиолучевую терапию. Онкологическая колопроктология 2012; № 1: 7–11.
20. Fuchsjager M.H., Maier A.G., Schima W. et al. Comparison of transrectal sonography and double – contrast MR imaging when staging rectal cancer. Am. J. Roentgenol. 2003; 181 (2): 421–427.
21. Theodoropoulos G., Wise W.E., Padmanabhan A. et. al. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer results in decreased recurrence and improved disease-free survival. Dis. Colon Rectum 2002; 45: 895–903.
22. Garcia-Aguilar J. Hernandez de Anda E., Sirivongs P. et al. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. Dis. Colon Rectum 2003; 46: 298–304.
23. Crane C.H. Skibber J.M. Birnbaum E.H., et al. The addition of continuous infusion 5-FU to preoperative radiation therapy increases tumour response, leading to increased sphincter preservation in locally advanced low rectal cancer. Int.J.Radiat. Oncology Biol. Phys. 2003; 57: 84–9.
24. Guillem J.G. Chessin D.B. Shia J. et al. Clinical examination following preoperative chemoradiation for rectal cancer is not a reliable surrogate endpoint. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 3475–9.
25. Hoffmann K.T., Rau B., Wust P. et al. Restaging of locally advanced carcinoma of the rectum with MR imaging after preoperative radio-chemotherapy plus regional hyperthermia. Strahlenther Oncol. 2002; 178 (7): 386–392.
26. Maier A.G., Barton P.P., Neuhold N.R. et al. Peritumoral tissue reaction at transrectal US as a possible cause of overstaging in rectal cancer: histopathologic correlation. Radiology 1997; 203 (3): 785–789.

Адъювантная лучевая терапия рака эндометрия низкого и умеренного риска: аргументы ЗА

ШАРАБУРА Т. М., ЖАРОВ А. В., ВАЖЕНИН А. В., ВАСИЛЬЕВА Т. А.

ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», Челябинск
ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», Челябинск

Большинство больных раком эндометрия (РЭ) имеют I стадию заболевания, основным методом лечения которой является тотальная гистерэктомия с двухсторонней сальпингоовариоэктомией с или без тазовой лимфаденэктомии. Отношение к адъювантной лучевой терапии при раннем раке эндометрия неоднозначно и определяется риском рецидива. В соответствие с глубиной инвазии миометрия, гистологическим типом и степенью дифференцировки РЭ I ст классифицируется на низкий, промежуточный и высокий риск поражения лимфатических узлов и отдаленного метастазирования. В рандомизированных исследованиях доказано достоверное улучшение локального контроля после облучения малого таза и/ или внутриполостного облучения влагалища без улучшения общей выживаемости среди пациенток высокого и промежуточного риска. При этом больше всего разногласий связано с назначением адъювантной лучевой терапии при РЭ промежуточного риска в связи с неоднородностью данной группы, что потребовало выделение подгруппы высокого промежуточного риска с учетом дополнительных факторов: лимфоваскулярная инвазия и возраст. В подгруппе высокого промежуточного риска локо-регионарный эффект адъювантной лучевой терапии оказался более значимым. С учетом неоднородности пациенток ранним РЭ, сложностью оценки прогноза в случае невыполнения регионарной лимфаденэктомии и риска поздних лучевых осложнений предпринимаются попытки оптимизировать показания, объем и способ адъювантной лучевой терапии в соответствие с факторами риска.

Ключевые слова: рак эндометрия, высокий промежуточный риск, дистанционное облучение малого таза, внутриполостное облучение влагалища.

Контактная информация:
Шарабура Татьяна Михайловна – к.м.н., зав. отд. радиотерапии ГБУЗ «ЧОКОД» Тел: 89049777313. E-mail: tatyana1612@yandex.ru
Жаров Александр Владимирович – д.м.н, профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «ЮУГМУ» Тел: +73512327877
E-mail: zharov1966@yandex.ru
Важенин Андрей Владимирович – член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «ЧОКОД»,
зав. кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «ЮУГМУ» Тел: +73512327877. E-mail: roc_chel@mail.ru
Васильева Тамара Александровна – зав. отд. радиотерапии ГБУЗ «ЧОКОД» Тел: 89048064458

Tatiana Sharabura, Aleksandr Zharov, Andrej Vazhenin, Tamara Vasiljeva

Проблема адъювантной лучевой терапии рака эндометрия не теряет своей актуальности несмотря на обилие завершенных рандомизированных исследований. Это объясняется слабостью доказательной базы, что, в свою очередь, обусловлено гетерогенностью больных, низкой частотой рецидивирования раннего рака эндометрия (РЭ), преобладанием среди заболевших старшей возрастной группы и причин смерти, не связанных с РЭ [3].

В России в 2013г было диагностировано 20663 новых случаев РЭ, 60% заболевших имели I стадию заболевания [1]. Основным методом лечения раннего РЭ традиционно является тотальная гистерэктомия с двухсторонней сальпингоовариоэктомией. Тазовая лимфаденэктомия (ЛАЭ) позволяет оценить состояние регионарных лимфатических узлов (ЛУ) и завершить, так называемое, хирургическое стадирование. Вместе с тем, отношение к лимфаденэктомии при I стадии РЭ неоднозначно, так как нет убедительных данных влияния ЛАЭ на выживаемость при высоком риске осложнений [2]. С учетом последнего обстоятельства значительной части больных РЭ I ст ЛАЭ не выполняется. Между тем, риск метастатического поражения ЛУ малого таза и, соответственно, риск рецидива определяет показания для адъювантной лучевой терапии, включающей дистанционное облучение малого таза (ДОМТ), внутриполостное облучение влагалища (ВОВ) или сочетание этих методов. В отсутствие тазовой ЛАЭ оценить риск поражения регионарных ЛУ позволяют такие факторы, как глубина инвазии миометрия и степень дифференцировки опухоли (Grade), гистологический тип и наличие лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ) [3]. В соответствие с факторами риска и на основании проспективных и ретроспективных данных РЭ I ст классифицируется на низкий, промежуточный и высокий риск поражения лимфатических узлов (ЛУ) и отдаленного метастазирования.

В группу низкого риска входят пациентки с IA стадией по классификации International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2009 эндометриоидного рака Grade 1 или 2. К группе высокого риска отнесена пациентки с IB стадией эндометриоидного рака Grade 3 и все случаи неэндометриоидного РЭ.

Больше всего разногласий связано с определением критериев промежуточного риска. Пациентки РЭ IA ст Grade 3 и IB ст Grade 1 или 2 были отнесены к группе промежуточного риска. Вместе с тем, данная группа оказалась

Таблица 1. **Критерии высокого промежуточного риска**

Возраст	Факторы риска: Grade 2 или 3, ЛВИ, инвазия более 50% эндометрия
⩾ 70 лет	+ 1 фактор риска
⩾ 50 лет	+ 2 фактора риска
⩾ 18 лет	+ 3 фактора риска

весьма неоднородной в зависимости от дополнительных факторов риска, что потребовало выделение подгруппы высокого промежуточного риска (ВПР). Критерии ВПР определены Keys H et al в рандомизированном исследовании Gynecologic Oncology Group (GOG) –99 [4] (табл. 1).

Не вызывает сомнение необходимость облучения малого таза при высоком риске поражения тазовых лимфатических узлов. Ценные сведения о риске метастазирования в регионарные ЛУ в зависимости от различных факторов были представлены Creasman W et al в исследовании GOG 33 по результатам хирургического стадирования у 621 пациентки РЭ [5]. Риск поражения тазовых лимфатических узлов значительно возрастает при сочетании таких признаков, как глубокая инвазия миометрия и низкая степень дифференцировки, а так же при наличии ЛВИ [5]. Если у пациенток РЭ IA ст без инвазии или поверхностной инвазией Grade 1 или 2 риск регионарных метастазов низкий и стандартная операция без ДОМТ обеспечивает хороший прогноз, то у пациенток промежуточного и высокого риска проблема адъювантой лучевой терапии (АЛТ) весьма актуальна.

Роль ДОМТ была изучена в нескольких рандомизированных исследованиях. Результаты одного из первых, Норвежского исследования были опубликованы в 1980 г. Авторы включили в свое исследование 540 больных РЭ I ст. Всем выполнялась тотальная гистерэктомия с двухсторонней сальпингоовариоэктомией и вагинальной брахитерпией в режиме LDR до дозы 60Гр на слизистую влагалища с рандомизацией на получивших дополнительно на ЛУ малого таза 40Гр и не получивших такого облучения. Не получено достоверных различий в 5-летней общей выживаемости (89% против 91%) в исследуемых группах. При этом у пациенток с инвазией миометрия менее 50% и Grade1 и 2 частота локо-регионарных рецидивов (вагинальных и тазовых) была низкой и составила всего 2,3% и 4,0% в группах с ДОМТ и без [6]. Эти данные послужили поводом для отказа от адъювантной ЛТ у пациенток низкого риска, и данная подгруппа не включалась в последующие рандомизированные исследования.

Kong A et al в 2012 г опубликовали мета-анализ 8 рандомизированных исследований (Aalders 1980, ASTEC/EN.5, GOG 99, PORTEC-1, PORTEC-2, Soderini 2003, Sorbe 2009 и Sorbe 2011), из которых 7 оценивали результаты ДОМТ в сравнении с наблюдением или ВОВ (3628 пациенток) и 1 исследование сопоставляло ВОВ и наблюдение (645 пациенток). Авторы подтвердили ставшие уже очевидными результаты. ДОМТ достоверно снижает риск ЛРР в сравнении с наблюдением или одним ВОВ (Отношение рисков [ОР] = 0.36; 95% Доверительный интервал [ДИ] 0.25–0.52; p < 0.001) без улучшения общей выживаемости (ОР = 0.99; 95% ДИ 0.82–1.20; p = 0.95) [7].

В группах риска результат так же был предсказуем. В 5 исследованиях у 2560 женщин с РЭ промежуточного риска не отмечено статистически значимых различий в общей выживаемости (ОР = 1.05; 95% ДИ 0.85–1.31; p = 0.63) или специфической раковой выживаемости (ОР = 1.03; 95% ДИ 0.70–1.51; p = 0.90). В разных исследованиях критерии промежуточного риска отличались, но в мета-анализе к данной группе были отнесены все случаи с инвазией миометрия более 50% или Grade 3 [7].

К группе высокого риска были отнесены все случаи сочетания инвазии миометрия более 50% и Grade 3. В двух исследованиях у 334 пациенток РЭ высокого риска не отмечено статистически значимых различий в ОВ (ОР = 0.91; 95% ДИ 0.60–1.39; p = 0.67) и специфической раковой выживаемости (ОР = 0.84; 95% ДИ 0.51–1.40; p = 0.51) [7].

ДОМТ на основании этих данных не могло быть рекомендовано к рутинному применению у пациенток РЭ I ст независимо от степени риска. Но результаты мета-анализа были подвергнуты критике [8]. Заключение об отсутствии влияния ДОМТ на показатели выживаемости справедливо для всей группы больных РЭ I ст. Между тем, известно, что при наличии неблагоприятных факторов риска эффект от ДОМТ может быть более значим. Данная подгруппа была представлена меньшим количеством больных, кроме того, критерии оценки риска не всегда совпадали. Значительная доля больных имела поверхностную инвазию миометрия, при которой риск рецидива не превышает 5–10% и для этих пациенток даже незначительная токсичность, связанная с ЛТ может перевесить ожидаемый эффект. Если в целом среди пациенток РЭ промежуточного риска ДОМТ снизило частоту 2-летних рецидивов с 12% до 3% (p=0.007), то в подгруппе высокого промежуточного риска выигрыш был наибольшим. 2-летняя частота рецидивов снизилась с 26% до 6%, а 4-летняя выживаемость выросла с 86% до 92%, но различия не достигли достоверного уровня, p=0.557 [4]. Keys H et al считают, что адъювантная ЛТ у больных ранним раком эндометрия промежуточного риска снижает риск рецидива, но должна быть ограничена для подгруппы высокого промежуточного риска [4].

Другая проблема связана с точностью морфологического заключения. Градация РЭ субъективна и требует участия опытных морфологов, что отмечают и сами авторы мета-анализа (Kong A et al, 2012 [7]). Лишь в исследовании GOG-99 препараты были консультированы в центральной лаборатории, и, в этой связи, именно это исследование ближе всего к точной идентификации пациенток высокого промежуточного риска. В Норвежском исследовании ретроспективный анализ в центральной лаборатории привел к увеличению доли больных с Grade1 с заявленных 11% до 48%, а доля больных с минимальной инвазией выросла до 58% [9]. Принимая во внимание неопределенности морфологического диагноза авторы мета-анализа и не пытаются делать заключение в зависимости от принадлежности к группам риска, но, суммируя результаты, утверждают, что ДОМТ не улучшает выживаемость больных РЭ I ст.

Включенные в мета-анализ исследования оказались неоднородны и по признаку выполнения регионарной лимфаденэктомии. В исследовании GOG-99 ЛАЭ была

выполнена всем пациенткам, в исследовании ASTEC/EN.5 ЛАЭ выполнена 50% пациенток, а в исследованиях PORTEC1 и Норвежском не выполнялась вовсе. Тем не менее, результаты применения ДОМТ и связанная с лечением токсичность оказались сопоставимы. В исследовании ASTEC/EN.5 не было различий в результатах ДОМТ в зависимости от выполнения или невыполнения ЛАЭ для общей выживаемости и специфической раковой выживаемости, p = 0.79 и p = 0.22, соответственно [14]. Однако Chan J et al на основании анализа базы данных Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) с 1988 по 2001 среди 39396 женщин с РЭ, из которых в 31% была выполнена ЛАЭ, отметили, что ЛАЭ увеличивает 5-летнюю выживаемость (90% против 85%, p = 0.0001) для РЭ I ст Grade 3 [2].

Анализ базы данных SEER позволил по новому оценить и роль ДОМТ у пациенток ранним РЭ. Из 21249 женщин РЭ I ст 19.2% получили ДОМТ, что позволило достоверно улучшить выживаемость пациенток с инфильтрацией более 50% миометрия [10]. Аналогичные результаты получили Chino J et al у 56360 оперированных пациенток РЭ I ст. При РЭ промежуточного и высокого риска выживаемость была выше после ЛТ (p < 0.001) без различии в зависимости от вида ЛТ. В то же время в отсутствие ЛАЭ выживаемость после ВОВ оказалась ниже в сравнении с ДОМТ (p = 0.01) [11].

Очевидно, что у пациенток РЭ I ст прогноз определяется не только глубиной инвазии миометрия и степенью дифференцировки опухоли, но и другими факторами, что так же определяет выбор адъювантной ЛТ. В исследовании PORTEC-1 многофакторный анализ подтвердил прогностическое значение следующих факторов: Grade 3 для ЛРР (ОР 3.4, p=0.0003) и для риска смерти от РЭ (ОР 7.3, p < 0.0001), возраста > 60 лет для ЛРР (ОР 3.9, p = 0.002) и для риска смерти от РЭ (2.7, p=0.01) и глубины инвазии > 50% миометрия для ЛРР (ОР 1.9, p = 0.03) и для риска смерти от РЭ (ОР 1.9, p = 0.02). Для пациенток с данными факторами риска, составляющих подгруппу ВПР, частота 5-летних ЛРР без адъювантной терапии достигает 20%, что определяет необходимость ДОМТ [3].

Лимфоваскулярная инвазия один из наиболее важных предикторов метастатического поражения ЛУ и рецидива при раннем РЭ, что подтвердили Bendifallah S et al на основании анализа результатов лечения 496 пациенток ранним РЭ. Рецидивы встречались в целом в 16,1% [12]. Частота рецидивов с учетом ЛВИ составила: 8.2% (8 из 98), 23.1% (15 из 65), 25.9% (15 из 58), и 45.1% (28 из 62) для подгрупп промежуточного риска без ЛВИ, промежуточного риска с ЛВИ, высокого риска без ЛВИ и высокого риска с ЛВИ, соответственно (p<0.001). При РЭ низкого риска статус ЛВИ не был значим, так как только в 7% был положителен (14 из 213) [12].

В норвежском исследовании ЛВИ была идентифицирована у 151 пациентки и оказалась положительной в 19,9%. Локальные рецидивы среди этих пациенток выявлены в 21% в группе наблюдения и ни у одной пациентки, получившей ДОМТ. Авторы пришли к выводу о необходимости ДОМТ при высоком риске (инвазия более 50% + Grade 3) и у всех пациенток с ЛВИ [6]. Эти данные свидетельствуют о необходимости учета всех факторов риска у пациенток РЭ I ст при планировании адъювантной ЛТ.

Вышесказанное определило значимые аргументы «за» проведение адъювантной ЛТ при РЭ I ст:

1. Риск метастатического поражения ЛУ малого таза при РЭ IB ст и Grade 1–2 достигает 11–19%, при ЛВИ – 27%, а при расположении опухоли в области перешейка – 16% [5].

2. У пациенток РЭ I ст, оперированных без ЛАЭ и имеющих факторы риска метастатического поражения регионарных ЛУ и рецидива, лучевая терапия является основным вариантом адъювантной терапии.

3. АЛТ достоверно снижает риск ЛРР при РЭ промежуточного и высокого риска [7].

4. Локо-регионарный эффект АЛТ наиболее значим при РЭ высокого промежуточного риска [4].

5. АЛТ достоверно улучшает выживаемость пациенток РЭ промежуточного и высокого риска по результатам ретроспективного анализа базы данных SEER [10, 11].

6. Современные технологии ЛТ снижают риск поздних лучевых осложнений [13].

Важной проблемой АЛТ является выбор оптимального объема облучения и способа подведения дозы. Вопрос правомерен в связи с тем обстоятельством, что большая часть рецидивов локализуется в области свода влагалища. В исследовании PORTEC-1 в группе наблюдения из 50 случаев ЛРР 37 (74%) локализовалась во влагалище. Среди получивших ДОМТ рецидив во влагалище был в 8 из 15 случаев ЛРР [3]. В исследовании ASTEC/EN.5 изолированные вагинальные рецидивы были в 17 из 29 случаев ЛРР в группе наблюдения и в 7 из 13 случаев ЛРР в группе ДОМТ [14]. Преобладание вагинальных рецидивов послужило поводом для проведения рандомизированных исследований для сравнения эффективности ДОМТ и ВОВ.

Sorbe B et al, 2009 еще раз показали, что у пациенток РЭ I ст низкого риска частота ЛРР низкая и в группе

Таблица 2. **Результаты рандомизированных исследований с внутриполостным облучением влагалища**

Исследование / Автор	PORTEC-2 [15]	Sorbe B et al, 2009 [17]	Sorbe B et al, 2012 [18]
Количество пациенток	427	645	527
Критерии включения	I–IIАст (ВПР)	IA IBст, Grade 1–2	Iст Промежуточный риск
ЛТ: основная группа / контрольная группа	ВОВ / ДОМТ	ВОВ / наблюдение	ДОМТ + ВОВ / ВОВ
ЛРР: основная группа / контрольная группа	5.1 / 2.1% p=0.17	2.6%	1.5% / 5% p=0.013
Вагинальные рецидивы: основная группа / контрольная группа	1.8% / 1.6% p=0.74	1.2% / 3.1% p=0.114	-
Отдаленные метастазы: основная группа / контрольная группа	8.3% / 5.7% p=0.46	1.4%	-
Лучевые реакции 1–2 ст: основная группа / контрольная группа	12.6% / 53.8%	2.8% / 0.6%	-
5-летняя ОВ: основная группа /контрольная группа	84.8% / 79.6% p=0.57	-	89% / 90% p = 0.548

наблюдения и среди получивших ВОВ [17]. У пациенток РЭ промежуточного риска ВОВ оказалась сопоставимой с ДОМТ в предупреждении вагинальных рецидивов и по показателям ОВ при меньшей токсичности [15, 16] и, в этой связи, может считаться методом выбора адъювантной лучевой терапии (табл. 2).

Сочетание ДОМТ и ВОВ у пациенток с I ст РЭ не привело к улучшению выживаемости в сравнении с ВОВ при более высокой токсичности [18, 19]. Onsrud M et al при медиане наблюдения 20.5 лет отметили, что у женщин моложе 60 лет ДОМТ увеличивало риск смерти (ОР = 1.36; 95% ДИ 1.06–1.76), что связано с повышенным риском вторых опухолей (ОР = 2.02; 95% ДИ 1.30–3.15) [19].

Таким образом, определяя место адъювантной ЛТ при РЭ I ст низкого и умеренного риска необходимо отметить:

1. Пациентки РЭ IA ст Grade 1 или 2 и без ЛВИ не нуждаются в адъювантной лучевой терапии.
2. Пациенткам с РЭ I ст промежуточного или высокого промежуточного риска необходима адъювантная ЛТ.
3. Внутриполостное облучение влагалища является методом выбора у пациенток с полным хирургическим стадированием при наличии РЭ IA ст и дополнительных факторах риска (ЛВИ, возраст более 60 лет) и IB ст.
4. Внутриполостное облучение влагалища является методом выбора у пациенток оперированных без ЛАЭ при наличии РЭ I ст промежуточного риска и без ЛВИ.
5. ДОМТ является методом выбора у пациенток оперированных без ЛАЭ при наличии РЭ I ст высокого промежуточного риска или при наличии ЛВИ.
6. После ДОМТ внутриполостное облучение влагалища необходимо лишь при высоком риске рецидива (переход на внутренний маточный зев, поражение желез канала шейки матки).

Литература:

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. / Под ред.А.Д.Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой.– М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014.– 235с.
2. Chan J.K., Wu H., Cheung M.K., Shin J.Y., Osann K., Kapp D.S. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer, Gynecologic Oncology, 2007, vol. 106, no. 2, pp. 282–288.
3. Creutzberg C.L., Nout R.A., Lybeert M.L. et al. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Nov 15;81 (4): 631–8.
4. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2004 Mar;92 (3):744–51.
5. Creasman W.T., Morrow C.P., Bundy B.N., et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A gynecologic oncology group study. Cancer. 1987; 60 (8): 2035–2041.
6. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. Obstet Gynecol 1980 56 (4):419–427.
7. Kong A., Johnson N., Kitchener H.C., Lawrie. T.A. Adjuvant Radiotherapy for Stage I Endometrial Cancer: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. JNCI J Natl Cancer Inst, 2012; Volume 104, Issue 21, Pp. 1625–1634.
8. Eifel P.J. The Role of Adjuvant Radiation Therapy for Stage I Endometrial Cancer: Does Meta-Analysis Reveal the Answer? JNCI J Natl Cancer Inst Volume 104 Issue 21: 1615–1616.
9. Lindemann K, Onsrud M, Kristensen G, et al. Survival after radiation therapy for early-stage endometrial carcinoma: the Oslo study revisited after up to 43 years of follow-up J Clin Oncol 2012 30 (suppl): abstr 5008.
10. Lee C.M., Szabo A., Shrieve D.C., Macdonald O.K., Gaffney D.K. Frequency and effect of adjuvant radiation therapy among women with stage I endometrial adenocarcinoma. Journal of the American Medical Association, 2006, vol. 295, no. 4, pp. 389–397
11. Chino JP, Jones E, Berchuck A, et al. The influence of radiation modality and lymph node dissection on survival in early-stage endometrial cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Apr 1;82 (5):1872–9.
12. Bendifallah S, Canlorbe G, Raimond E et al. A clue towards improving the European Society of Medical Oncology risk group classification in apparent early stage endometrial cancer? Impact of lymphovascular space invasion. British Journal of Cancer, 2014. 110, 2640–2646.
13. Mundt, A.J., Roeske, J.C., Lujan, A.E. et al. Initial clinical experience with intensity-modulated whole-pelvis radiation therapy in women with gynecologic malignancies. Gynecol Oncol. 2001; 82: 456–463
14. Blake P., Swart A.M., Orton J, Kitchener H. et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis The Lancet, 2009, Volume 373, Issue 9658, Pages 137–146.
15. Nout RA, Smit VT, Putter H. et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. Lancet. 2010 Mar 6;375 (9717):816–23.
16. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, et al Five-year quality of life of endometrial cancer patients treated in the randomised Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC-2) trial and comparison with norm data. Eur J Cancer. 2012 Jul;48 (11):1638–48.
17. Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. Int J Gynecol Cancer 2009 19 (5):873–878
18. Sorbe B, Horvath G, Andersson H, et al. External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma–a prospective randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 82 (3):1249–1255
19. Onsrud M, Cvancarova M, Hellebust TP et al. Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer. J Clin Oncol. 2013 Nov 1;31 (31):3951–6.

Хирургическое лечение рака тела матки

Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Кузнецов В.В.

Статья посвящена одному из наиболее дискуссионных вопросов современной онкогинекологии – вмешательствам на регионарных лимфатических узлах при раке тела матки. Рассмотрены аргументы их сторонников и противников.

Ключевые слова: рак тела матки, тазовая лимфаденэктомия, поясничная лимфаденэктомия.

Сведения об авторах:
Нечушкина Валентина Михайловна – ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина», drnechushkina@mail.ru, тел.: +7 (926) 537-32-00
Морхов Константин Юрьевич – ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»
Кузнецов Виктор Васильевич – ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»

Nechushkina Valentina Mikhailovna, Morkhov Konstantin Yurievich, Kuznetsov Viktor Vasilievich

Рак тела матки (РТМ) составляет 4,8% злокачественных опухолей у женщин и занимает 6-е место в структуре заболеваемости женщин злокачественными опухолями в мире [1]. Пожилой возраст больных и высокая частота разнообразных, нередко тяжелых сопутствующих заболеваний объясняют непрекращающиеся дискуссии, касающиеся тактики лечения больных РТМ. Несмотря на то что хирургический метод — краеугольный камень лечения больных РТМ, у 5—15% больных операция невозможна из-за тяжелых сопутствующих заболеваний [2]. Совершенствование хирургической техники, предоперационной подготовки и послеоперационного ведения, развитие анестезиологии и реаниматологии постепенно уменьшают число больных РТМ, которые не могут быть оперированы из-за соматических противопоказаний. Нельзя не отметить и то, что хирургическое лечение при РТМ не имеет эффективных альтернатив. По данным Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO), 5-летняя общая выживаемость при проведении лучевой терапии по радикальной программе при РТМ составляет только 48,6% [3].

Хирургическое лечение РТМ претерпело значительные изменения. Первый этап хирургического вмешательства при РТМ ранних стадий — ревизия брюшной полости, выполнение смывов с брюшины для цитологического исследования, экстирпация матки с придатками, биопсия подозрительных участков брюшины и образований — особенных споров не вызывает. Основные дискуссии, которые не прекращаются на протяжении по крайней мере последних 30 лет, касаются оценки состояния регионарных лимфатических узлов при РТМ I клинической стадии, на долю которого приходится 70—75% всех наблюдений РТМ [3]. Отчасти это объясняется тем, что, предложив классификацию хирургических стадий РТМ, FIGO не определила необходимые для этого манипуляции, а отчасти уже упомянутым тяжелым общим состоянием многих больных. Нельзя назвать другую столь же масштабную проблему современной онкогинекологии, по которой отмечается такое расслоение мнений специалистов: от полного отрицания необходимости лимфаденэктомии до выполнения тазовой и поясничной лимфодиссекции практически всем больным.

В 70-е гг. прошлого столетия GOG начала пилотное исследование, целью которого была оценка состояния тазовых и поясничных лимфатических узлов при РТМ [4]. Частота метастазов в тазовых и поясничных лимфатических узлах составила 11 и 10% соответственно. Проанализировав клинико-морфологические факторы, авторы пришли к заключению, что риск лимфогенных метастазов минимален в отсутствие инвазии миометрия, при высоко- и умереннодифференцированных опухолях с поверхностной инвазией миометрия и при высокодифференцированных опухолях с инвазией внутренней трети миометрия. Напротив, при глубокой инвазии миометрия, низкой степени дифференцировки, наличии опухолевых эмболов в лимфатических щелях и кровеносных сосудах, а также при поражении шейки и придатков матки риск лимфогенных метастазов высокий [5].

Полученные данные послужили основанием для проведения GOG более крупного исследования (GOG 33), в которое была включена 621 больная РТМ I клинической стадии. Распространение опухоли за пределы матки (метастазы в лимфатических узлах или яичниках, диссеминация по брюшине или опухолевые клетки в смывах из брюшной полости) выявлено у 22% больных РТМ I клинической стадии. Метастазы в тазовых и/или поясничных лимфатических узлах обнаружены у 11% больных, поражение тазовых и поясничных лимфатических узлов — у 3%, изолированное поражение только поясничных лимфатических узлов — у 2%. Таким образом, частота метастазов в тазовых лимфатических узлах при РТМ I клинической стадии составила 9%, в поясничных — 5%, частота поражения поясничных лимфатических узлов при наличии метастазов в тазовых — 38% [6].

Это исследование не только подтвердило высокую частоту лимфогенных метастазов РТМ, отмеченную в пилотном исследовании GOG, но и выявило, что она зависит от ряда факторов, в первую очередь от степени дифференцировки опухоли и глубины инвазии миометрия. Авторы

отметили, что полученные ими результаты поддерживают идею индивидуализации послеоперационного лечения на основании результатов хирургического вмешательства. В этом же исследовании авторы впервые подчеркнули два важнейших принципа выполнения лимфаденэктомии при РТМ: (1) она должна быть адекватной для суждения о состоянии лимфатических узлов; (2) хирург не должен определять показания к лимфаденэктомии по результатам интраоперационной пальпации лимфатических узлов, поскольку макрометастазы выявляются менее чем у 10% больных РТМ с лимфогенными метастазами, а пальпация регионарных лимфатических узлов через брюшину зачастую не позволяет выявить их изменения даже при наличии метастазов [6].

Не удивительно, что результаты проведенных исследований поставили целый ряд вопросов. Имеет ли лимфаденэктомия при РТМ терапевтическое значение? Нужно ли выполнять лимфаденэктомию всем больным РТМ? Какой объем вмешательства на регионарных лимфатических узлах (биопсия, селективная лимфаденэктомия или лимфодиссекция; тазовая либо тазовая и поясничная лимфаденэктомия) следует считать оптимальным? Какова проксимальная граница поясничной лимфаденэктомии (нижняя брыжеечная артерия или почечные сосуды)? Как лечить больных, перенесших лимфаденэктомию, и нужно ли это?

Следует отметить, что выполнение лимфаденэктомии при РТМ является в определенной степени традицией и зависит от взглядов отдельных специалистов и клиник. Представляется интересным рассмотреть «за» и «против» лимфаденэктомии при РТМ с позиций ее противников и сторонников.

Противники лимфаденэктомии отмечают, что у большинства больных РТМ риск лимфогенной диссеминации опухоли относительно низкий, тактика лечения может быть основана на результатах послеоперационного гистологического исследования, и справедливо подчеркивают, что удаление лимфатических узлов нецелесообразно у большинства больных РТМ, у которых нет метастазов в лимфатических узлах [7]. Лимфаденэктомия увеличивает продолжительность операции и, возможно, кровопотерю, а также повышает риск осложнений. В целом этот риск приемлем: частота переливаний эритроцитарной массы составляет 4—6% [8; 9], образования лимфатических кист — 1—3% [8—10], повреждений мочевых путей — менее 1% [6; 8; 10]. Суммарная частота других тяжелых осложнений не превышает 6% [9].

Действительно, большинство больных РТМ имеют довольно низкий риск лимфогенных метастазов, поскольку у большинства из них распространение опухоли невелико. Так, в классическом исследовании GOG 33 из 621 больной у 75% были высоко- и умереннодифференцированные опухоли, у 59% — инвазия внутренней трети или не более половины толщины миометрия. Метастазы в регионарных лимфатических узлах были диагностированы только у 11% больных [6].

Так, по данным исследования PORTEC (postoperative radiation therapy in endometrial cancer — послеоперационная лучевая терапия при раке тела матки), в которое были включены 715 больных высокодифференцированным РТМ IC стадии, умереннодифференцированным РТМ IB—IC стадий и низкодифференцированным РТМ IB стадии (FIGO, 1988 г.), 5-летняя общая выживаемость больных, которым не выполняли лимфаденэктомию, в группе наблюдения составила 85%, в группе лучевой терапии (ЛТ) — 81% [11]. При анализе результатов лечения больных РТМ I стадии за 1988—1993 гг., хранящихся в базе данных SEER, показано, что 5-летняя общая выживаемость больных, которым не выполняли регионарную лимфаденэктомию, составила 98%, больных, которым выполняли это вмешательство, — 96% [12].

Предполагается, что более частое назначение адъювантной ЛТ больным РТМ, у которых не определена хирургическая стадия, нивелирует различия выживаемости по сравнению с больными, которым лимфаденэктомия выполнена [13]. Мощными аргументами в поддержку противников лимфаденэктомии при РТМ являются результаты двух рандомизированных исследований, продемонстрировавших отсутствие ее влияние на выживаемость больных.

Первым следует упомянуть многоцентровое исследование MRC ASTEC, проведенное группой ASTEC (a study in the treatment of endometrial cancer — изучение результатов лечения рака тела матки) [14]. В исследование были включены 1408 больных РТМ I клинической стадии. После рандомизации 704 больным выполнено стандартное вмешательство (экстирпация матки с придатками, смывы из брюшной полости, пальпация лимфатических узлов), еще у 704 больных стандартное вмешательство дополнено тазовой лимфаденэктомией. Затем больные с промежуточным и высоким риском прогрессирования РТМ (низкодифференцированные опухоли IA—IB стадий, любые опухоли IC стадии по классификации FIGO (1988 г.), РТМ с распространением на эндоцервикальные железы, серозный и светлоклеточный РТМ), за исключением больных с верифицированными метастазами в лимфатических узлах, были включены в рандомизированное исследование адъювантного дистанционного облучения малого таза (ДОМТ). Внутриполостная лучевая терапия (ВЛТ) проводилась по показаниям, принятым в каждом из учреждений — участников исследования. Медиана периода наблюдения составила 37 мес. Абсолютные различия 5-летней общей выживаемости составили 1% в пользу стандартного лечения, абсолютные различия 5-летней безрецидивной выживаемости — 6% в пользу стандартного лечения [14].

Это исследование подверглось серьезной критике, поскольку 8% больных из группы лимфаденэктомии, которая ограничивалась только тазом, она по разным причинам не была выполнена (авторы проводили анализ в соответствии с назначенным вмешательством). Кроме того, 8% больных, рандомизированных для проведения дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), ее по разным причинам не проводили. ДОМТ проводили по тем показаниям, по которым у больных после лимфаденэктомии, не выявившей метастазов в лимфатических узлах, его обычно не проводят. Центрам, участвовавшим в этом исследовании, было разрешено проводить ВЛТ по своему усмотрению, независимо от рандомизации больной. У 30,4% больных в исследовании число удаленных лимфатических узлов не превысило 9 (медиана числа удаленных лимфатических узлов составила 12), еще почти у 3% больных число уда-

ленных лимфатических узлов было не известно. Между тем, по данным клиники Мейо, среднее число удаляемых лимфатических узлов при РТМ составляет 47 (33 тазовых и 14 поясничных) [15].

Больные в исследовании MRC ASTEC были разделены на три группы: (1) низкого риска прогрессирования РТМ (высоко- и умереннодифференцированные опухоли IA—IB стадий); (2) промежуточного / высокого риска прогрессирования РТМ (низкодифференцированные опухоли, серозный и светлоклеточный РТМ IA—IB стадий, все опухоли IC—IIA стадий); (3) РТМ поздних стадий (любое распространение опухоли за пределы тела матки, соответствующее IIB—IV стадиям). Частота метастазов в тазовых лимфатических узлах в этих группах составила 2, 8 и 21% соответственно. При аналогичном разделении по группам риска больных из клиники Мейо показано, что частота метастазов достигает 4; 21 и 48% соответственно. В исследовании MRC ASTEC метастазы в поясничных лимфатических узлах выявлены только у 5,6% больных с поражением тазовых лимфатических узлов. При выполнении поясничной лимфодиссекции в клинике Мейо этот показатель составляет 61% (54, 60 и 63% при анализе по группам риска соответственно). Это подтверждает необходимость тщательного выполнения лимфодиссекции при РТМ [15].

Последующая рандомизация для проведения ЛТ, проведенная в исследовании MRC ASTEC, дополнительно усложняет интерпретацию полученных результатов. Существенным аспектом является отсутствие поясничной лимфаденэктомии как компонента хирургического вмешательства, важность которой продемонстрировали не только исследователи из клиники Мейо, но и ряд других авторов [15—17].

Еще одно рандомизированное исследование тазовой лимфаденэктомии при РТМ проведено в Италии [18]. В него были включены 514 больных РТМ I клинической стадии. После рандомизации 250 больным была выполнена экстирпация матки с придатками, у 264 больных она дополнена тазовой лимфаденэктомией. Медиана числа удаленных лимфатических узлов была существенно выше, чем в исследовании MRC ASTEC, и составила 30. Тазовая лимфаденэктомия статистически значимо повышала точность определения стадии РТМ: метастазы в лимфатических узлах были выявлены у 13,3% больных в группе лимфаденэктомии и лишь у 3,2% больных в группе без лимфаденэктомии ($p < 0,001$). Медиана периода наблюдения составила 49 мес. Как и в исследовании MRC ASTEC, авторы проводили анализ в соответствии с назначенным вмешательством. Нестандартизованный риск смерти и прогрессирования РТМ у больных, которым была выполнена тазовая лимфаденэктомия и которым она не выполнялась, статистически значимо не различался: отношение рисков (ОР) для прогрессирования РТМ 1,10, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,70—1,71 ($p = 0,68$); для смерти — 1,20 (0,70—2,07) ($p = 0,50$). Не было отмечено статистически значимых различий 5-летней безрецидивной и общей выживаемости больных, которые составили 81,0 и 85,9% в группе лимфаденэктомии и 81,7 и 90,0% в группе без лимфаденэктомии соответственно. Поясничную лимфаденэктомию в этом исследовании выполняли по усмотрению хирурга (она выполнена 26% больных, у 10% из них выявлены метастазы в поясничных лимфатических узлах). Аналогичным образом, по усмотрению лечащего врача, назначали адъювантную ЛТ. Группы не различались по частоте проведения адъювантной ЛТ, однако, как она влияла на выживаемость больных, не известно, поскольку не была стандартизована [18].

В отсутствие данных гистологического исследования лимфатических узлов врач должен оценивать вероятность их поражения и прогрессирования РТМ в пределах малого таза, а также определять показания к послеоперационной ЛТ исходя из результатов гистологического исследования удаленной матки. Оценку риска можно проводить на основании результатов исследования GOG 33, PORTEC либо других аналогичных работ [6; 11]. Такой подход может приводить к существенному увеличению частоты назначения адъювантной ЛТ, особенно если принимать во внимание, что она эффективна прежде всего у больных с метастазами в лимфатических узлах. Таким образом, невыполнение лимфаденэктомии и отсутствие информации о состоянии лимфатических узлов может, с одной стороны, приводить к «перелечиванию» части больных, а с другой — ухудшать их выживаемость.

Это демонстрирует анализ результатов лечения 99 больных низкодифференцированным РТМ IC стадии (FIGO, 1988 г.), не соответствовавшим критериям включения в исследование PORTEC [19]. Этим больным не выполняли тазовую лимфаденэктомию, но провели адъювантное ДОМТ. Последующее наблюдение показало, что 5-летняя общая выживаемость составила только 58%, а у 12% отмечены рецидивы в культе влагалища или метастазы в тазовых лимфатических узлах, несмотря на облучение этой зоны. Более того, результаты лечения этой группы больных оказались хуже результатов лечения больных РТМ IIIC стадии, которым была выполнена лимфаденэктомия и проведено послеоперационное облучение [20—22].

Помимо противников и сторонников лимфаденэктомии при РТМ существует целый ряд исследователей, которые считают, что к вмешательствам на регионарных лимфатических узлах при РТМ следует прибегать только при высоком риске лимфогенных метастазов [6; 23—25]. Такой тактики придерживаются и большинство отечественных онкологических клиник.

Принимая во время операции решение о выполнении или невыполнении лимфаденэктомии при РТМ, хирург обычно руководствуется хорошо известными прогностическими факторами (они же факторы риска лимфогенных метастазов). Однако, что считать высоким риском лимфогенных метастазов при РТМ — 3; 5; 10% и т. д. — остается предметом дискуссий. Исследование GOG 33 выявило четкую зависимость между степенью дифференцировки опухоли и глубиной инвазии миометрия с одной стороны и частотой метастазов в регионарных лимфатических узлах с другой [6]. Эти данные могут использоваться для определения показаний к лимфаденэктомии. Так, при высокодифференцированных опухолях риск метастазов в тазовых лимфатических узлах составляет всего 3%, но повышается до 11% при инвазии наружной трети миометрия. Аналогичные показатели при низкодифференцированном РТМ составляют 18 и 34%. При поражении стромы шейки матки частота метастазов в тазовых лимфатических узлах достигает 16% [6]. Частота метастазов в лимфатических узлах при серозном

и светлоклеточном РТМ достигает 30—50%, даже в отсутствие инвазии миометрия лимфогенная диссеминация описана у 36% больных [26].

Некоторые авторы считают, что лимфаденэктомию больным РТМ можно не выполнять при опухолях, ограниченных эндометрием, независимо от степени их дифференцировки, поскольку частота метастазов в тазовых и поясничных лимфатических узлах при этом составляет примерно 1% [6; 27]. Довольно сложно решить, удалять или не удалять лимфатические узлы при умеренно- и низкодифференцированных опухолях с инвазией внутренней половины миометрия, поскольку частота поражения лимфатических узлов при них 5% [23].

В 1988 г. FIGO рекомендовала оценивать состояние тазовых и поясничных лимфатических узлов как двух равнозначных регионарных бассейнов при РТМ. По данным GOG 33, метастазы в поясничных лимфатических узлах при РТМ встречаются примерно в 2 раза реже метастазов в тазовых [6]. Частота изолированного поражения поясничных лимфатических узлов при РТМ I клинической стадии составляет 2%. Удаление поясничных лимфатических узлов как лапаротомным, так и лапароскопическим доступом технически сложнее удаления тазовых и сопряжено с более высоким риском осложнений. Это заставляет ряд авторов считать целесообразным выполнять только тазовую лимфаденэктомию при РТМ и лишь у некоторых больных дополнять ее поясничной.

В исследовании GOG 33 поражение поясничных лимфатических узлов в 98% случаев наблюдалось у больных с метастазами в тазовых лимфатических узлах, яичниках, а также с диссеминацией по брюшной полости или поражением наружной трети миометрия [23]. Эти факторы риска наблюдаются только у 25% больных РТМ, к которым и относятся большинство больных с метастазами в поясничных лимфатических узлах.

При таком подходе к определению показаний к лимфаденэктомии необходим осмотр макропрепарата в операционной. В идеале, чтобы не нарушать анатомию, нефиксированный макропрепарат должен осматривать патоморфолог. Трудности при осмотре макропрепарата связаны с тем, что РТМ не имеет типичных макроскопических характеристик и макроскопическая оценка глубины инвазии требует определенного опыта. По данным Doering D. L. и соавт., точность оценки глубины инвазии при осмотре удаленного макропрепарата составляет 91% [28]. По данным проспективного исследования, результаты макроскопической оценки глубины инвазии при РТМ (менее или более половины толщины миометрия) совпадали с микроскопической оценкой в 85% случаев, однако чувствительность выявления инвазии более половины толщины миометрия была только 72% [29]. При инфильтративном росте глубина инвазии при микроскопическом исследовании может оказаться больше оцененной макроскопически. По данным ретроспективного исследования, точность макроскопической оценки глубины инвазии при умеренно- и низкодифференцированных опухолях оказалась низкой, даже если ее проводил патоморфолог [30].

Несколько исследований продемонстрировали неточность срочного гистологического исследования при определении степени дифференцировки РТМ и глубины инвазии миометрия по сравнению с плановым гистологическим исследованием [31—33]. Так, по данным одного из проспективных исследований, результаты срочного и планового гистологических исследований в отношении оценки глубины инвазии миометрия совпадали в 67% случаев, однако у 28% больных при плановом гистологическом исследовании была обнаружена более глубокая инвазия миометрия [31]. Частота обнаружения более низкой степени дифференцировки или инвазивной аденокарциномы при высокодифференцированном РТМ и атипической гиперплазии эндометрия соответственно составила 61% [31].

Еще раз хотелось бы подчеркнуть, что интраоперационная ревизия регионарных лимфатических узлов при РТМ малоинформативна, поскольку макрометастазы выявляют менее чем у 10% больных РТМ с лимфогенными метастазами [6], а чувствительность интраоперационной пальпации лимфатических узлов при РТМ, по данным недавних проспективных исследований, составляет лишь 72% [29; 34].

Многие онкогинекологи сейчас выполняют полную процедуру определения хирургической стадии практически у всех больных РТМ [35]. Следует отметить, что при анализе базы данных SEER показано, что частота выполнения полной процедуры определения хирургической стадии РТМ в США растет [36]. Так, в 1988—1992 гг. она составляла 22,6%, в 1993—1997 — 29,6%, а в 1998—2001 гг. — уже 40,9%.

Обоснование такого подхода заключается в том, что нельзя выделить группу больных РТМ, у которых риск метастазов в лимфатических узлах равен 0%, пред- и интраоперационная оценка риска лимфогенной диссеминации неточна, лимфаденэктомия имеет потенциальный лечебный эффект как при наличии метастазов, так и в их отсутствие (см. ниже), а также в том, что, хотя лимфаденэктомия и сопряжена с риском осложнений, риск тяжелых осложнений невысок. Кроме того, чем большей и более точной информацией владеет врач после операции, тем оптимальнее будет назначенное послеоперационное лечение. Если считать состояние лимфатических узлов главным критерием определения групп риска прогрессирования РТМ, то выполнение лимфаденэктомии всем больным РТМ следует считать лучшим методом определения той небольшой группы больных, которым после операции потребуется адъювантное лечение.

Какой риск метастазов в лимфатических узлах при РТМ следует считать достаточно высоким, чтобы выполнять лимфаденэктомию, зависит от хирурга. При раке шейки матки тазовую лимфодиссекцию рекомендуют выполнять всем больным с опухолями IA2 стадии, частота поражения лимфатических узлов при которых составляет 3—5% [37]. При раке яичников I клинической стадии поясничную лимфодиссекцию рекомендуют выполнять всем больным, в то время как риск метастазов в поясничных лимфатических узлах при этом составляет 6% [38]. Согласно данным исследования GOG 33, риск метастазов в лимфатических узлах при РТМ не превышает 1,2% только при опухолях, ограниченных эндометрием, на долю которых приходится лишь 14% случаев РТМ [6]. Частота любых осложнений лимфаденэктомии при РТМ составляет примерно 20%, тяжелых осложнений, как уже отмечалось, не превышает 6%, что можно считать приемлемым соотношением риска и пользы данного вмешательства [8; 9; 23; 39].

По мнению ряда авторов, высокая вероятность увеличения глубины инвазии миометрия и снижения степени дифференцировки РТМ при окончательном гистологическом исследовании по сравнению со срочным оправдывает проведение полной процедуры определения хирургической стадии даже при кажущемся низком риске диссеминации [7; 31; 32]. Согласно некоторым данным, выполнение лимфаденэктомии всем больным РТМ более рентабельно, чем ее невыполнение или выборочное выполнение по результатам срочного гистологического исследования [40; 41].

За последнее время объем вмешательств на регионарных лимфатических узлах при РТМ подвергся существенным изменениям. В тот период, когда всем больным проводили ЛТ, было достаточно биопсии пальпаторно увеличенных или визуально определявшихся лимфатических узлов либо селективной лимфаденэктомии. Сегодня на смену этим вмешательствам пришли более обширные, в литературе подчеркивается роль циторедуктивных операций при РТМ [42—44], а ЛТ или ХТ планируют на основании распространения опухоли и нередко проводят только больным с метастазами в лимфатических узлах. Вмешательство на лимфатических узлах в рамках определения хирургической стадии РТМ должно полноценно оценить состояние всех регионарных лимфатических узлов: общих, наружных и внутренних подвздошных, запирательных, паракавальных и парааортальных [45; 46].

Чем больше число удаленных лимфатических узлов, тем точнее оценка распространения опухоли. В исследовании Chan J. K. и соавт. были включены 11 443 больные РТМ I—III стадий, сведения о которых были включены в базу данных SEER [47]. Медиана числа удаленных лимфатических узлов была 9 (1—90). Увеличение числа удаленных лимфатических узлов было сопряжено с большей вероятностью выявления их метастатического поражения. Согласно результатам этого исследования, удаление 21—25 лимфатических узлов статистически значимо повышало вероятность обнаружения единичных метастазов. Удаление более 25 лимфатических узлов не приводило к дальнейшему росту частоты выявления метастатически измененных лимфатических узлов [47].

Уже отмечалось, что тактика удаления только тазовых лимфатических узлов при РТМ привлекает своей относительной технической простотой и безопасностью, однако клиническим значением поражения поясничных лимфатических узлов при этой патологии пренебрегать нельзя. Данные исследования GOG 33, демонстрирующие, что частота изолированного поражения поясничных лимфатических узлов при РТМ I клинической стадии составляет лишь 2%, часто рассматриваются вне контекста [6]. Если же анализировать частоту поражения поясничных лимфатических узлов у больных РТМ с метастазами в регионарных лимфатических узлах, мы получаем совсем другие результаты. В этой группе частота поражения поясничных лимфатических узлов составляет 26—66%, а частота их изолированного поражения 5—21% [6; 20; 21; 48—51]. Если удалены только тазовые лимфатические узлы и в них есть метастазы, то вероятность наличия метастазов в поясничных лимфатических узлах согласно данным подавляющего большинства исследований составляет 30—40% [6; 21; 49—51], а согласно результатам отдельных авторов достигает 60% [20]. С учетом этого удаление только тазовых или только поясничных лимфатических узлов при РТМ лишено смысла.

В начале 2010 г. были опубликованы результаты исследования SEPAL (survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer — влияние поясничной лимфаденэктомии на выживаемость больных РТМ) [16]. В это нерандомизированное исследование была включена 671 больная РТМ, получавшая лечение в двух японских онкологических центрах. В одном центре больным выполняли тазовую лимфаденэктомию, в другом — тазовую и поясничную. В группах промежуточного и высокого риска прогрессирования РТМ после операции проводили ХТ или ЛТ. Общая выживаемость больных, которым выполняли тазовую и поясничную лимфаденэктомию, была статистически значимо выше таковой больных, которым выполняли только тазовую лимфаденэктомию (ОР 0,53; 95% ДИ 0,38—0,76; $p = 0,0005$). Та же закономерность отмечена в группе больных промежуточного и высокого риска прогрессирования РТМ. Общая выживаемость больных с низким риском прогрессирования РТМ не зависела от объема лимфаденэктомии. Согласно результатам многофакторного анализа, при промежуточном и высоком риске прогрессирования РТМ тазовая и поясничная лимфаденэктомия статистически значимо снижала риск смерти от РТМ по сравнению с тазовой лимфаденэктомией (ОР 0,44; 95% ДИ 0,30—0,64; $p < 0,0001$). При анализе результатов лечения 328 больных с промежуточным и высоким риском прогрессирования РТМ, которым после операции проводили адъювантную ХТ или ЛТ, показано, что общую выживаемость больных статистически значимо независимо повышали тазовая и поясничная лимфаденэктомия и ХТ [16]. По данным другого исследования, выполнение поясничной лимфаденэктомии статистически значимо повышало выживаемость больных РТМ с высоким риском прогрессирования и РТМ поздних стадий. По данным многофакторного анализа, независимыми факторами прогноза оказались возраст, гистологический тип опухоли, наличие метастазов в лимфатических узлах и тип адъювантного лечения [17].

Удаление метастатически измененных лимфатических узлов повышает выживаемость больных РТМ. При сравнении результатов селективной тазовой и поясничной лимфаденэктомии и систематической лимфодиссекции Chuang L. и соавт. показали, что невыполнение систематической лимфодиссекции повышало вероятность последующего выявления метастазов в неудаленных лимфатических узлах [52]. В исследовании, проведенном Mariani A. и соавт., к группе риска поражения поясничных лимфатических узлов относили больных с инвазией более половины толщины миометрия, пальпируемыми тазовыми лимфатическими узлами и поражением придатков матки. Пятилетняя общая выживаемость больных этой группы составляла 71%, если им не выполняли поясничную лимфодиссекцию или выполняли только биопсию поясничных лимфатических узлов, но проводили послеоперационное лечение так, как если бы у них были метастазы в поясничных лимфатических узлах, и 85%, если им выполняли поясничную лимфодиссекцию [53]. Прогрессирование в виде метастазов в поясничных лимфатических узлах в первой группе больных отмечено в 37% случаев и отсутствовало во вто-

рой группе больных, что позволяет предполагать терапевтическую роль поясничной лимфодиссекции у больных с метастазами в поясничных лимфатических узлах.

Сегодня проксимальным уровнем поясничной лимфаденэктомии при РТМ следует считать по крайней мере нижнюю брыжеечную артерию. Ряд авторов указывают на направление тока лимфы вдоль яичниковых сосудов и подчеркивают необходимость удаления лимфатических узлов до почечных сосудов. По данным одной из работ, метастазы в поясничных лимфатических узлах проксимальнее нижней брыжеечной артерии отмечены у 7 из 11 больных с поражением поясничных лимфатических узлов [49]. При анализе частоты поражения проксимальной и дистальной групп поясничных лимфатических узлов показано, что она составляет 14,1 и 6,4% соответственно [54]. Причем у 27,3% больных с метастазами в проксимальной группе поясничных лимфатических узлов отсутствовали метастазы в тазовых лимфатических узлах [54]. По данным El-Balat A. и соавт., проксимальнее нижней брыжеечной артерии локализуются 41,1% пораженных поясничных лимфатических узлов при РТМ [55].

Два завершенных рандомизированных исследования не подтвердили терапевтического значения лимфодиссекции при РТМ [14; 18]. Результаты ретроспективных исследований, предполагающие терапевтическое значение лимфодиссекции, поддерживают, но не доказывают эту гипотезу. В ретроспективное исследование, проведенное Kilgore L. C. и соавт., включены 649 больных РТМ I клинической стадии [56]. У 212 больных при селективной тазовой лимфаденэктомии удалено в среднем 11 лимфатических узлов, 205 больным выполнены множественные биопсии тазовых лимфатических узлов (среднее число удаленных лимфатических узлов составило 4), еще 208 больным тазовую лимфаденэктомию не проводили. Показано, что выживаемость больных, которым была выполнена селективная тазовая лимфаденэктомия, оказалась статистически значимо выше таковой больных, которым выполнены множественные биопсии лимфатических узлов. Статистически значимые различия выживаемости больных, которым была выполнена селективная тазовая лимфаденэктомия, и больных, которым лимфатические узлы не удаляли, отмечены при выделении групп низкого (опухоль ограничена телом матки) и высокого (переход на шейку матки, метастазы в яичниках, прорастание серозной оболочки матки, опухолевые клетки в смывах из брюшной полости) риска прогрессирования РТМ. Описанные статистически значимые различия выживаемости сохранялись и в группе больных, которым проводили ДОМТ. Несмотря на ретроспективный характер исследования, авторы пришли к заключению о том, что статистически значимое повышение выживаемости как в целом, так и в группах высокого и низкого риска прогрессирования РТМ свидетельствует о терапевтическом значении лимфаденэктомии, которая может стать инструментом для более адекватного планирования послеоперационной ЛТ [56].

Улучшение выживаемости при удалении большего числа лимфатических узлов может быть объяснено как повышением точности определения стадии, так и удалением лимфатических узлов с микрометастазами, не выявляемыми при стандартном гистологическом исследовании. Girardi F. и соавт. выполнили тазовую лимфодиссекцию 76 больным РТМ [57]. Среднее число удаленных лимфатических узлов составило 37, частота метастазов — 36%. Удаленные лимфатические узлы подвергались тщательному гистологическому исследованию. Оказалось, что в 37% случаев размеры метастазов были менее 2 мм [57]. Улучшение выживаемости больных РТМ без метастазов после лимфодиссекции отмечено Cragun J. M. и соавт. [58]. Они изучили результаты лечения 509 больных РТМ I—IIA стадий, которым выполняли тазовую и поясничную лимфаденэктомию в разных объемах и отметили повышение 5-летней общей выживаемости больных низкодифференцированным РТМ, у которых было удалено более 11 тазовых лимфатических узлов, по сравнению с больными, у которых было удалено менее 11 тазовых лимфатических узлов [58]. При низкой степени дифференцировки, инвазии более половины толщины миометрия, серозном и светлоклеточном РТМ 5-летняя общая выживаемость при удалении более 11 тазовых лимфатических узлов составила 82%, при удалении менее 11 — 64%.

В 2006 г. были проанализированы результаты лечения больных РТМ в США в 1988—2001 гг. [36]. Хирургическая стадия определена у 12 333 больных эндометриоидным РТМ (всем им выполнена тазовая и/или поясничная лимфаденэктомия): I стадия была диагностирована у 9009, II — у 1211, III — у 1223 и IV — у 890 больных. К группам промежуточного и высокого риска прогрессирования РТМ были отнесены больные низкодифференцированным РТМ IB стадии, а также больные РТМ IC—IV стадий (FIGO, 1988 г.). Чем больше лимфатических узлов было удалено (1; 2—5; 6—10; 11—20 и более 20), тем выше была 5-летняя выживаемость, определяемая РТМ: 75,3; 81,5; 84,1; 85,3 и 86,8% соответственно ($p < 0,001$). Более того, статистически значимое повышение выживаемости при выполнении лимфаденэктомии отмечено как у больных, у которых имелся только один метастатически измененный лимфатический узел, так и у больных, у которых их было 2—5 и более 5. Статистически значимое повышение 5-летней выживаемости, определяемой РТМ, в зависимости от числа удаленных лимфатических узлов было отмечено и в группе крайне высокого риска прогрессирования, к которой были отнесены больные РТМ IIIC—IV стадий с метастазами в лимфатических узлах: 51,0; 53,0; 53,0; 60,0 и 72,0% ($p < 0,001$) при удалении 1; 2—5; 6—10; 11—20 и более 20 лимфатических узлов соответственно. В группе низкого риска прогрессирования (все опухоли IA стадии, высоко- и умереннодифференцированные опухоли IB стадии; FIGO, 1988 г.) число удаленных регионарных лимфатических узлов не влияло на выживаемость больных. По данным многофакторного анализа, число удаленных лимфатических узлов оказалось независимым фактором прогноза в группах промежуточного и высокого риска прогрессирования РТМ [36].

При наличии метастазов в тазовых или поясничных лимфатических узлах лимфодиссекция с последующей адъювантной терапией улучшает результаты лечения. Так, Mariani A. и соавт. показали, что частота регионарного прогрессирования в тазовых лимфатических узлах через 5 лет после лечения составляла 57% у больных, которым выполнена селективная лимфаденэктомия и не проведено адъювантное лечение, и только 10% у больных, которым удалено более 10 регионарных лимфатиче-

ских узлов и проведена ЛТ [10]. Выживаемость больных, у которых не удалось удалить макроскопически измененные лимфатические узлы, ниже выживаемости больных, которым в аналогичной ситуации выполнена лимфаденэктомия [51]. По данным многофакторного анализа, макроскопическая остаточная опухоль в лимфатических узлах являлась значимым фактором, повышающим вероятность смерти от РТМ в 6,85 раза [51].

Лимфаденэктомия улучшает результаты лечения РТМ IIIC стадии. Так, по данным небольшого исследования, в которое были включены 30 больных РТМ IIIC стадии, которым выполнена тазовая и поясничная лимфодиссекция (среднее число удаленных лимфатических узлов составило 66) и проведены ХТ и ЛТ, 5-летняя общая выживаемость при наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах составила 100%, в поясничных — 75% [20].

Наиболее убедительный аргумент в поддержку выполнения тазовой и поясничной лимфаденэктомии больным РТМ заключается в том, что в отсутствие метастазов в лимфатических узлах большинство больных могут быть отнесены к группе низкого риска прогрессирования и им может не назначаться ДЛТ. В трех рандомизированных исследованиях не показано увеличения выживаемости больных РТМ I—II стадий при проведении адъювантного ДОМТ по сравнению с наблюдением [11; 59; 60]. Более того, отмечено, что у больных моложе 60 лет ДОМТ статистически значимо повышает риск смерти, в первую очередь за счет статистически значимо более частого развития метахронных опухолей [61]. Таким образом, наблюдение больных без метастазов в регионарных лимфатических узлах следует считать обоснованной альтернативой адъювантному лечению. Изменение тактики послеоперационного лечения при выполнении лимфодиссекции продемонстрировано в целом ряде ретроспективных исследований [8; 35; 62—65]. В отсутствие метастазов в лимфатических узлах риск прогрессирования РТМ низкий, а выживаемость больных без проведения ЛТ или при проведении только ВЛТ высокая.

Литература:

1. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide / Ferlay J., Shin H. R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D. M. // IARC CancerBase. — N 10. — Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. — URL: http://globocan.iarc.fr (дата обращения 15.05.2012).
2. 426 cases of stage I endometrial carcinoma: a clinicopathological analysis / Marziale P., Atlante G., Pozzi M., Diotallevi F., Iacovelli A. // Gynecol. Oncol. — 1989. — Vol. 32, N 3. — P. 278—281.
3. Carcinoma of the Corpus Uteri / Creasman W. T., Odicino F., Maisonneuve P., Quinn M. A., Beller U., Benedet J. L., Heintz A. P. M., Ngan H. Y. S., Pecorelli S. // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2006. — Vol. 95 (suppl. 1). — P. S105—S144.
4. Adenocarcinoma of the endometrium: its metastatic lymph node potential. A preliminary report / Creasman W. T., Boronow R. C., Morrow C. P., DiSaia P. J., Blessing J. // Gynecol. Oncol. — 1976. — Vol. 4, N 3. — P. 239—243.
5. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study / Boronow R. C., Morrow C. P., Creasman W. T., DiSaia P. J., Silverberg S. G., Miller A., Blessing J. A. // Obstet. Gynecol. — 1984. — Vol. 63, N 6. — P. 825—832.
6. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study / Creasman W. T., Morrow C. P., Bundy B. N., Homesley H. D., Graham J. E., Heller P. B. // Cancer. — 1987. — Vol. 60, N 8 (suppl.). — P. 2035—2041.
7. Aalders J. G., Thomas G. Endometrial cancer-revisiting the importance of pelvic and para-aortic lymph nodes // Gynecol. Oncol. — 2007. — Vol. 104. — P. 222—231.
8. Orr J. W., Holimon J., Orr P. Stage I corpus cancer: is teletherapy necessary // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 176. — P. 777—789.
9. Selective pelvic and periaortic lymphadenectomy does not increase morbidity in surgical staging of endometrial carcinoma / Homesley H. D., Kadar N., Barrett R. J., Lentz S.S. / Am. J. Obstet. Gynecol. — 1992. — Vol. 167. — P. 1225—1230.
10. Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node-positive endometrial cancer patients / Mariani A., Dowdy S., Cliby W., Haddock M. G., Keeney G. L., Lesnick T. G., Podratz K. C. // Gynecol. Oncol. — 2006. — Vol. 101. — P. 200—208.
11. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage 1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. PostOperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma / Creutzberg C. L., van Putten W. L., Koper P. C., Lybeert M. L., Jobsen J. J., Warlam-Rodenhuis C. C., De Winter K. A., Lutgens L. C., van den Bergh A. C., van de Steen-Banasik E., Beerman H.,van Lent M. // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 1404—1411.
12. Trimble E., Kosary C., Park R. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer // Gynecol. Oncol. — 1998. — Vol. 71. — P. 340—343.
13. COSA-NZ-UK Endometrial Cancer Study Groups. Pelvic lymphadenectomy in high-risk endometrial cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. — 1996. — Vol. 6. — P. 102—107.
14. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study / ASTEC study group, Kitchener H., Swart A. M., Qian Q., Amos C., Parmar M. K. // Lancet. — 2009.— Vol. 373, N 9658. — P. 125—136.
15. Creasman W. T. The current status of lymphadenectomy in the management of endometrial cancer // Womens Health (Lond. Engl). — 2011. — Vol. 7, N 1. — P. 33—35.
16. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis // Todo Y., Kato H., Kaneuchi M., Watari H., Takeda M., Sakuragi N. // Lancet. — 2010. — Vol. 375, N 9721. — P. 1165—1172.
17. Therapeutic impact of para-aortic lymphadenectomy in patients with high-risk, early stage and advanced stage endometrial carcinoma / Suzuki Y., Todo Y., Okamoto K., Minobe S., Kato H. // Proceedings of the 13th Biennial Meeting of International Gynecologic Cancer Society, Prague, 23—26 Oct 2010. — Abs. 1433.

18. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial / Benedetti Panici P., Basile S., Maneschi F., Alberto Lissoni A., Signorelli M., Scambia G., Angioli R., Tateo S., Mangili G., Katsaros D., Garozzo G., Campagnutta E., Donadello N., Greggi S., Melpignano M., Raspagliesi F., Ragni N., Cormio G., Grassi R., Franchi M., Giannarelli D., Fossati R., Torri V., Amoroso M., Croce C., Mangioni C. // J. Natl. Cancer Inst. — 2008. — Vol. 100, N 23. — P. 1707—1716.
19. Outcome of high-risk stage IC, grade 3 compared with stage I endometrial carcinoma patients: the postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma trial / Creutzberg C., van Putten W., Warlam-Rodenhuis C. C., van den Bergh A. C., de Winter K. A., Koper P. C., Lybeert M. L., Slot A., Lutgens L. C., Stenfert Kroese M. C., Beerman H., van Lent M; Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial // J. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 22. — P. 1234—1241.
20. Treatment of node-positive endometrial cancer with complete node dissection, chemotherapy and radiation therapy / Onda T., Yoshikawa H., Mizutani K., Mishima M., Yokota H., Nagano H., Ozaki Y., Murakami A., Ueda K., Taketani Y. // Br. J. Cancer. — 1997. — Vol. 75. — P. 1836—1841.
21. Analysis of FIGO stage IIIc endometrial cancer patients / McMeekin D. S., Lashbrook D., Gold M., Johnson G., Walker J. L., Mannel R. // Gynecol. Oncol. — 2001.— Vol. 81. — P. 273—278.
22. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma with metastases confined to pelvic lymph nodes: analysis of treatment outcomes, prognostic variables, and failure patterns following adjuvant radiation therapy / Nelson G., Randall M., Sutton G., Moore D., Hurteau J., Look K. // Gynecol. Oncol. — 1999. — Vol. 75. — P. 211—214.
23. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stages I and II carcinoma of the endometrium. A Gynecologic Oncology Group study / Morrow C. P., Bundy B. N., Kumar R. J., Creasman W. T., Heller P., Homesley H. D., Graham J. E. // Gynecol. Oncol. — 1991. — Vol. 40, N 1. — P. 55—65.
24. Kim Y., Niloff J. Endometrial carcinoma: analysis of recurrence in patients treated with a strategy minimizing lymph node sampling and radiation therapy // Obstet. Gynecol. — 1993. — Vol. 82. — P. 175—180.
25. Should selective paraaortic lymphadenectomy be part of surgical staging for endometrial cancer / Faught W., Krepart G., Loctocki R., Heywood M. // Gynecol Oncol. — 1994. — Vol. 55. — P. 51—55.
26. Uterine papillary serous carcinoma: patterns of metastatic spread / Goff B., Kato D., Schmidt R., Ek M., Ferry J. A., Muntz H. G., Cain J. M., Tamimi H. K., Figge D. C., Greer B. E. // Gynecol. Oncol. – 1994. – Vol. 54. – P. 264–268.
27. Podratz K. C., Mariani A., Webb M. Staging and therapeutic value of lymphadenenctomy in endometrial cancer // Gynecol. Oncol. — 1998. — Vol. 70. —P. 163—164.
28. Intraoperative evaluation of depth of myometrial invasion in stage I endometrial adenocarcinoma / Doering D. L., Barnhill D. R., Weiser E. B., Burke T. W., Woodward J. E., Park R. C. // Obstet. Gynecol. — 1989. — Vol. 74. — P. 930—933.
29. Clinical value of intraoperative gross examination in endometrial cancer / Franchi M., Ghezzi F., Melpigano M., Cherchi P. L., Scarabelli C., Apolloni C., Zanaboni F. // Gynecol. Oncol. — 2000. — Vol. 76. — P. 357—361.
30. Goff B. A., Riche L. W. Assessment of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma // Gynecol. Oncol. — 1990. — Vol. 38. — P. 46—48.
31. A prospective blinded evaluation of the accuracy of frozen section for the surgical management of endometrial cancer / Case A. S., Rocconi R. P., Straughn J. M., Jr., Conner M., Novak L., Wang W., Huh W. K. // Obstet. Gynecol. — 2006. — Vol. 108. — P. 1375—1379.
32. Frozen section analyses as predictors of lymphatic spread in patients with early-stage uterine cancer / Frumovitz M., Slomovitz B. M., Singh D. K., Broaddus R. R., Abrams J., Sun C. C., Bevers M., Bodurka D. C. // J. Am. Coll. Surg. — 2004. — Vol. 199, N 3. — P. 388—393.
33. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer / Frumovitz M., Singh D. K., Meyer L., Smith D. H., Wertheim I., Resnik E., Bodurka D. C. // Gynecol. Oncol. — 2004. — Vol. 95, N 3. — P. 463—468.
34. Accuracy of lymph node palpation to determine need for lymphadenectomy in gynecologic malignancies / Arango H. A., Hoffman M. S., Roberts W. S., DeCesare S. L., Fiorica J. V., Drake J. // Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 95, N 4. — P. 553—556.
35. Relationship of estrogen and progesterone receptors to clinical outcome in metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study / Singh M., Zaino R., Filiaci V., Leslie K. K. // Gynecol. Oncol. — 2007. — Vol. 106, N 2. — P. 325—333.
36. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients / Chan J. K., Cheung M. K., Huh W. K., Osann K., Husain A., Teng N. N., Kapp D. S. // Cancer. — 2006. — Vol. 107, N 8. — P. 1823—1830.
37. Early invasive carcinoma of the cervix (3 to 5 mm invasion): risk factors and prognosis: a Gynecologic Oncology Group study / Creasman W. T., Zaino R., Major F. L., DiSaia P. J., Hatch K. D., Homesley H. D. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol. 178, N 1. – P. 62–65.
38. Surgical staging of early invasive epithelial ovarian tumors / Leblanc E., Querleu D., Narducci F., Chauvet M. P., Chevalier A., Lesoin A., Vennin P., Taieb S. // Semin. Surg. Oncol. — 2000. — Vol. 19. — P. 36—41.
39. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center / Abu-Rustum N., Alektiar K., Iasonos A., Lev G., Sonoda Y., Aghajanian C., Chi D. S., Barakat R. R. // Gynecol. Oncol. — 2006. — Vol. 103, N 2. — P. 714—718.
40. Cost-effectiveness analysis of strategies for the surgical management of grade 1 endometrial cancer / Cohn D., Huh D., Fowler J., Straughn J. M., Jr. // Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 109, N 6. — P. 1388—1395.
41. Comparison of treatment strategies for endometrial adenocarcinoma: analysis of financial impact / Barnes M. N., Roland P., Straughn M., Kilgore L. C., Alvarez R. D., Partridge E. E. // Gynecol. Oncol. — 1999. — Vol. 74, N 3. — P. 443—447.

42. Stage IVb endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival / Bristow R. E., Zerbe M. J., Rosenshein N. B., Grumbine F. C., Montz F. J. // Gynecol. Oncol. — 2000. — Vol. 78, N 2.— P. 85—91.
43. Surgical stage IV endometrial carcinoma: a study of 47 cases / Goff B. A, Goodman A., Muntz H. G., Fuller A. F., Jr, Nikrui N., Rice L. W. // Gynecol. Oncol. — 1994. — Vol. 52, N 2. — P. 237—240.
44. The role of surgical cytoreductive surgery in stage IV endometrial carcinoma / Chi D. S., Welshinger M., Venkatraman E. S., Barakat R. R. // Gynecol. Oncol. — 1997. — Vol. 67, N 1. — P. 56—60.
45. Nodal distribution and its significance in FIGO stage III endometrial cancer / McMeekin D. S., Lashbrook D., Gold M., Scribner D. R., Kamelle S., Tillmanns T. D., Mannel R. // Gynecol. Oncol. — 2001. — Vol. 82, N 2. — P. 375—379.
46. Incidence and location of para-aortic lymph node metastases in gynecologic malignancies / Flanagan C., Mannel R., Walker J., Johnson G. A. // J. Am. Coll. Surg. — 1995. — Vol. 181, N 1. — P. 72—74.
47. Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging: how many lymph nodes are enough? A study of 11,443 patients / Chan J. K., Urban R., Cheung M. K., Shin J. Y., Husain A., Teng N. N., Berek J. S., Walker J. L., Kapp D. S., Osann K. // Cancer. — 2007. — Vol. 109, N 12. — P. 2454—2460.
48. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? / Hsieh C. H., Chang Chien C. C., Lin H., Huang E. Y., Huang C. C., Lan K. C., Chang S. Y. // Gynecol. Oncol. — 2002. — Vol. 86, N 1. — P. 28—33.
49. 70. A clinical and pathologicstudy on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma / Hirahatake K., Hareyama H., Sakuragi N., Nishiya M., Makinoda S., Fujimoto S. // J. Surg. Oncol. — 1997. — Vol. 65, N 2. — P. 82—87.
50. Otsuka I., Kubota T., Aso T. Lymphadenectomy and adjuvant therapy in endometrial carcinoma: role of adjuvant chemotherapy // Br. J. Cancer. — 2002. — Vol. 87, N 4. —P. 377—380.
51. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIC endometrial cancer / Havrilesky L. J., Cragun J., Calingaert B., Synan I., Secord A. A., Soper J. T., Clarke-Pearson D. L., Berchuck A. // Gynecol. Oncol. — 2005. — Vol. 99, N 3. — P. 689—695.
52. Staging laparotomy for endometrial carcinoma: assessment of retroperitoneal lymph nodes / Chuang L., Burke T., Tornos C., Marino B. D., Mitchell M. F., Tortolero-Luna G., Levenback C., Morris M., Gershenson D. M. // Gynecol. Oncol. — 1995. — Vol. 58, N 2. — P. 189—193.
53. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node positive endometrial cancer / Mariani A., Webb M., Galli L., Podratz K. C. // Gynecol. Oncol. — 2000. — Vol. 76, N 3. — P. 348—356.
54. Detailed analysis of endometrial cancer patients who underwent resection of upper and lower para-aortic nodes during a lymphadenectomy / Koc S., Ozer S., Turan T., Keskin H. L., Ozfuttu A., Boran N., Tulunay G., Kose M. F. // Proceedings of the 13th Biennial Meeting of International Gynecologic Cancer Society, Prague, 23—26 Oct 2010. — Abs. 1486.
55. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancer: lymph node metastasis pattern and identification of predictive factors for lymph-node status / El-Balat A., Fotopoulou C., Sehouli J., Heitz F., Muallem M. Z., Harter P., Kratschell R., du Bois A. // Proceedings of the 13th Biennial Meeting of International Gynecologic Cancer Society, Prague, 23—26 Oct 2010. — Abs. 160.
56. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling / Kilgore L. C., Partridge E. E., Alvarez R. D., Austin J. M., Shingleton H. M., Noojin F., 3rd, Conner W. // Gynecol. Oncol. — 1995. — Vol. 56, N 1. — P. 29—33.
57. Pelvic lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial cancer / Girardi F., Petru E., Heydarfadai M., Haas J., Winter R. // Gynecol. Oncol. — 1993. — Vol. 49, N 2. — P. 177—180.
58. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer / Cragun J. M., Havrilesky L. J., Calingaert B., Synan I., Secord A. A., Soper J. T., Clarke-Pearson D. L., Berchuck A. // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23, N 16. — P. 3668—3675.
59. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study / Keys H. M., Roberts J. A., Brunetto V. L., Zaino R. J., Spirtos N. M., Bloss J. D., Pearlman A., Maiman M. A., Bell J. G.; Gynecologic Oncology Group // Gynecol. Oncol. — 2004. — Vol. 92, N 3. — P. 744—751.
60. Orton J., Blake P. Adjuvant external beam radiotherapy (EBRT) in the treatment of endometrial cancer: results of the randomized MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 trial // J. Clin. Oncol. — 2007. — Vol. 25, N 182. — Abs. 5504.
61. Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer / Onsrud M., Cvancarova M., Hellebust T. P., Trope C. G., Kristensen G. B., Lindemann K. // J. Clin. Oncol. — 2013. — Vol. 31, N 31. — P. 3951—3956.
62. Twelve-year experience in the management of endometrial cancer: a change in surgical and postoperative radiation approaches / Barakat R. R., Lev G., Hummer A., Sonoda Y., Chi D. S., Alektiar K. M., Abu-Rustum N. R. // Gynecol. Oncol. — 2007. — Vol. 105, N 1. — P. 150—156.
63. The impact of complete surgical staging on adjuvant treatment decisions in endometrial cancer / Goudge C., Bernhard S., Cloven N., Morris P. // Gynecol. Oncol. — 2004. — Vol. 93, N 2. — P. 536—539.
64. Fanning J., Nanavati P., Hilgers R. Surgical staging and high dose rate brachytherapy for endometrial cancer: limiting external radiotherapy to node positive tumors // Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 87. — P. 1041—1044.
65. Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma / Mohan D., Samuels M., Selim M., Shalodi A. D., Ellis R. J., Samuels J. R., Yun H. J. // Gynecol. Oncol. — 1998. — Vol. 70, N 2. — P. 165—171.

JOURNAL
OF MALIGNANT
TUMOURS

Определение экспрессии TLE3 при серозном раке яичников

АНИЩЕНКО А.Е., ШЕЛКОВИЧ С.Е., ДЕМИДЧИК Ю.Е.

Показания к лечению рака яичников производными таксанов требуют индивидуализации, а для этого необходимо располагать надежным маркером, позволяющим достоверно определять целесообразность назначения цитостатиков. Одно из прогрессивных направлений в этом вопросе может быть связано с иммуногистохимической идентификацией в удаленных опухолях трансдуцин подобного протеина TLE3, который представляет собой транскрипционный репрессор, принимающий участие в дифференцировке эпителиальных клеток и канцерогенезе. В настоящем исследовании ретроспективно проанализированы 100 пациенток и проспективно 73 пациентки с серозным раком яичников, пролеченных в МГКОД с 2007 г. по 2014 г.г. На первом этапе всем пациенткам выполнялась циторедуктивная операция, после чего назначалась адъювантная полихимиотерапия с использованием препаратов платины и таксанов или циклофосфамида. Проведение иммуногистохимического исследования удаленной опухолевой ткани осуществлялось по стандартной пероксидазно-антипероксидазной методике. Выявлено статистически значимое влияние на ВСР экспрессии TLE3 (рлог-ранг = 0,023). Пятилетняя ВСР в группе с положительной экспрессией TLE3 в 1,2 раза выше, чем в группе с отрицательной экспрессией TLE3 (0,490 (95%ДИ [0,287; 0,837]) и 0,261 (95%ДИ [0,179; 0,380]) соответственно). Объективный ответ у пациенток с ТЛЕ-3 положительной опухолевой экспрессией получен в 93,8%. Не выявлено преимуществ использования таксанов по сравнению с циклофосфаном в группе с отрицательной экспрессией TLE3.Таким образом, целесообразно использовать оценку экспрессии TLE3 с целью выявления групп пациенток, чувствительных к химиотерапии таксанами.

Ключевые слова: рак яичников, химиотерапия, таксаны, экспрессия TLE3.

Контактная информация:
Анищенко Анна Евгеньевна –УЗ«БГМУ», кафедра онкологии, ассистент,
тел.: (+37529)181-15-68, aniutiniglazki@mail.ru
Шелкович Светлана Евгеньевна – ГУО «БелМАПО», кафедра онкологии, доцент, тел.: (+37529) 382-82-29, s.shelkovich@mail.ru
Демидчик Юрий Евгеньевич – ГУО «БелМАПО», ректор, тел.: (+37529) 631-64-11, yu.demidchik@gmail.com

Anishchanka Hanna, Shelkovich Sviatlana, Demidchik Yuri.

В большинстве случаев лечение пациенток с карциномами яичников заключается в выполнении циторедуктивной операции и проведении курсов комбинированной химиотерапии на основе производных платины и таксанов. При исходно нерезектабельных ситуациях или рецидивах опухоли применение цитостатиков имеет самостоятельное значение [1,2].

Использование таксанов у пациенток, страдающих раком яичников позволило в свое время значительно улучшить показатели выживаемости. Однако, несмотря на этот важный факт, было установлено, что препараты данной группы в рекомендуемых «стандартных» дозировках способны вызывать не только транзиторные побочные эффекты, но и серьезные осложнения, требующие продолжительной коррекции с прерыванием курсов основного противоопухолевого лечения [2]. Кроме того, зачастую проблема лекарственного лечения заключается в исходной химиорезистентности пациенток, с прогрессированием заболевания на фоне проводимой терапии.

Таким образом, показания к лечению производными таксанов требуют индивидуализации, а для этого необходимо располагать надежным маркером, позволяющим достоверно определять целесообразность назначения цитостатиков. Одно из прогрессивных направлений в этом вопросе может быть связано с иммуногистохимической идентификацией в удаленных опухолях трансдуцин подобного протеина TLE3, который представляет собой транскрипционный репрессор, принимающий участие в дифференцировке эпителиальных клеток и канцерогенезе [3,4].

Kulkarni S.A. et al. [5] оценили значимость уровня экспрессии TLE3 в опухолях молочной железы. Оказалось, что наличие положительной реакции к данному маркеру в раковых клетках сопряжено с низким риском возникновения рецидивов у пациенток, пролеченных с использованием таксанов. Было также показано, что повышенная экспрессия TLE3 ассоциирована с более высокой выживаемостью при применении таксанов в схемах комбинированной химиотерапии.

Высказано предположение, что TLE3 может быть маркером чувствительности не только к терапии таксанами, но и ко всем цитотоксическим препаратам, влияющим на различные фазы клеточного цикла. Данное предположение основано на том факте, что TLE3 взаимодействует непосредственно с хроматином и его протеинами, что может помочь выявить клетки в наиболее чувствительной к цитотоксическим препаратам фазе клеточного цикла. Для подтверждения данной гипотезы проводятся дополнительные исследования [4,6].

Материал и методы

Настоящее исследование состоит из 2-х частей – ретроспективной и проспективной. В ретроспективную выборку включены 100 пациенток с морфологически верифицированной серозной аденокарциномой яичников, которые за период с 30.01.2007 г. по 26.01.2012 г. прошли лечение в Минском городском клиническом онкологическом диспансере (МГКОД). В проспективную часть вошли 73 пациентки с первичным серозным раком яичников, пролеченых в МГКОД в 2012–2013 гг.

Ретроспективная выборка

В ретроспективной выборке средний возраст пациенток составил 57,0 лет (от 27,2 до 79,3 лет). Преобладали случаи распространенного заболевания III и IV стадии (n=92; 92,0%). Карциномы IIB (pT2BN0M0) и IIC (pT2CN0M0) стадии представлены только 3 (3,0%) и 5 (5,0%) случаями соответственно (таблица 1).

Пациенткам выполнялась циторедуктивная операция – экстирпация матки с придатками, оментэктомия и иссечение макроскопически определяемых опухолевых очагов. При необходимости производилась резекция смежных органов. В подавляющем числе случаев после завершения операции в брюшной полости оставались неудаленные опухолевые очаги, в том числе в 44% остаточные карциномы были больших размеров (таблица 2).

На 10–14 сутки послеоперационного периода всем пациенткам назначалась адъювантная полихимиотерапия с использованием стандартных лечебных схем на основе препаратов платины (цисплатин 75 мг/м^2, карбоплатин AUC5–7,5), дополненных таксанами (паклитаксел 175 мг/ м^2) или циклофосфамидом (500 мг/м^2). Было проведено по 6–8 циклов лекарственной терапии с интервалом между ними в 3 недели.

Таблица 1. **Распространение опухоли**

Стадия FIGO	TNM UICC	Количество больных (%)
IIB	T2BN0M0	3 (3,0%)
IIC	T2CN0M0	5 (5,0%)
IIIA	T3AN0M0	3 (3,0%)
IIIB	T3BN0M0	9 (9,0%)
IIIC	T3CN0M0 T1-3N1M0	57 (57,0%) 4 (4,0%)
IV	T1-3N0-1M1	19 (19,0%)

Таблица 2. **Варианты оперативных вмешательств**

Циторедукция	Количество наблюдений
неоптимальная	44 (44,0%)
оптимальная	29 (29,0%)
полная	27 (27,0%)
Всего	100 (100%)

Из 100 пациенток, включенных в исследование, схема полихимиотерапии с таксанами использована при лечении 86 исследуемых, остальные 14 получили лечение с добавлением к препаратам платины циклофосфана. В процессе и после завершения лечения за пациентками осуществлялось динамическое наблюдение и при возникновении рецидива специальное лечение коррегировали или возобновляли. У 12 пациенток возникли осложнения, приведших к отказу от проведения последних курсов химиотерапии, у 10 проведено изменение лечебной тактики из-за прогрессирования заболевания в процессе первой линии терапии

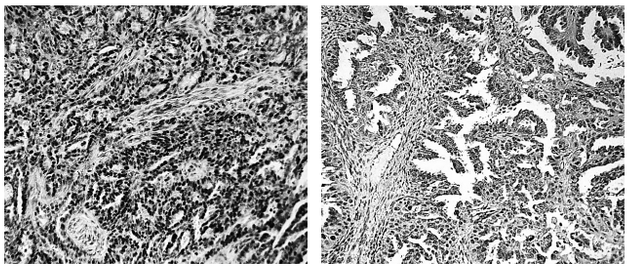
Длительность наблюдения определялась как время, прошедшее от начала специального лечения до момента окончания исследования. Предельный срок наблюдения составил 60 месяцев. При расчете общей наблюдаемой выживаемости (ОНВ) в качестве события принимали факт смерти пациентки вне зависимости от ее причины. Выживаемость свободная от рецидива (ВСР) рассчитывалась от даты окончания специального лечения до возникновения подтвержденного рецидива заболевания.

Проведение иммуногистохимического исследования удаленной опухолевой ткани осуществлялось по стандартной пероксидазно-антипероксидазной методике.

При экспрессии маркера в 30% опухолевых клеток и более пациентки были отнесены в группу TLE3-положительных опухолей, при экспрессии маркера менее чем в 30% опухолевых клеток – в группу TLE3-отрицательных (согласно рекомендациям, рисунок 1).

Для расчета выживаемости использовался метод Каплан–Майера. Сравнение показателей продолжительности жизни в различных группах проводилось на основании лог-рангового теста. Статистический анализ данных выполняли с использованием программы R-system V. 2.10.0 (GPL лицензия).

В процессе динамического наблюдения, из общего количества пациенток, включенных в исследование, у 69 (69,0%) возникло прогрессирование заболевания, причем у 52 (52,0%) женщин выявлен рецидив в малом тазу или брюшной полости, у 33 (33,0%) диагностированы отдаленные метастазы в печени, легких и надключичных лимфоузлах. В 22 (22,0%) случаях рецидив опухоли отмечен в регионарных лимфатических узлах позвздошной, парааортальной или паховой области. В 10 (10,0%)



А (x100) Б (x100)

Рисунок 1. **Ядерная экспрессия в клетках серозных опухолей яичников: А – положительная (более 30% ядер), Б – отрицательная (единичные клетки)**

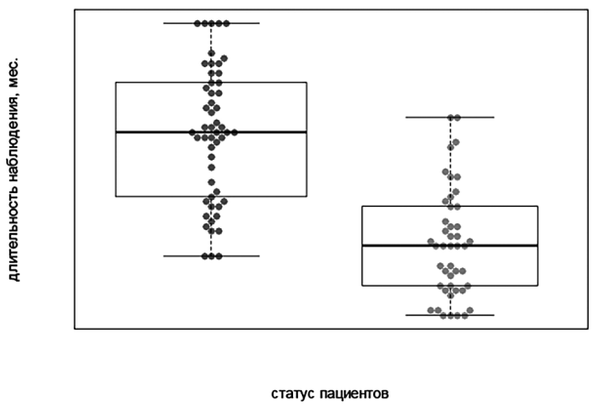


Рисунок 2. **Распределение сроков наблюдения и сроков смерти**

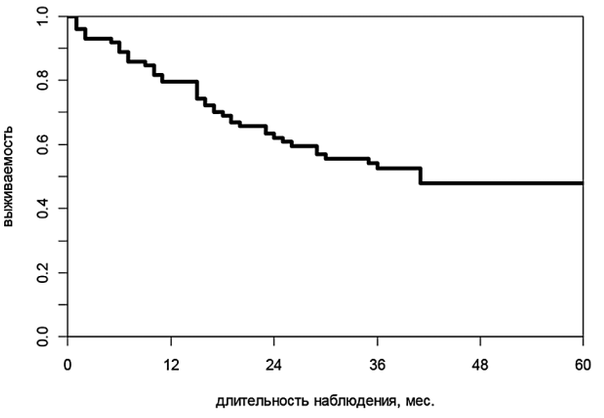


Рисунок 3. **ОНВ в наблюдаемой выборке**

Таблица 3. **Распределение пациенток в зависимости от экспрессии TLE3 и схемы химиотерапии**

Исследуемые группы	Количество наблюдений
TLE (–) паклитаксел	69 (69,0%)
TLE (–) циклофосфан	12 (12,0%)
TLE (+) паклитаксел	17 (17,0%)
TLE (+) циклофосфан	2 (2,0%)
Всего	100 (100,0%)

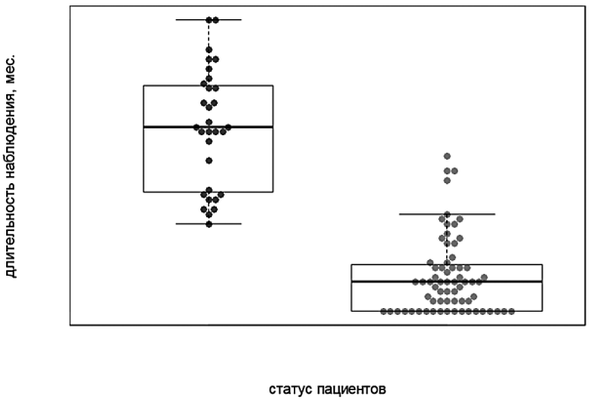


Рисунок 4. **Распределение сроков наблюдения и рецидива заболевания**

наблюдениях зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса в процессе проведения первичного лечения.

Медиана длительности наблюдения за пациентками составила: 38 мес. (Q1= 25; Q3=48) для выживших и 15 мес. (Q1= 7; Q3=23) для умерших (рисунок 2).

Наблюдаемая пятилетняя выживаемость в исследуемой выборке составила 0,480 (95%ДИ [0,379; 0,609]), а медиана времени жизни оказалась равной 45,5 мес. (рисунок 3).

Положительная экспрессия TLE3 выявлена у 19 (19%) женщин, отрицательная – у 81 (81%) пациентки. С учетом схемы химиотерапии первой линии и экспрессии маркера все пациентки подразделены на 4 группы (таблица 3). Наибольшее количество случаев представлено TLE 3 отрицательными опухолями, пролеченными с применением таксанов в первой линии химиотерапии.

Пациентки, пролеченные с применением таксанов и циклофосфана, оказались сопоставимы по объемам хирургического лечения.

Возобновление опухолевого процесса в половине случаев наступило в течение первых 9 месяцев (Q1= 6; Q3=18) от момента окончания лечения. Распределение сроков наблюдения и возникновения рецидива представлены на рисунке 4.

Проведена оценка общей наблюдаемой выживаемости среди положительно и отрицательно экспрессирующих TLE3 серозных карцином яичников. Оказалось, что у пациенток с положительной экспрессией изучаемого опухолевого маркера ОНВ составила 0,756 (95%ДИ [0,574; 0,996]), в группе с отрицательным показателем всего лишь 0,434 (95%ДИ [0,326; 0,578]). Причем, в случаях отрицательной опухолевой экспрессии TLE3 пациентки одинаково плохо отвечали, как на лечение таксанами, так и на использованный в лечебных циклах циклофосфан: 0,449 (95%ДИ [0,331; 0,607]) и 0,400 (95%ДИ [0,196; 0,818]) соответственно (рисунок 5). Однако в ходе статистического анализа эти показатели оказались статистически незначимыми (рлог-ранг = 0,110 и рлог-ранг = 0,248 соответственно).

Ввиду того, что на показатель общей наблюдаемой выживаемости, кроме первичного лечения, влияет лечение рецидивов болезни препаратами второй линии, оценить значение результатов терапии препаратами первой линии в зависимости от опухолевой экспрессии маркера TLE3 более корректно представляется по показателям пятилетней безрецидивной выживаемости (БСР).

Пятилетняя БСР в исследуемой группе составила 0,301 (95%ДИ [0,220; 0,412], (рисунок 6).

Выявлено статистически значимое влияние на БСР экспрессии TLE3 (рлог-ранг = 0,023 (рисунок 7). Пяти-

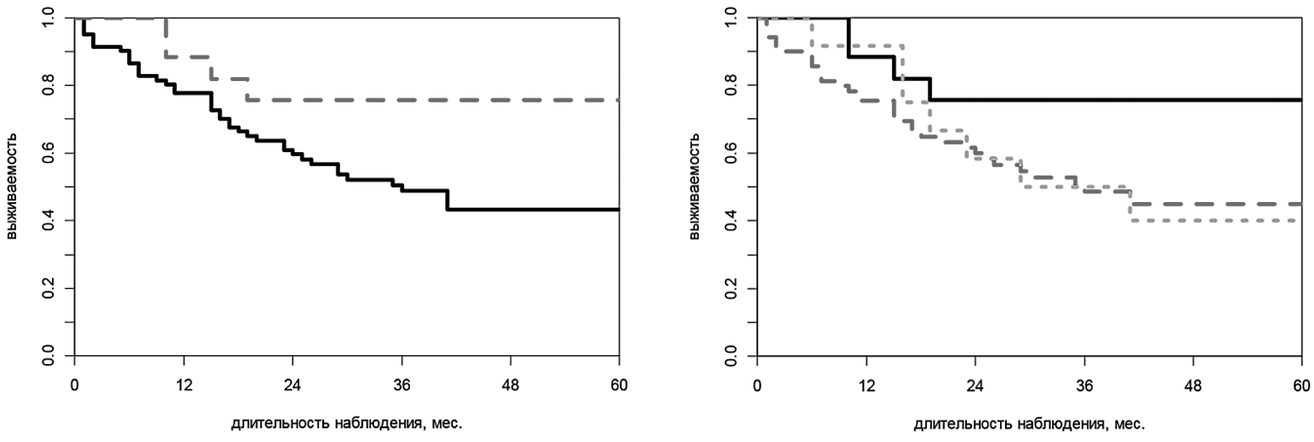


Рисунок 5. **ОНВ в зависимости от экспрессии TLE3в различных группах**

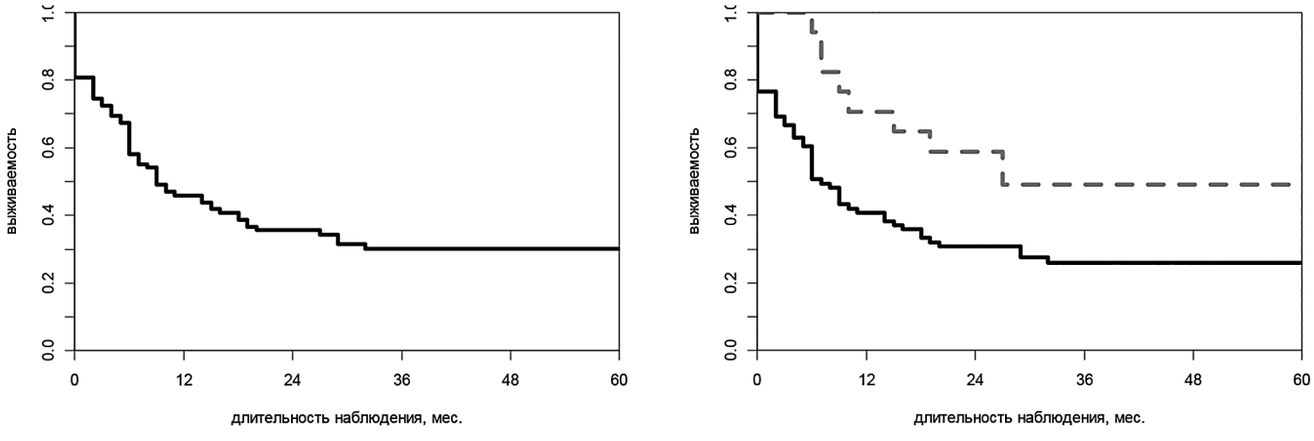


Рисунок 6. **ВСР в наблюдаемой выборке**

Рисунок 7. **ВСР в зависимости от экспрессии TLE3**

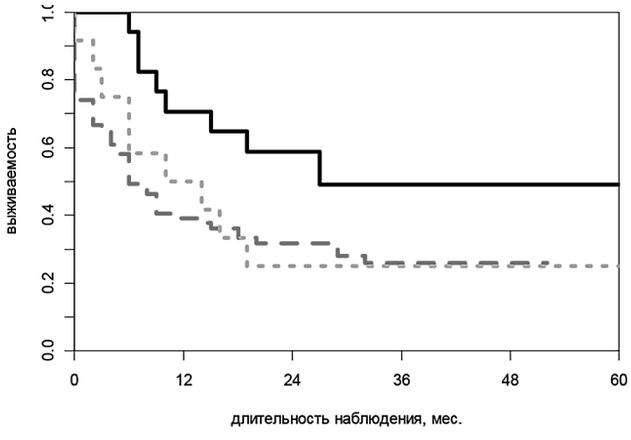


Рисунок 8. **ВСР в зависимости от схемы химиотерапии**

летняя ВСР в группе с положительной экспрессией TLE3 в 1,2 раза выше, чем в группе с отрицательной экспрессией TLE3 (0,490 (95%ДИ [0,287; 0,837]) и 0,261 (95%ДИ [0,179; 0,380]) соответственно).

При анализе зависимости пятилетней безрецидивной выживаемости от схем первой линии химиотерапии выявлено, что при использовании в лечебных схемах таксанов ВСР в случае положительной опухолевой экспрессии составила 0,490 (95%ДИ [0,287; 0,837]), а при отрицательной – 0,261 (95%ДИ [0,179; 0,380]). При сравнении безрецидивной выживаемости в двух группах с TLE3отрицательными опухолями, последние практически не отличались при различных вариантах лекарственного воздействия (таксаны и циклофосфан) и составили 0,261 (95%ДИ [0,172; 0,394]) и 0,250 (95%ДИ [0,094; 0,666]) соответственно. Однако статистически значимые различия не получены (рлог-ранг = 0,07, рисунок 8).

Проспективная выборка

В исследовании приняло участие 73 пациентки с первичным серозным раком яичников, пролеченых в МГКОД в 2012–2013 гг.

Клинико- морфологическая характеристика группы представлена в таблице 4.

Таблица 4. **Клинико-морфологическая характеристика пациенток**

Характеристики			Количество пациенток (%)
Возрастная группа (лет):	[18;45)		6 (8,2 %)
	[45;55)		20 (27,4%)
	[55;75)		43 (58,9%)
	[75;89)		4 (5,5%)
Распространение опухоли (TNM) :	II стадия	T2BN0M0	2 (2,7%)
		T2CN0M0	5 (6,8%)
	III стадия	T3AN0M0	8 (11,0%)
		T3BN0M0	3 (4,1%)
		T3CN0M0	34 (46,6%)
		T3CN1M0	7 (9,6%)
	IV стадия	T3BN0M1	1 (1,4%)
		T3CN0M1	8 (11,0%)
		T3CN1M1	5 (6,8%)
Степень дифференцировки:	G1		10 (13,7%)
	G2		23 (31,5%)
	G3		29 (39,7%)
	G4		6 (8,2%)
		БДУ	5 (6,8%)

Возраст пациенток варьировал от 55 до 75 лет. Половина пациенток имела распространение первичного опухолевого очага пределах IIIC стадии (34 чел., 46,6%). Поражение регионарных лимфатических узлов выявлено в 13 (17,8%) случаях: в 7 (9,6%) при III стадии и 5 (6,8%) – при IV. При IV стадии болезни метастатический плеврит верифицирован у 7 (53,8%) пациенток. У 5 женщин отмечены другие отдаленные метастазы: в печени – 2 (15,4%), пупке – 2 (15,4%), селезенке – 1 (7,7%) и у 2 (15,4%) – в надключичных лимфатических узлах. Низкодифференцированными опухолями G3–4 представлены 35 (47,9%) наблюдений, в том числе 29 (39,7%) при III стадии и 6 (8,2%) при IV стадией болезни.

На первом этапе циторедуктивной операции (удаление первичной опухоли и всех метастатических очагов) полностью удалить опухолевые массы удалось только в 20 (27,4%) случаях, в том числе: при II стадии – 6 (30%), при III – 13 (65%) и 1 (5%) при IVстадии опухолевого процесса. У 18 (24,7%) женщин осталась резидуальная опухоль менее 1см и в 35 (47,9%) случаях выполнена неоптимальная циторедукция. Т.о. 53 (72,6%) исследуемые женщины начали второй химиотерапевтический этап лечения с наличием остаточной опухоли.

Положительная экспрессия маркера выявлена в 24 (33%) исследуемых опухолях. В остальных 49 (67%) случаях опухоль не экспрессировала ТЛЕ 3 или экспрессия была слабовыраженной (окраска ядер была менее 30%). Последние отнесены к ТЛЕ 3 отрицательным опухолям.

Выбор схемы полихимиотерапии проводили в зависимости от экспрессии TLE3 в удаленной опухоли. Все пациентки, включенные в исследование в качестве первого химиопрепарата получали карбоплатин (AUC 5–6). Второй компонент схемы химиотерапии (паклитаксел, либо циклофосфан) в группе с TLE3 отрицательными опухолями назначался рандомизированно методом «последовательных номеров». В группе женщин с TLE3 положительными опухолями вторым препаратом схемы лекарственной терапии во всех случаях был паклитаксел (175 мг/м^2).

В результате сформированы три основные группы исследуемых: ТЛЕ 3 положительные, получающие таксаны (23, 32,9%) ТЛЕ 3 отрицательные, также пролеченные таксанами (21, 28,7%) и ТЛЕ 3 отрицательные, получающие циклофосфан (28, 38,3%).

Пациентки, включенные в исследование представлены неоптимальными циторедукциями в 48,6% случаев и в 25,0% и 26,4% оптимальными и полными соответственно (таблица 5).

Пациентки с положительной и отрицательной экспрессией ТЛЕ 3, пролеченные таксанами сопоставимы по объемам выполненных операций. Неоптимальные циторедукции у них выполнены в 44,0% и 42,8% случаев соответственно. В группе с отрицательной экспрессией ТЛЕ 3 и применением циклофосфана процент неоптимальных циторедукций составил 57,2.

Объективный эффект фиксирован с помощью метода компьютерной томографии (КТ). Для этого в случаях, когда хирургическое лечение носило неполный характер (оптимальная и неоптимальная циторедукция) в послеоперационном периоде выполнялась КТ органов брюшной полости и малого таза для визуализации и протоколирования оставленных опухолевых очагов. Такое же исследование по котрольным КТ срезам проводилось после окончания химиотерапевтического лечения. На основании данных КТ-исследований оценена резорбция опухолевых очагов по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

Среди 19 пациенток с полными циторедукциями к моменту завершения химиотерапии прогрессирование опухолевого процесса не отмечено.

Оценка непосредственного эффекта адъювантного лечения среди пациенток с наличием остаточной опухоли после хирургического этапа лечения представлена в таблице 6.

Таблица 5. **Характеристика выполненных циторедукций по группам**

Эффект	ТЛЕ+ таксаны		ТЛЕ- таксаны		ТЛЕ- ЦФ		ИТОГО	
Полная	7	30,0%	6	28,6%	6	21,4%	19	26,4%
Оптимальная	6	26,0%	6	28,6%	6	21,4%	18	25,0%
Неоптимальная	10	44,0%	9	42,8%	16	57,2%	35	48,6%
Общий итог	23	100,0%	21	100,0%	28	100,0%	72	100,0%

Таблица 6. **Характеристика непосредственного эффекта химиотерапевтического лечения у пациенток с неполной (оптимальная +неоптимальная) циторедукцией в исследуемых группах**

Эффект	ТЛЕ+ таксаны		ТЛЕ– таксаны		ТЛЕ-ЦФ		ИТОГО	
полная регрессия	7	43,8%	7	46,7%	10	45,5%	24	45,2%
частичная регрессия	8	50,0%	5	33,3%	7	31,8%	20	37,7%
Объективный эффект	15	93,8%	12	80,0%	17	77,3%	44	82,9%
стабилизация	1	6,3%	0	0,0%	4	18,2%	5	9,5%
прогрессирование	0	0,0%	3	20,0%	1	4,5%	4	7,6%
Общий итог	16	100,0%	15	100,0%	22	100,0%	53	100,0%

В результате адъювантной лекарственной терапии объективный ответ среди пациенток с ТЛЕ-3 положительной опухолевой экспрессией получен в 93,8% и в 80,0% и 77,3% у пациенток с ТЛЕ-3 отрицательной опухолью. Полная клиническая регрессия оставшейся после хирургической операции опухолевой ткани отмечена у 24 (45,2%) пациенток. Практически в идентичных значениях во всех исследуемых группах. Уменьшение остаточной опухоли на 50% и более зарегистрировано в 8 (50,0%) случаях в группе с положительной экспрессией ТЛЕ-3 и в 20 (37,7%) случаях: по 33,3% и 31,8% в группах с ТЛЕ-3 отрицательными опухолями. Прогрессирование заболевания на фоне лечения не отмечено среди ТЛЕ-3 положительных и выявлено у 4 (7,6%) пациенток с ТЛЕ-3 отрицательными опухолями, в 3 (20,0%) случаях среди лечившихся таксанами и в одном (4,5%) случае при использовании циклофосфана.

Причем, необходимо напомнить, что по количеству неполных циторедукций пациентки распределены по группам неравномерно. Поэтому мы дополнительно оценили регрессию опухоли в зависимости от схем терапии и экспрессии маркера среди пациенток с неоптимальной циторедукцией (таблица 7).

Оказалось, что среди ТЛЕ-3 отрицательных пациенток полная резорбция опухоли наблюдалась в два раза чаще при лечении циклофосфаном (7, 43,8%) по сравнению с группой ТЛЕ-3 отрицательных женщин, пролеченных таксанами (2,22,2%). Прогрессирование заболевания на фоне лечения выявлено только среди пациенток с отрицательной экспрессией ТЛЕ-3 с применением таксанов (2,22,2%).

Заключение

По данным G. Samimi et al. [6] в карциномах яичников экспрессия TLE3 встречается в 30% случаев и зависимость результатов лечения от его экспрессии получена только для эндометриоидных и светлоклеточных вариантов опухоли. В наше исследование включены серозные карциномы и показатель положительной экспрессии TLE3 составил 19% в ретроспективной выборке и 33% в проспективной. Однако данный процент может оказаться более значительным,

Нами установлена статистически достоверная связь экспрессии TLE3 и ВСР (рлог-ранг = 0,023). Пятилетняя

Таблица 7. **Характеристика непосредственного эффекта химиотерапевтического лечения у пациенток с неоптимальная циторедукциией в исследуемых группах**

Эффект	ТЛЕ+ таксаны		ТЛЕ– таксаны		ТЛЕ-ЦФ		Итого	
полная регрессия	2	20.0	2	22.2	7	43.8	11	31.4
частичная регрессия	7	70.0	5	55.5	5	31.2	17	48.6
стабилизация	1	10.0	0		4	25.0	5	14.3
прогрессирование	0	0.0	2	22.2	0	0.0	2	5.7
Всего	10	100%	9	100%	16	100%	35	100%

безрецидивная выживаемость в группе с положительной экспрессией TLE3 составила 0,490 и 0,261 в случаях с отрицательной экспрессией маркера. Объективный ответ у пациенток с ТЛЕ-3 положительной опухолевой экспрессией получен в 93,8% случаев.

Наблюдаемая пятилетняя выживаемость также оказалась более высокой у пациенток с положительной экспрессией маркера, но ввиду малочисленности выборки этот результат оказался статистически недостоверным. Интерес представляют показатели ОНВ у пациенток с отрицательной опухолевой экспрессией, пролеченных разными схемами терапии первой линии – показатели ОНВ практически не различались при использовании паклитаксела или циклофосфана. Среди ТЛЕ-3 положительных пациенток прогрессирование заболевания во время первичного лечения не было, и отмечено у 4 (7,6%) пациенток с ТЛЕ-3 отрицательными опухолями: в 3 (20,0%) в группе лечившихся таксанами и в одном (4,5%) случае при использовании циклофосфана.

С учетом тяжести токсических осложнений в виде полинейропатий при таксановой терапии и необходимости дополнительной преднъекционной гормональной подготовки при одинаковых результатах лечения, можно предпочесть использование менее токсичного и более простого в использовании химиопрепарата для лечения TLE3-отрицательных опухолей.

Таким образом, в результате проведенного исследования мы пришли к выводу о целесообразности определения экспрессии TLE3 в удаленной серозной карциноме яичников с целью выявления групп пациенток, чувствительных к химиотерапии таксанами (при положительной экспрессии) и пациенток с плохим прогнозом (при отрицательной экспрессии), которым, возможно необходимо начинать химиотерапевтическое лечение с препаратов второй линии.

Литература:

1. Лечение распространенного рака яичников: итоги работы отделения клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за 1993–2010 гг. / С.А. Тюляндин [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук.– 2011.– № 12.– С. 4–9.
2. Тюляндин С.А. Рак яичников: химиотерапия второй линии // Практическая онкология. Рак яичников.– 2000.– № 4.– С. 32–37.
3. T-cell factor 3 regulates embryonic stem cell pluripotency and self-renewal by the transcriptional control of multiple lineage pathways.
4. Tam WL, Lim CY, Han J, Zhang J, Ang YS, Ng HH, Yang H, Lim B.
5. Stem Cells. 2008 Aug;26 (8):2019–31. doi: 10.1634/stemcells.2007–1115. Epub 2008 May 8.
6. Groucho/transducin-like Enhancer-of-split (TLE) -dependent and -independent transcriptional regulation by Runx3.
7. Yarmus M, Woolf E, Bernstein Y, Fainaru O, Negreanu V, Levanon D, Groner Y. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 May 9;103 (19):7384–9. Epub 2006 May 1.
8. Swati A Kulkarni, David G Hicks, Nancy L Watroba et al. TLE3 as a candidate biomarker of response to taxane therapy// Breast Cancer Research.– 2009.–11: R17.– P 1–10.
9. Samimi G., Ring B.Z., Ross D.T. et al. TLE3 Expression Is Associated with Sensitivity to Taxane Treatment in Ovarian Carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Feb;21 (2):273–279.

Возможности жидкостной цитологии в диагностике рака мочевого пузыря

М. Г. ЛЕОНОВ[1], Т. В. ШЕЛЯКИНА[2], А. А. ТХАГАПСО[1], Я. Х.–Б. ЕРШОВА[1], С. А. БЕЛЯЕВА[1]

[1]ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» г. Новороссийск
[2]Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

В исследование включено 323 человека (первая группа – 150 пациентов с подозрением на рак мочевого пузыря, вторая – 173 больных раком мочевого пузыря, после проведенного лечения). Всем обследуемым было выполнено цитологическое исследование промывных вод мочевого пузыря традиционным методом и методом жидкостной цитологии. Дана сравнительная характеристика этих методов исследования и показана значительная эффективность метода жидкостной цитологии в диагностике рака мочевого пузыря и его местных рецидивов.

Ключевые слова: паллиативная медицинская помощь, объем стационарной помощи онкологическим больным, онкология, потребность в паллиативной помощи.

Сведения об авторах:
Леонов Михаил Генрихович – главный врач ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» (г. Новороссийск), доктор медицинских наук, доцент. Тел. моб. +7–918–48–39–444, эл. почта: novonko@yandex.ru
Шелякина Татьяна Васильевна – доктор медицинских наук, профессор Ростовского научно-исследовательского онкологического института
Тхагапсо Андзаур Асланович – врач-онколог ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» (г. Новороссийск)
Ершова Янина Хаим-Беньяминовна – врач клинической лабораторной диагностики ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» (г. Новороссийск)
Беляева Софья Александровна – врач-онколог ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» (г. Новороссийск)

Рак мочевого пузыря составляет 70% новообразований органов мочевого тракта и около 4% в структуре всей онкологической патологии в России. Среди всех онкоурологических заболеваний он занимает второе место после рака предстательной железы и третье – по смертности от него [1; 2; 3]. При этом величины показателей смертность в Российской Федерации от рака мочевого пузыря превышает мировой показатель на 19,8%, а США – на 38,4% [4; 5; 6].

Частота рецидивов рака мочевого пузыря после радикального лечения остается высокой и составляет до 85–90% в течение 5 лет, причем 50% рецидивов возникает в течение первого года наблюдения [7; 8; 9].

Известные традиционные способы цитологической диагностики рака мочевого пузыря по осадку мочи или по смыву мочевого пузыря имеют ряд недостатков: загрязнение фона исследуемого препарата воспалительными элементами, кристаллами мочевых солей, слизью, эритроцитами, бактериями; плохая сохранность и повреждение клеток; клеточный материал на предметном стекле располагается неравномерно; имеются участки многослойности, что создает невозможность быстрого обзора препарата. Диагностическая ценность традиционного цитологического исследования в диагностике рака мочевого пузыря невелика и составляет не более 40–54% [10; 11; 12].

В связи с этим своевременное выявление и совершенствование методов диагностики ранних форм злокачественных новообразований мочевого пузыря остается актуальной проблемой современной онкологии.

Нами была предпринята попытка повышения диагностических возможностей цитологической диагностики рака мочевого пузыря и его местных рецидивов с помощью метода жидкостной цитологии с использованием питательной среды 199.

Питательная среда 199 была апробирована в 2008 г. в условиях цитологической лаборатории ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» (г. Новороссийск) в проведении жидкостной цитологии для диагностики рака и предраковой патологии шейки матки, которая значительно повышает диагностическую ценность исследования (рака шейки матки в 2,5 раза, дисплазий в 1,4 раза).

Цель исследования – повышение диагностических возможностей цитологической диагностики рака мочевого пузыря и его рецидивов.

Материалы и методы

За период 2011–2013 гг. в исследование было включено 323 человека, из них 150 пациентов с подозрением на рак мочевого пузыря, проходивших диагностическое обследование в ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» (г. Новороссийск), и 173 больных раком мочевого пузыря после проведенного лечения (комбинированного или комплексного). Этим больным были выполнены различные варианты органосохраняющих операций.

Всем обследуемым выполняли цистоскопию гибким фиброуретероцистоскопом «Karl Storz». После окончания

которой получали спиртовый смыв по методу В. Т. Кузьмина (1963), делили его на две порции, одну из которых исследовали традиционным цитологическим методом, другую – методом жидкостной цитологии. При выполнении жидкостной цитологии полученный смыв центрифугировали на центрифуге «Элекон ЦЛМН-Р10–01» при скорости 1500 об/мин в течение 10 мин. К полученному осадку в объеме 100–400 мкл добавляли питательную среду 199 в объеме 4 мл для получения клеточной суспензии. Клеточную суспензию центрифугировали в цитофуге «Stat Spin CytoFuge 2» при скорости 1000 об/мин в течение 8 мин. Полученные монослойные tospin-препараты высушивали на воздухе. Фиксацию цитологических препаратов проводили фиксатором Май-Грюнвальда, окраску препаратов выполняли по методу Романовского-Гимза на универсальном настольном роботе «Shandon Varistain Gemini ES», Англия, позволяющем свести к минимуму погрешности метода, улучшающим качество фиксации и окраски, обеспечивающим быстрое и одновременное окрашивание большого количества цитологических препаратов.

Микроскопирование цитологических препаратов проводили под иммерсионной системой с использованием видиомикроскопа «Micros' MC 1000 (LCD), Австрия (окуляр 10х, объектив 100х, увеличение 1000). Видиомикроскоп «Micros' MC 1000 (LCD) со встроенной электронной системой, жидкокристаллическим сенсорным дисплеем, позволяющий проводить просмотр изображения в реальном времени. Результаты микроскопирования фотографировались и сохранялись на CD Cart, которая позволяет составить фотоархив микропрепаратов.

Для оценки эффективности метода жидкостной цитологии проводили сопоставление результатов исследуемого метода и традиционного цитологического исследования.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования обнаружена существенная разница в диагностике рака мочевого пузыря и его рецидивов после проведенного лечения среди сравниваемых групп (табл. 1).

Из 150 обследуемых первой групп традиционным методом цитологической диагностики рак мочевого пузыря диагностирован у 89 (59,3%) больных, а методом жидкостной цитологии – у 118 (76,9%). Выявляемость рака мочевого пузыря при использовании метода жидкостной цитологии больше на 32,6%, чем при традиционном цитологическом исследовании ($p<0,05$).

Во второй группе из 173 больных, находящихся на диспансерном наблюдении после проведенного лечения по поводу рака мочевого пузыря, рецидив заболевания традиционным цитологическим исследованием диагностирован в 54 (31,2%) случаев, а при использовании метода жидкостной цитологии в 70 (40,4%). Диагностическая ценность жидкостной цитологии на 29,6% выше ($p<0,05$), чем при обычном цитологическом методе.

В результате применения метода жидкостной цитологии снизилось количество неудовлетворительных микроскопических препаратов на 24,6%. Диагностическая ценность метода жидкостной цитологии в диагностике РМП и его рецидивов в целом выше в 1,3 раза.

На рис. 1 представлен внешний вид цитологических препаратов, полученных традиционным цитологическим исследованием и методом жидкостной цитологии.

На рис. 2 представлена микроскопическая картина цитологических препаратов, полученных традиционным способом, а на рис. 3 – методом жидкостной цитологии.

Таким образом, жидкостная цитология с использованием питательной среды 199, в отличие от традиционного цитологического исследования осадка мочи или смыва мочевого пузыря, значительно повышает чувствительность цитологического метода исследования за счет получения монослойных tospin-препаратов. Tospin-препараты характеризуются равномерным, тонкослойным (монослойным) распределением клеточного материала на небольшом участке предметного стекла, хорошей визуализацией деталей ядра и цитоплазмы, значительным снижением числа элементов воспаления, эритроцитов, слизи, бактерий, кристаллов мочевых солей, артефактов, сокращает время и повышает производительность исследования.

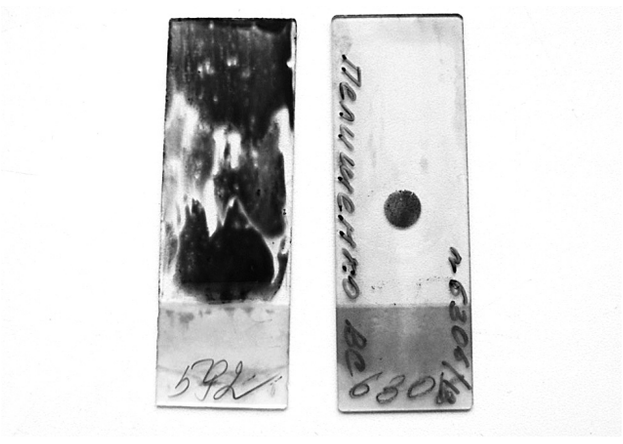


Рис. 1. **Внешний вид микропрепаратов на предметном стекле, приготовленных традиционным цитологическим методом и методом жидкостной цитологии**

Таблица 1. Сравнительная оценка эффективности цитологических методов

Исследуемая группа	Количество исследуемых	Метод жидкостной цитологии N (%)	Традиционное цитологическое исследование N (%)	P
Подозрение на РМП	150	118 (76,6)	89 (59,3)	p<0,05
Диспансерные больные РМП	173	70 (40,4)	54 (31,2)	p<0,05

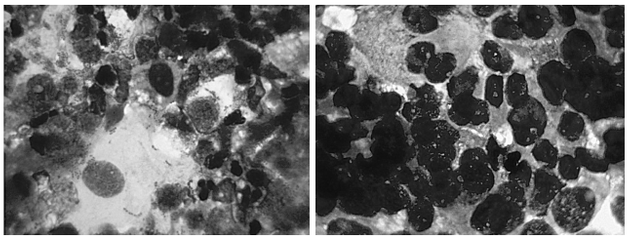


Рисунок 2. **Цитологические препараты, приготовленные традиционным методом (микрофотографии). Окраска по Романовском-Гимзе, х1000**

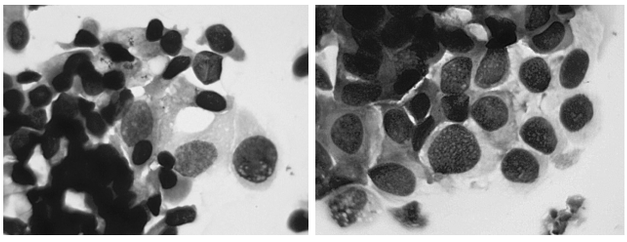


Рисунок 3. **Цитологические препараты, приготовленные методом жидкостной цитологии (микрофотографии). Окраска по Романовскому-Гимзе, х1000**

Питательная среда 199 благодаря содержанию солей Хенкса с глютамином представляющих собой смесь в очищенной воде неорганических солей, аминокислот, витаминов, глюкозы, поддерживает постоянство pH, осмотическое давление и обеспечивает клетки необходимыми питательными веществами и предназначена для консервирования образцов клеток в промежутке между отбором материала и его анализом.

Использование питательной среды 199 значительно повышает возможности сохранения и транспортировки клеток (до 72 ч) и их дальнейшего использования для морфологических и иммуноцитохимических исследований.

Питательная среда 199 выпускается отечественной промышленностью, что обуславливает невысокую себестоимость, а также обеспечивает соответствие использование метода жидкостной цитологии критерию промышленной применяемости.

Особенность используемой питательной среды 199 для жидкостной цитологии в диагностике опухолей мочевого пузыря состоит в том, что она используется для транспортировки, накопления, сохранения и промывания образцов клеток, изъятых у пациентов для последующего цитологического и/или иммуноцитохимического анализа максимально приближенной к естественным физиологическим условиям их существования. Питательная среда 199 обеспечивает значительно более длительное сохранение исследуемых клеток без изменения их морфологической структуры.

Использование метода жидкостной цитологии в онкологии, урологии, клинической лабораторной диагностики значительно повышает чувствительность метода цитологического исследования в диагностике опухолей мочевого пузыря.

Литература:

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 году // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.– 2006.– № 17 (3).– С. 52–89.
2. Пушкарь Д. Ю., Говоров А. В., Матвеев В. Б. и соавт. Эпидемиология рака мочевого пузыря // Пленум правления Российского общества урологов.– Нижний Новгород, 2009.– С. 280–286.
3. Злокачественные новообразования в России в 2012 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой.– М., 2012.– 250 с.
4. Аль-Шукри С. К., Ткачук В. Н. Опухоли мочеполовых органов: руководство для врачей.– СПб.: «Питер», 2000,– 320 с.
5. Долгов В. В., Шабалова И. П., Миронова И. И. и соавт. Выпотные жидкости. Лабораторное исследование.– М.– Тверь, 2006.– 161 с.
6. Григорьев Е. Г., Фролова И. Г., Усынин Е. А. и соавт. Рак мочевого пузыря: возможности лучевых методов диагностики (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал.– 2013.– № 3 (57).– С. 75–81.
7. Русаков И. Г., Быстров А. А. Хирургическое лечение, химио- и иммунотерапия больных поверхностным раком мочевого пузыря // Практическая онкология.– 2003.– Т. 4.– № 4.– С. 214–224.
8. Фигурин К. М. Рак мочевого пузыря // Современная онкология.– 2003.– № 2.– С. 59–62.
9. Державец Л. А. Анализ лабораторных факторов прогноза безрецидивной выживаемости пациентов, страдающих немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря // Тез. VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии 16–18 сентября 2014 года.– Казань, 2014.– С. 695–696.
10. Клиническая онкоурология / под ред. Б. П. Матвеева.– М., 2011.– 934 с.
11. Переверзев А. С., Петров С. Б. Опухоли мочевого пузыря.– Харьков «Факт», 2002.– 303 с.
12. Руководство по цитологической диагностике опухолей человека / под ред. А. С. Петрова.– М. «Медицина», 1976.– 301 с.

JOURNAL
OF MALIGNANT
TUMOURS

Послеоперационная радиотерапия немелкоклеточного рака легкого: аргументы за

МУФАЗАЛОВ Ф. Ф., ШАРИПОВА Н. С.

Ключевые слова: послеоперационная радиотерапия, немелкоклеточный рак легкого

Контактная информация:
Муфазалов Фагим Фанисович, ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ республики Башкортостан, г. Уфа, тел.: +79050058625, MufazalovFagimFanisovich, e-mail: prffm@mail.ru
Шарипова Наиля Саматовна, ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ республики Башкортостан, г. Уфа, тел.: +79649572649, SharipovaNailyaSamatovna, e-mail: sh-nailya27@mail.ru

Резюме: Несмотря на успехи в лечении, рак легкого по-прежнему занимает первое место в структуре смертности от злокачественных новообразований. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет около 85% всех раков легкого. Стандартом лечения раннего НМРЛ является операция. Ввиду большой части пациентов, которые продолжают страдать от локального рецидива после радикальной хирургии и адъювантной химиотерапии, следует пересмотреть роль послеоперационной радиотерапии (ПОРТ) при НМРЛ.

Результаты мета-анализа ПОРТ, опубликованного в 1998 г., были неутешительными. Адъювантная лучевая терапия при pN0 и pN1 увеличивала риск смерти на 21%, снижая 2-х летнюю общую выживаемость на 7%. При III стадии и pN2 результаты были неоднозначными: ПОРТ несколько улучшала локальный контроль, но не влияла на общую выживаемость.

Наряду с критикой мета-анализа, в литературе приводятся данные рандомизированных исследований, подтверждающих пользу ПОРТ.

В данной обзорной статье будут рассматриваться потенциальные заблуждения о «вреде» ПОРТ, а также критические проблемы для определения показаний для проведения ПОРТ при НМРЛ.

Несмотря на успехи в лечении, рак легкого по-прежнему занимает первое место в структуре смертности от злокачественных новообразований во многих странах мира, в том числе и в Российской Федерации [1,2]. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет около 85% всех раков легкого [3]. Больные с I, II и IIIA стадией НМРЛ считаются потенциально резектабельными с 5- летней выживаемостью после радикальной операции ~ 60–90%, 30–70%, и 10–30%, соответственно [4,5,6]. Стандартом лечения пациентов с ранней стадией НМРЛ является операция [7]. Адъювантная терапия не рекомендуется для R0 резекции пациентам с I стадии НМРЛ в соответствии с действующими руководящими принципами NCCNV.3.2014. [8]. Тем не менее, 5-летняя выживаемость для пациентов с I стадией НМРЛ по данным разных авторов, колеблется от 50% до 90% [9] с рецидивом заболевания в течение 5 лет после операции [10], что стимулирует поиск эффективной адъювантной терапии в течение последних нескольких десятилетий.

Несмотря на многочисленные проспективные исследования, убедительных доказательств пользы послеоперационной терапии появились только недавно. Мета-анализ, в том числе исследования, которые сравнивали только операцию с операцией плюс адъювантная химиотерапия (ХТ), опубликованный в 1995 году, показали небольшое увеличение выживаемости на 5% у радикально прооперированных больных, получивших послеоперационную химиотерапию на основе платины по сравнению с пациентами без ХТ [11]. Благоприятный эффект адъювантной ХТ был подтвержден в больших исследованиях, начатых после мета-анализа. Он варьирует от 4% до 15% за 5 лет в пользу хирургии с адъювантной химиотерапией [12–15]. Кроме того, мета-анализ опубликованный в 2010 году, в том числе 8447 больных с обновленными данными из старых исследований, а также данные из всех последних исследований показывают абсолютное увеличение выживаемости на 4% в течение 5 лет (с 60% до 64%, $p<0,0001$) [16]. Таким образом, послеоперационная адъювантная химиотерапия у пациентов со II и III стадией НМРЛ на основе платины показала свое положительное влияние на общую выживаемость и в настоящее время считается стандартом лечения, основанная на 1 уровне доказательств.

С другой стороны, в отношении роли ПОРТ вопрос остается спорным. В 1998 г. в журнале Lancet были опубликованы результаты мета-анализа 9 рандомизированных исследований ПОРТ у 2128 пациентов с I–III стадией НМРЛ: он показал, что адъювантная ЛТ при pN0 и pN1 увеличивает риск смерти на 21%, снижая 2-х летнюю общую выживаемость на 7% (от 55 до 48%) (HR 1,21, 95% (1.08–1.34) ДИ $p=0,001$).При III стадии и pN2 результаты были неоднозначными: ПОРТ несколько улучшала локальный контроль, но не влияла на общую выживаемость [17].

В последующем данный мета-анализ периодически обновлялся [18]. В 2010 г. в базе данных Кохрановской библиотеки приведены результаты 11-ти рандомизированных исследований, но выводы первоначального мета-анализа не изменились – проведение ПОРТ было связано с относительным увеличением риск смерти на 18% со снижением 2-х- летней выживаемости на 5% [19].Тем не менее, так как авторы наблюдали относительное сниже-

ние частоты местных рецидивов на 24% (при всех стадиях вместе), вопрос о ПОРТ при pN2 пациентов, которые имели высокий риск местного рецидива, оставался в силе и заслуживал дальнейшего исследования.

С момента публикации мета-анализа были пересмотрены все ведущие мировые стандарты лечения НМРЛ, и произошло устойчивое снижение использования ПОРТ у больных с N2 с 65% пациентов в 1995 г. до 37% в 2002 г. [20].Такие кардинальные изменения в стандартах лечения не могли остаться незамеченными – появились публикации с вполне обоснованной критикой мета-анализа [21].

Авторы задавались вопросом об адекватности стадирования. Отмечалась что, в рандомизированных исследованиях не учитывались пересмотры в классификациях по TNM. Более того, во многих исследованиях не было достаточно информации о деталях хирургических резекций и стадировании по критерию N.

Отбор пациентов, по мнению многих экспертов, также был некорректен: в четырех исследованиях были пациенты без метастазов в лимфоузлы, и примерно одна четверть всех пациентов в мета-анализе была с pN0, в то время как менее одной половины больных с pN2. Поскольку у пациентов без признаков метастазов в лимфатических узлах, как правило, низкий риск местного рецидива, можно было бы ожидать, что ПОРТ может быть неэффективным.

Применяемые техника и технологии облучения во многих исследованиях, включенных вмета-анализ также вызвали немалое возмущение у специалистов. Со-60 применялся в семи исследованиях из девяти, что заведомо предполагает менее благоприятные результаты, чем лечение на линейных ускорителях. В одном исследовании, у пациентов, получавших лечение Со-60 5-летняя выживаемость составила 8% по сравнению с 30%, пролеченных на линейных ускорителях с КТ – планированием [22]. Большинство включенных исследований использовали методы, снижающие терапевтический индекс лучевой терапии. Боковые поля значительно увеличивали объем облучаемой ткани легких, использование блоков для спинного мозга, которые потенциально блокируют лимфоузлы средостения, могли несколько объяснить частоту локо-региональных рецидивов.Если бы исследования, включенные вмета-анализ были проанализированы в контексте современной терапии, заключают авторы, ни одно исследование не считалось бы приемлемым.

Вполне обоснованной критике подверглись дозы и режимы фракционирования облучения. Суммарная очаговая доза (СОД) в большинстве исследований сейчас могут считаться чрезмерно высокими. В пяти 5 исследованиях используются СОД до 60 Гр, в двух дополнительных исследованиях использовали большие разовые дозы (2,6–3,0 Гр), которые могли отразиться на поздней легочной токсичности. Сопровождающие мета-анализ публикации показали, что риск интеркуррентных смертей» был напрямую связан с биологической эффективной дозой (БЭД) [23]. Еще в 1986 г. исследование LungCancerStudyGroup 773 показало, что СОД 50 Гр может быть достаточным, чтобы обеспечить локо-региональный контроль. [24]

На не менее важные недостатки этого мета-анализа (дисбаланс в структуре) указаны в исследовании Groupe d'Etude et de Traitment des Cancers Bronchiques [25] – 728 человек (более чем одна треть больных) были включены пациенты с pN0, использован Со-60, СОД достигла 60 Гр по 2,5 Гр за фракцию Интеркуррентных смертей в течение 5 лет составило 31% с ПОРТ по сравнению с 8% без-ПОРТ, и выявлена корреляция этих смертей с разовой очаговой дозой.

Наряду с критикой мета-анализа приводились результаты рандомизированных исследований в пользу применения современной ПОРТ предусматривающей применение соответствующей техники и технологии, режима фракционирования и суммарных доз облучения.

Так, рандомизированное исследование Universit Cattolica del Sacro Cuore [26] – 104 больных с I стадией НМРЛ, предоставило провокационные доказательства поддержки современной лучевой терапии на линейных ускорителях с КТ-планированием, коррекцией неоднородностей и использованием ограниченных объемов облучения. Лучевая терапия СОД 50,4 Гр разовой дозой 1,8 Гр. значительно снизила риск местных рецидивов – 23% в контрольной группе против 2,2% в группе ПОРТ (p=0,002), 5-летняя выживаемость с и без ПОРТ составила 67% и 58%, соответственно (p =0,048).Также не отмечалось чрезмерной токсичности в группе ПОРТ.

Следующее исследование было ограничено IIIA стадией НМРЛ у 224 пациентов, в том числе 88 больных, получивших ПОРТ СОД 50,4 Гр [27]. Пациенты с высоким и средним риском (в зависимости от количества и расположения пораженных лимфатических узлов pN1 и pN2) получили наилучшие показатели местного контроля и общей выживаемости, хотя преимущество в общей выживаемости были у пациентов высокого риска (p = 0.0002).

В докладе Университета Пенсильвании [28] показана важность использования умеренных доз облучения. Все пациенты получили ПОРТ на линейных ускорителях энергией 6 МэВ или выше. Общая выживаемость и локальный контроль были благоприятными (с учетом популяции пациентов) и риск смерти от интеркуррентных заболеваний у пациентов, получивших менее 54 Гр составило 2%.

Анализ базы данных SEER (1988–1995 гг.) предоставил результаты ПОРТ у более 4000 больных с T 1–3 N1–2 стадией НМРЛ. ПОРТ продемонстрировала увеличение общей 5-летней выживаемости с 16 до 22% и безрецидивной выживаемости с 25 до 30% при Наиболее критичным фактором при этом были метастазы в четырех и более лимфоузлах, независимо от N1 или N2 [29].

Вопросы токсичности современной ПОРТ были освещены в польском исследовании [30], где сравнивали результаты лечения 171 больного с pN2 НМРЛ 3D-конформной ЛТ и 120 больных с pN1 без ПОРТ. За два года наблюдения не было обнаружено существенных различий в легочно-сердечных осложнениях, частота смертей от нераковых заболеваний в группе ПОРТ и без ПОРТ составила 5,3% и 5,0% соответственно.

В ретроспективном исследовании 199 больных с p T1–3N1M0 НМРЛ перенесших радикальную операцию [31] изучили факторов риска возникновения локального рецидива. Было выявлено, что риск локального рецидива был высок у пациентов с неполной медиастинальной диссекцией и поражением лимфоузлов 10-й группы. Следовательно, данный контингент также могут извлечь выгоду из адъювантной ПОРТ.

Задачой ПОРТ является воздействие на субклинические метастазы и общепринято она применяется в случае неблагоприятных возможностей для местного рецидива, такие как положительных хирургические края или других факторов риска для локального рецидива. Оценка закономерности рецидива после операции и возможной токсичности, связанных с ПОРТ, определяет соотношение польза / риск в послеоперационной терапии.Даже если риск местных рецидивов при начальных стадиях рака легких, как правило, считается малым по сравнению с риском отдаленного рецидива, частота локального рецидива, крайне непостоянна, и по литературным данным, составляет от 6% до 45% при I стадии и от 7% до 55% для II стадии заболевания [32–34]

Согласно всех приведенных выше исследований, вероятность развития рецидива заболевания определялась критериями T и N. Данную оценку можно охарактеризовать «количественной». Однако, на сегодняшний день, есть результаты работ, которые отражают значимость других–«качественных» факторов риска для местного и регионального рецидива. Так анализ наблюдения в течение 42 месяцев 1402 больных с I–III стадией (N0-N1) НМРЛ после радикальной операции без ПОРТ выявил, что значимыми факторами риска для местного рецидива явились: объем операции (сегментэктомия+клиновидная резекция vslобэктомия+билобэктомия+пневмонэктомия), размер опухоли> 2,7 см, наличие висцеральной плевральной инвазии (VPI, visceralpleuralinvasion). Для регионального ре-

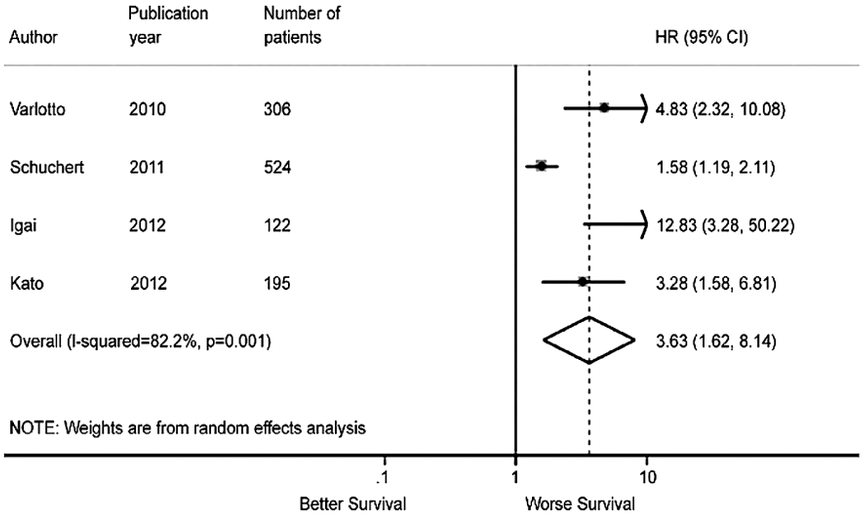


Рисунок 1 **Безрецидивная выживаемость в зависимости от лимфоваскулярной инвазии (Lymphovascular Invasion as a Prognostic Indicator in Stage I Non- Small Cell Lung Cancer: ASystematic Review and Meta-Analysis, Ann ThoracSurg 2014;97:965–72)**

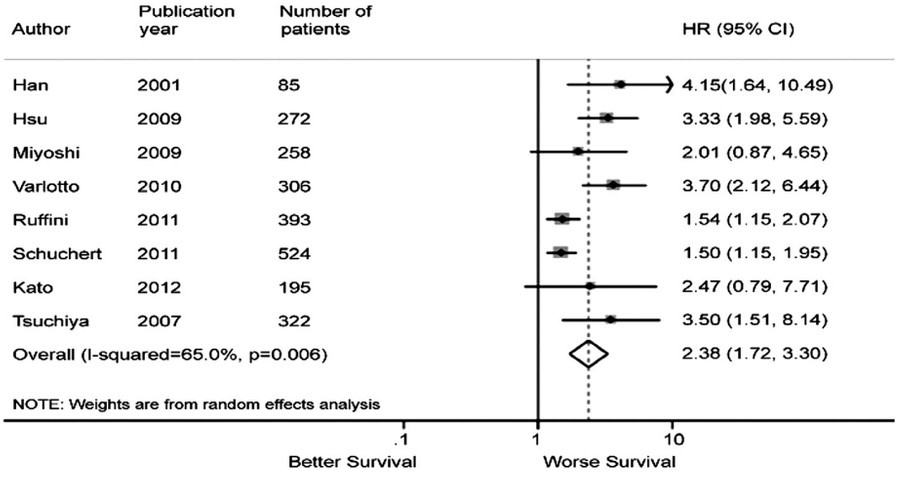


Рисунок 2 **Общая выживаемость взависимости от лимфоваскулярной инвазии (Lymphovascular Invasion as a Prognostic Indicator in Stage I Non- Small Cell Lung Cancer: ASystematic Review and Meta-Analysis, Ann ThoracSurg 2014; 97:965–72)**

цидива было критичным наличие pN1, VPI и лимфоваскулярная инвазия (LVI, lymphovascularspaceinvasion). [35]

Систематический обзор литературы (MEDLINE/EMBASE) в исследовании [36] выявил, что наличие лимфоваскулярной инвазии у больных I стадией НМРЛ было ассоциировано с худшей безрецидивной выживаемостью (HR=3.63; от 1.62 до 8.14 CI=95%) и худшей общей выживаемостью (HR =2.38; от 1.72 до 3.30 CI =95%) (рис.1и 2.)

Таким образом, эти и другие исследования, опубликованные ранее, продемонстрировали, что наличие лимфоваскулярной инвазии является независимым от критерий T и N неблагоприятным прогностическим фактором для развития местных и отдаленных рецидивов НМРЛ.

До конца также не решены вопросы необходимости ПОРТ у пациентов с докзанной вовлеченностью лимфоузлов средостения, получившимнеоадъювантную химиотерапию и полную резекцию. Несколько исследований, а также мета-анализ, основанный на литературе, действительно описал эффективность с точки зрения выживаемости в пользу предоперационной химиотерапии [37–41]. Было показано, что снижение «медиастинальной стадии» является важным прогностическим фактором [38] и [40]. Тем не менее, частота рецидивов может быть достаточно высокой, как показано на обновленных результатах исследования II фазы неоадъювантной химиотерапии, где в течение 5-летнего периода наблюдения, у 60% пациентов был локальный рецидив [42]. Еще недавно опубликованное исследование также показало высокую частоту местных рецидивов у пациентов с IIIA N2 стадией со «сниженной» стадией после неоадъювантной химиотерапии. Пятилетний местно-региональный рецидив был в 31% случаев, а наиболее частые локорегионарные рецидивы появились в средостении (92%) и в прикорневых лимфатических узлах (23,7%), особенно высоким риск был в случае болезни N1 [43]. В другом ретроспективном исследовании, 5-летний локальный контроль в группе ПОРТ составил 82% против 35% в группе без ПОРТ.

За последние годы произошла большая совместная работа торакальных хирургов по улучшению определения распространенности лимфогенного метастазирования и полной резекции. Европейское общество торакальных хирургов EuropeanSocietyofThoracicSurgeons (ESTS) предложил руководящие принципы для надлежащегоинтраоперационного и предоперационного лимфатического стадирования [44] и [45]. Международная ассоциация по изучению рака легкого (IASLC) предложил определение полной резекции [46]. Все резецированные края – в том числе бронхиальные, венозные и артериальные культи и перибронхиальные мягкие ткани – должны быть микроскопически свободны от рака. Должны быть исследованы по меньшей мере три внутрилегочные и прикорневые узлы и по крайней мере три узла из лимфатической зоны в соответствии с расположением первичной опухоли.

Нет единого мнения о том, какой лимфатический коллектор должен быть удален для обеспечения максимальной выживаемости. Неясно также, влияет ли объем лимфодиссекции на долгосрочное выживание. На сегодняшний день нет III фазы исследования оценивающего более современную ПОРТ по сравнению с ПОРТ опубликованной в 1998 г. Продолжается исследование LungART (исследовательская группа с участием Intergr oupeFrancophonedeCancerologieThoracique (IFCT 0503), UnitedKingdomgroup (UK 11/NW/0075) и EORTC (EORTC 22055–08053) (NCT00410683)), которое будет сравнивать послеоперационную конформную лучевую терапию с ее отсутствием у пациентов НМРЛ после радикальной операции с N2 вовлеченными медиастинальными лимфоузлами. Пациенты могут иметь химиотерапию в неоадъювантном или адъювантном режиме, в объем облучения включают вовлеченные лимфатические узлы согласно гистологическому заключению, а также же лимфатические узлы высокого риска вовлечения в зависимости от местоположения опухоли [47]. К сожалению, в данном исследовании, окончательные результаты которого будут известны в 2022 г., снова не будут учтены все факторы неблагоприятного прогноза (лимфоваскулярная, висцеральная инвазия).

В настоящее время, адъювантное лечение НМРЛ фокусируется на химиотерапии и риске отдаленного метастазирования, а не на послеоперационной лучевой терапии, которая также может контролировать болезнь. Ввиду большой части пациентов, которые продолжают страдать от локального рецидива после радикальной операции и адъювантной химиотерапии, следует пересмотреть потенциальную синергию местной терапии в комбинации с эффективной системной терапии.

Назначение ПОРТ в настоящее время должно обсуждается индивидуально для каждого пациента с НМРЛ. Есть даже ранние стадии НМРЛ при которых риск локо-регионального рецидива высокий, что отражается на безрецидивной и общей выживаемости. Поэтому не стоит так категорично ссылаться на критерии T и N 0–1 и отказываться отПОРТ, надо научиться определять соответствующие факторы предикции ее эффективности. Конформная лучевая терапия должна быть обязательным, чтобы уменьшить токсичность и улучшить результаты. Основываясь на предыдущих исследованиях, следует выбирать для лечения только зоны с вовлеченными лимфатическими узлами и невовлеченными зонами с высоким риском, чтобы лучше защитить окружающие нормальные ткани и, следовательно, минимизировать связанную с лечением смертность. За последние десятилетия клиническая радиология была самой динамично развивающейся отраслью онкологии. Каждый год ее облик менялся гигантскими скачками и она будет интенсивно прогрессировать в ближайшие годы. Самые высокие медицинские технологии в онкологии (по сути технологии ядерной и атомной физики) применяются в клинической радиологии. Новым данным о ПОРТ следует принимать во внимание качество хирургии и прогресс, достигнутый в плане предоперационногостадирования или рестадирования после неоадъювантной химиотерапии. В настоящее время большинство претендентовна операцию намного лучше избираются на основе позитронно- эмисионной томографии (ПЭТ-КТ). ПЭТ-КТ является высокой чувствительным и специфичным методом для выявленияметастазов в лимфоузлы средостения и экстракраниальных метастазов. Повсеместное применение ПЭТ-КТ должно повлиять на пересмотр современной роли ПОРТ НМРЛ.

Литература:

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62:10–29.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году\\под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского Г. В. Петровой; М- 2014.
3. Mountain CF. Revisions in the International System for staging lung cancer.Chest. 1997;111 (6):1710–7.
4 Bakira M, Fraser S, Routledgels T et al. Is surgery indicated in patients with stage IIIa lung cancer and mediastinal nodal involvement? InteractCardiovascThoracSurg 2011; 13: 303–310.
5. Koike T, Yamato Y, Yoshiya K et al. Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1 N0 M0 small-sized lung cancer. J ThoracCardiovascSurg 2003;125: 924–928.
6. Maeda R, Yoshida J, Ishii G et al. Risk factors for tumor recurrence in patients with early-stage (stage I and II) non-small cell lung cancer: Patient selection criteria for adjuvant chemotherapy according to the 7th edition TNM classification. Chest 2011; 140: 1494–1502.
7. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell DA. Surgery for early stagenon-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005: CD004699.
8. Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer: where is it going? Ann Oncol. 2010; Suppl 7: vii 196–8.
9. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. J ThoracOncol 2007;2:694–705.
10. Thomas WS, Joseph L, Ronald BP, Valerie WR. General thoracic surgery, vol.6. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1653.
11. Non Small Cell Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. Br Med J 1995;311:899–909.
12. International Adjuvant Lung cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. New Engl J Med 2004;350:351–60.
13. Strauss GM, Herndon 2nd JE, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. J ClinOncol 2008;26:5043–51.
14. Winton TL, Livingston R, Johnson D, et al. For the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators Vinorelbine plus cisplatinvs observation in resected non-small cell lung cancer Intergroup. New Engl J Med 2005;352:2589–97.
15. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2006;7:719–27.
16. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. Lancet 2010;375:1267–77.
17. PORT Meta-analysis Trialists Group. Post-operative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. Lancet 1998;352:257–63.
18 Burdett S, Stewart LOn behalf of the PORT Meta-analysis Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. Lung Cancer 2005;47:81–3.
19 Burdett S, Rydzewska L, Tierney JF, Fisher DJ. A closer look at the effects of postoperative radiotherapy by stage and nodal status: updated results of an individual participant data meta-analysis in non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2013;80:350–2.
20 Bekelman JE, Rosenzweig KE, Bach PB, et al. Trends in the use of postoperative radiotherapy for resected non-small-cell lung cancer. Int J RadiatOncolBiolPhys 2006;66:492–499. [PubMed:16814952]
21. Jeffrey A. Bogart1 and Jesse N. Aronowitz2 Localized Non^Small Cell Lung Cancer: Adjuvant Radiotherapy in the Era of Effective Systemic Therapy Clin Cancer Res 2005;11 (13 Suppl) July 1, 2005
22. Philips P, RocmansP, Vanderhoef P, Van HoutteP.Postop erativeradiotherapyafterpneumonectomy: impact of modern treatment facilities. IntJRadiatOncolBiol Phys1993;27:525^9.
23. MunroAJ. What now for postoperative radiotherapy for lung cancer? Lancet1998;352:250^1.
24 Lung Cancer Study Group. Effects of post-operative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. N Engl J Med 1986;315:1377–81.
25 Dautzenberg B, Arriagada R, Chammard AB, etal. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma. Cancer 1999; 86: 265^73.
26. Trodella L, Granone P, Valente S, et al. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase II randomized trial. RadiotherOncol 2002;62:11^9.
27. SawyerT.E., Bonner JA, Gould PM, et al. Effectiveness of postoperative irradiation in stage IIIA nonsmall cell lung cancer according to regression tree analyses of recurrence risks. Ann ThoracSurg 1997;64:1402^8.
28. Machtay M, Lee JH, Sjrager JB, Kaiser LR, Gladstein E. Risk of death from intercurrent disease is not excessively increased by modern post-operative radiotherapy for high risk resected nonsmall cell lung carcinoma. J ClinOncol 2001;1119: 3912^7.
29. Rescigno J. Use of postoperative radiotherapy for node-positive non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2002;4:35^44.
30. Kepka L, Bujko K, Orlowski TM, et al. Cardiopulmonary morbidity and quality of life in non-small cell lung cancer patients treated with

or without postoperative radiotherapy. RadiotherOncol 2011;98:238–43.
31. Fan etal.Risk factors for locoregional recurrence in patientswith resected N1 non-small cell lung cancer: a retrospective study to identify patterns of failure and implications for adjuvant radiotherapy Radiation Oncology 2013, 8:286
32. Koo HK, Jin SM, Lee CH et al. Factors associated with recurrence in patients with curatively resected stage I–II lung cancer. Lung Cancer 2011; 73: 222–229.
33. Luzzi L, Voltolini L, CampioneA et al. Pneumonectomyvs lobectomy in the treatment of pathologic N1 NSCLC: could the type of surgical resection dictate survival? J CardiovascSurg (Torino) 2003; 44: 119–123.
34. Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM et al. Factors predicting patterns of recurrence
35. Lopez J. L.et al Risk factors for local and regional recurrence in patients with resected N0–N1 non-small-cell lung cancer, with implications for patient selection for adjuvant radiation therapy Annals of Oncology 0: 1–8, 201
36. Nathan M. Mollberg et al. Lymphovascular Invasion as a Prognostic Indicator in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Ann ThoracSurg 2014;97:965–72
37. Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIa (N2) lung cancer: the Sloan–Kettering experience with 136 patients. Ann ThoracSurg 1993;55:1365–73.
38. Andre´ F, Grunenwald D, Pignon JP, et al. Survival of patientswith resected N2 non-small cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. J ClinOncol 2001;16:2981–9.
39. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, etalfor the European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst2007;99:442–50.
40. Betticher DC. Hsu Schmitz SF, Tötsch M, et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatinneoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. J ClinOncol 2003;21:1752–9.
41. Burdett S, Stewart LA, Rydzewska L. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. J ThoracOncol 2006;1:611–21.
42. Betticher DC, Hsu Schmitz S-F, Totsch M, et alfor the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Prognostic factors affecting long-term outcomes in patients with resected stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: 5-year follow-up of a phase II study. Br J Cancer 2006;94:1099–106.
43. Amini A, Lou F, Correa AM, et al. Predictors for locoregional recurrence for clinical stage III-N2 non-small cell lung cancer with nodal downstaging after induction chemotherapy and surgery. Ann SurgOncol 2013;20:1934–40.
44. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2006;30:787–92.
45. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2007;32:1–8.
46. Rami-Porta R, WittekindCGoldstraw for the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) staging committee. Complete resection of lung cancer surgery: proposed definition. Lung Cancer 2005;49:25–33
47. Le Pe´choux C, Dunant A, Pignon JP, et al. Need for a new trial to evaluate adjuvant postoperative radiotherapy in nonsmall- cell lung cancer patients with N2 mediastinal involvement. J ClinOncol 2007;25: e10–1.

JOURNAL
OF MALIGNANT
TUMOURS

Рак предстательной железы и наследственные синдромы

БЕЛЕВ Н. Ф., БРЕГА Д. Г., ГОРИНЧОЙ Г. В.
Belev Nikodim F., Brega Diana G., Gorinchoi Genadi V.
ПМСУ Институт онкологии, г. Кишинев, Молдова

Цель исследования – оценить относительный риск рака предстательной железы (РПЖ) и других (внепростатных) опухолей в семьях больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМЗН) и с синдромом наследственного неполипозного колоректального рака (HNPCC). Материалом для исследования послужили данные регистра раковых семей, включающий сведения о 560 больных с ПМЗН, 126 семей с HNPCC и их родственников первой степени родства. В качестве контроля служили популяционные частоты указанных заболеваний.

Среди 560 пробандов с ПМЗН было 217 (38.7%) мужчин и 343 (61.3%) женщин. Только у 12 (2.1%) пациентов-мужчин одна из опухолей поражала ПЖ. У них выявлены 24 опухоли. У двух из них опухоли были синхронными, а у 10 – метахронными. У 8 пациентов с РПЖ вторые опухоли локализовались: в прямой кишке (5), ободочной кишке (2) и мочевом пузыре (1). В качестве второй опухоли РПЖ наблюдали у 4 пациентов: у 3 с раком прямой кишки и у 1 – раком ободочной кишки. Только у 2 (0.3%) пациентов первой опухолью был РПЖ. Клинико-генеалогические сведения удалось получить у 543 пациентов с ПМЗН, в том числе у 206 пробандов-мужчин. Среди 3637 родственников первой степени родства пробандов с ПМЗН РПЖ выявлен у 2 (0.11±2.3%), что в 1.7 раза превышает популяционный риск (0.063±0.0019%). Относительный риск РПЖ для родственников пациентов из семей с синдромом HNPCC составляет 0.8±6.3% и превышает таковой в контрольной группе в 12.7 раз ($p<0.05$). Проведена оценка относительного риска в семьях пробандов-мужчин. Среди 1460 родственников-мужчин с ПМЗН выявлен 1 (0.14%) случай РПЖ – у сына. В 42 семьях пробандов-мужчин с синдромом HNPCC РПЖ был выявлен у 2 (1.3%) братьев, что превышает популяционный риск в 20.6 раза. Хотя молекулярный механизм и патогенез РПЖ в описанных семьях остается неизвестным, его ассоциация с синдромом HNPCC и, возможно, с синдромом полинеоплазий, очевидна.

Высокий относительный риск заболеть РПЖ для кровных родственников-мужчин пробандов с ПМЗН и синдромом HNPCC предполагает наличие унаследованной генетически обусловленной предрасположенности к развитию болезни. Необходимы молекулярно-генетические исследования, чтобы определить генетическую основу подверженности к раку предстательной железы в этих семьях. Не исключено, что это может быть связано с общими этиологическими факторами.

Ключевые слова: рак предстательной железы, первично-множественные злокачественные новообразования, синдром HNPCC.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных видов рака в мире и одной ведущих причин смерти от рака у мужчин в экономически развитых странах [27]. В Европе заболеваемость РПЖ составляет 214 случаев на 100 000 мужчин, опережая рак легких и колоректальный рак [6], и занимает второе место среди основных причин смерти от рака у мужчин [16]. Ожидается, что из 238.590 выявленных в 2013 году в США случаев РПЖ, 29.720 умрут от данного заболевания [27]. Доля РПЖ в структуре заболеваемости мужского населения Молдовы неуклонно растет. За 5 лет (2008–2013 гг.) число впервые диагностированных заболеваний увеличилось с 242 до 388 случаев. Распространенность РПЖ в молдавской популяции в 2012 г. составила 0.063±0.0019% (1292 случая на 100.000 мужского населения).

Среди причин, которые могли быть причастны к развитию РПЖ, отмечали: географическое место проживания [19], возраст [19], инфекционные воспалительные процессы [2], этнических фон [22], диету [29], половые гормоны [15], семейные [1,3,7,13,23,30] и наследственные факторы [1,9,11,20,24]. Положительный семейный анамнез является одним из самых сильных эпидемиологических факторов риска развития РПЖ [11,20,24], который увеличивает риск для родственников первой степени более чем два раза. Вместе с тем, семейные и наследственные факторы, вызывающие развитие РПЖ, не вполне понятны. В связи с этим возникает простой вопрос: «Действительно ли рак предстательной железы является наследуемым?». Одним из доказательств о возможной роли наследственных факторов в возникновении заболевания являются ПМЗН и наследственно обусловленные синдромы. РПЖ в качестве первичной опухоли встречается в 5.2%, а в качестве второй (синхронной или метахронной опухоли) — в 6.9% [35]. Замечено, что у мужчин больных раком простаты, повышается риск второго: рака молочной железы, меланомы кожи и рака желудка [14]. Следует отметить, что в литературе сравнительно мало данных о степени риска возникновения второй (и/или последующих) злокачественной опухоли у больных, ранее леченных по поводу РПЖ.

Другим доказательством наличия генетического фактора в этиологии РПЖ является возникновение РПЖ как компонента наследственного синдрома HNPCC (hereditary nonpoliposis colorectal cancer) [4,8,12,2125,,33,34] или как проявление ПМЗН [14,35]. Более 40 лет тому назад Henry Lynch впервые сообщил о наблюдении случаев РПЖ в наследственно отягощенных раковых семьях. Не исключено, что это может быть связано с общими этиологическими факторами [10,17,18]. Это получило подтверждение в нескольких последующих исследованиях [4,8,12,21,33,34]. Авторы включали РПЖ в спектр внекишечных (экстраинтестинальных) злокачественных опухолей, характерных для синдрома Линча,

Таблица 1. **Распределение опухолей по органам и системам при первично-множественных злокачественных новообразованиях**

Локализация опухоли	Всего первых опухолей	Локализация второй опухоли									
		Прямая кишка	Ободочная кишка	Тело матки	Шейка матки	Яичники	Молочная железа	Желудок	Легкое	Пред-стательная железа	Другие локали-зации
Губа	17	6	6	-	-	-	-	1	3		1
Кожа	28	14	8	1	4	1	-	1	-		2
Щитовид-ная железа	5	-	1	-	3	-	-	-	-		1
Предстательная железа	8	5	2	-	-	-	-	-	-	-	1
Легкое	8	2	1	-	1	-	1	-	-		3
Желудок	11	3	4	1	-	-	-	-	-		3
Ободочная кишка	177	33	85	11	5	2	6	9	4	1	21
Прямая кишка	120	22	44	9	2	4	2	11	1	3	22
Тело матки	33	4	11	-	5	5	4	-	-		4
Шейка матки	40	6	12	2	-	-	6	-	-		14
Яичники	7	2	1	-	1	-	2	-	-		1
Молочная железа	67	10	9	8	13	8	8	1	2		8
Кровь, лимфатическая ткань	15	3	-	-	-	-	1	5	-		6
Прочие	24	8	-	-	6	-	-	1	1		8

Примечание: * – число больных четырьмя опухолями
♣ – число больных пятью опухолями
♠ – число больных шестью опухолями

Таблица 2. **Частота злокачественных и доброкачественных новообразований среди родственников первой степени родства пробандов с ПМЗН, с синдромом HNPCC и колоректальным раком (CCR)**

Патология у пробанда	Всего		Родственники первой				
	Число пробандов	Число обследо-ванных	Всего	Больные (%)			
				РПЖ1	АПЖ	РЩЖ	РТК
ПМЗН	543	3637	405 (11.1±1.6)	2 α (0.11±2.3)	3 (0.17±)	6 (0.16)	119 (3.3±1.6)
HNPCC	126	810	260 (32.1±2.9)	3 (0.8±6.3)	-	-	112 (13.8±3.2)
CCR	1788	12343	1341 (10.9±0.8)	2 (0.03)	-	1 (0.008)	262 (2.1±0.9)
Популяция				0.063± 0.0019		0.12± 0.0016	0.56± 0.004

Примечание: * – $p<0.05$ (по отношению к контролю)
1 – часта вычислена из числа родственников-мужчин пробандов

Локализация последующих опухолей						Всего последующих опухолей
Прямая кишка	Ободочная кишка	Яичники	Молочная железа	Желудок	Другие локализации	
-	3	-	-	1	-	21
-	1	-	-	-	1	30
1	-	-	-	-	*♣ 5	11
-	-	-	-	-	-	8
-	-	-	-	-	-	8
-	1	-	-	-	-	12
4	****♣ ♠ 32	-	-	1*	2	216
-	***♣ 14	-	1	-	*♣ 2	137
1	2	-	-	-	-	36
-	2	1	1	-	-	44
-	-	-	-	-	-	7
-	-	-	-	-	1	68
1*	-	1	-	-	1	18
-	-	-	-	-	-	8

степени родства								
Больные (%)								
РТМ	РШМ	РЯ	РМЖ	РЖ	ПМЗН	РЛ	ДЗНО	ДДНО
26 (1.4±2.3)	8 (0.4±2.2)	15 (0.8±3.4)	26 (1.4±2.3)	41 (1.1±1.6)	22 (0.6±1.7)	16 (0.4±1.5)	51 (1.4±1.7)	71 (1.9±1.6)
24* (5.8.3.5±)	1 (0.2)	13 (3.1±5.0)	20 (4.8±4.9)	18 (2.2±3.5)	20 (2.5±3.6)	6 (0.7±3.7)	19 (2.3±3.5)	24 (5.8±3.5)
72 (6.1±2.8)	23 (0.4±1.3)	28 (0.4±1.2)	96 (1.5±1.2)	188 (1.5±0.9)	21 (0.2±0.9)	87 (0.7±0.9)	261 (2.1±0.9)	300 (2.4±0.9)
0.13± 0.003	0.17± 0.003	0.07± 0.002	0.46± 0.005	0.28± 0.003	0.009C 0.0005	0.51± 0.004	2.04± 0.006	

Таблица 3. **Частота злокачественных и доброкачественных новообразований среди родственников первой степени родства пробандов-мужчин с ПМЗН, с синдромом HNPCC и колоректальным раком** α

Патология у пробанда	Всего		Родственники первой					
	Число пробандов	Число обследованных	Всего	Больные (%)				
				РПЖ1	АПЖ	РЩЖ	РТК	РТМ
ПМЗН	206	1463	120 (8.2±)	1 (0.14)	2 (0.3)	4 (0.3)	40 (2.7±2.6)	3 (0.4)
HNPCC	42	307	96 (31.3±4.7)	2 (1.3)	2 (1.3)	-	48 (15.6±5.2)	8 (5.3±8.5)
CCR	878	6117	578 (9.4±1.2)	-	-	-	123 (2.0±1.3)	35 (1.8±2.2)
Популяция				0.063± 0.0019		0.12± 0.0016	0.56± 0.004	0.13± 0.003

Примечание: 1 – часта вычислена из числа родственников-мужчин пробандов

α – Среди 2174 родственников 337 пробандов-женщин с ПМЗН РПЖ был выявлен только в 1 (0.05%) случае.

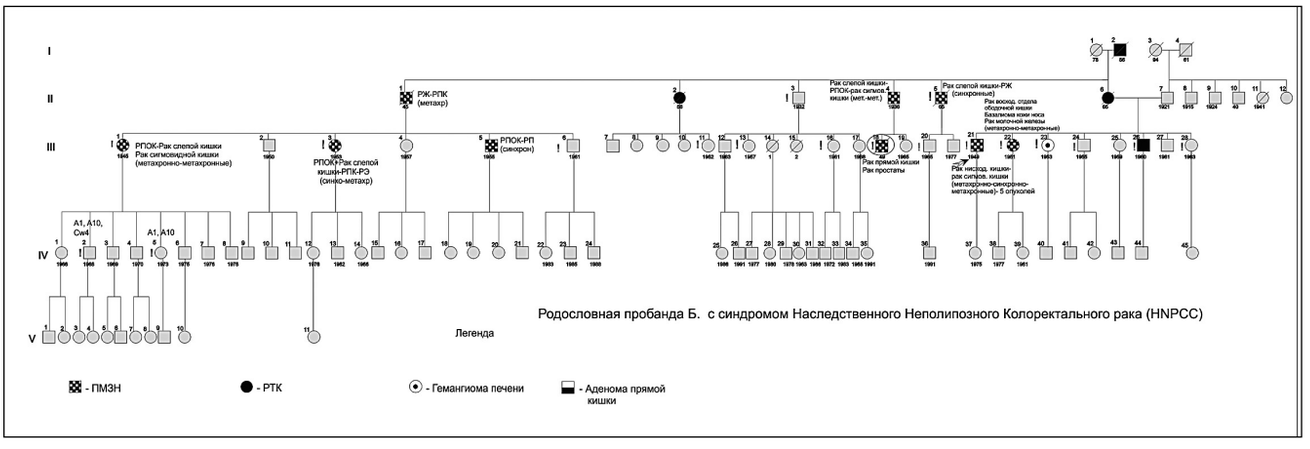


Рисунок 1. **Родословная больного Б. с синдромом HNPCC**

но данные о распространенности и риске развития РПЖ были противоречивыми и его точный риск остается неизвестным. В тоже время некоторыми авторами РПЖ не был признан как один из признаков проявления синдрома HNPCC [25,28]). Исходя из предпосылок, что, ассоциация РПЖ с наследственными синдромами рака остается еще плохо изученной, нам представлялось важным оценить относительный риск РПЖ и других (внепростатных) опухолей в семьях больных с ПМЗН и с синдромом HNPCC. В настоящее время РПЖ продолжает оставаться заболеванием с неясной этиологией. Вопрос о причинах возникновения РПЖ и роли наследственных факторов в их развитии на сегодняшний день остается открытым. Поэтому простой вопрос: «Действительно ли рак предстательной железы является наследуемым?» остается еще открытым.

Материалом для исследования послужили данные регистра раковых семей (РРС), включающий сведения о 560 больных с ПМЗН и 126 пациентов с синдромом HNPCC, находившихся на обследовании и лечении в ПМСУ Институте онкологии Молдовы с 1 января 1977 г. по 31-е декабря 2013 года, и их родственников первой степени родства. У всех больных с ПМЗН и синдромом HNPCC диагнозы были подтверждены морфологически. Идентификация наследственных синдромов, проводилась в соответствии с установленными международными критериями, для каждого из них. Диагноз ПМЗН устанавливался с применением критериев, сформулированных Billroth в 1889 году (Цит. по Neugut A. I. at al., 1999). Каждая родословная с синдромом HNPCC классифицировалась в соответствии с модифицированными амстердамскими критериями [31,32]. Изучение семейного накопления РПЖ проводилось как в семьях больных с ПМЗН, так и в семьях с синдромом HNPCC. Для исключения возможности систематического смещения выборки больных в сторону наследственно отягощенных семей, каждая семья регистрировалась через одного члена семьи, т.е. путем одиночного отбора. Из-за отсутствия полных и достоверных данных о заболевания у родственников второй степени родства и причин их смерти, в исследование включены только родственники первой степени родства. Особое внимание уделялось подтверждению диагноза онкологического заболевания у родственников I степени родства: родителей, сибсов (братьев и сестер), детей, которые затем включались в дальнейший анализ. Подтверждение диагноза осуществлялось по выпискам из историй болезни родственников,

степени родства							
Больные (%)							
РШМ	РЯ	РМЖ	РЖ	ПМЗН	РЛ	ДЗНО	ДДНО
5 (0.7)	5 (0.7)	2 (0.3)	10 (0.7±2.8)	7 (0.48±2.8)	8 (0.5±2.7)	18 (1.2±2.6)	15 (1.0±2.6)
1 (0.7)	4 (2.7±)	2 (1.3)	5 (1.6±6.3)	11 (3.6±5.9)	-	7 (2.3±6.1)	5 (1.6±6.3)
-	10 (0.5±2.3)	35 (1..8±2.2)	81 (1.3±1.2)	11 (0.18±1.3)	42 (0.7±2.5)	140 (2.2±1.2)	101 (1.6±1.2)
0.17± 0.003	0.07± 0.002	0.46± 0.005	0.28± 0.003	0.009± 0.0005	0.51± 0.004	2.04± 0.006	

находившихся на учете в Институте онкологии. При отсутствии соответствующей медицинской документации, подтверждающей диагноз, использовались анамнестические данные, полученные от двух и более родственников. В дальнейшем, на основании обнаруженного полного совпадение сведений, полученных со слов больных и из доступных медицинских документов (справок, выписок из историй болезни, архивных материалов), анамнестические данные считались вполне достоверными. В качестве контроля служили популяционные частоты указанных заболеваний.

Среди 560 пробандов с ПМЗН было 217 (38.7%) мужчин и 343 (61.3%) женщин (таб.1). У этих пациентов были выявлены 1181 опухоль, из которых 642 — последующие (вторые, третьи и т.д.) опухоли, в том числе 329 синхронных и 313 — метахронных. Средний возраст пробандов с ПМЗН — 65.4±1.7. Распределение ПМЗН по органам и системам представлено в таблице 3. У 60 (10.7%) больных были выявлены 3 и более опухоли, в том числе у 44 (7.8%) больных по 3 опухоли, у 11 (2.0%) — по 4 опухоли, у 4 (0.7%) — 5 опухолей и у 1–6 опухолей. Только у 12 (2.1%) пациентов-мужчин одна из опухолей поражала предстательную железу. У них выявлены 24 опухоли. У двух из них опухоли были синхронными, а у 10 — метахронными. У 8 пациентов с РПЖ вторые опухоли локализовались: в прямой кишке (5), ободочной кишке (2) и мочевом пузыре (1). В качестве второй опухоли РПЖ наблюдали у 4 пациентов: у 3 с раком прямой кишки и у 1 — раком ободочной кишки. Средних возраст больных с РПЖ составил 59.2±2.2 лет. Только у 2 (0.3%) пациентов первой опухолью был РПЖ.

Клинико-генеалогические сведения удалось получить у 543 пациентов с ПМЗН, в том числе у 206 пробандов-мужчин. Среди 3637 родственников первой степени родства пробандов с ПМЗН РПЖ выявлен у 2 (0.11±2.3%), что в 1.7 раза превышает популяционный риск (0.063±0.0019%) (таб.2). Относительный риск РПЖ для родственников пациентов из семей с синдромом HNPCC составляет 0.8±6.3% и превышает таковой в контрольной группе в 12.7 раз ($p<0.05$). Эта частота была несколько выше (в 2.2 и 20.6 раза) в семьях только пробандов-мужчин. Для того чтобы определить кто из родственников-мужчин первой степени родства (отец, брат, сын) наиболее подвержен РПЖ проведена оценка относительного риска в семьях пробандов-мужчин. Среди 1460 родственников-мужчин 206 пробандов с ПМЗН выявлен 1 (0.14%) случай РПЖ — у сына. Выявленные сочетания РПЖ и колоректального рака могут быть случайными. Вместе с тем, такие ассоциации могут являться частью известного синдрома HNPCC.

Для оценки риска рака предстательной железы в семьях с синдромом HNPCC проведен ретроспективный анализ семей, соответствующие Амстердамским критериям, из базы данных Регистра раковых семей. Таких семей оказалось 126 (таб.2). В 42 семьях пробандов-мужчин с синдромом HNPCC РПЖ был выявлен у 2 (1.3%) родственников-мужчин, что превышает популяционный риск в 20.6 раза (таб.3). Эти два случая РПЖ были выявлены у сына и брата пробандов. Обращает на себя внимание тот факт, что среди родственников первой степени родства в исследуемых группах пациентов отмечается высокий уровень накопления рака органов репродуктивной системы у женщин: тела матки (1.4–6.1%), молочной железы (1.4–4.8%) и ПМЗН (0.2–2.5%). Ярким примером выше сказанного может служить родословная пациента Б. (рис. 1).

Для того чтобы определить кто из родственников-мужчин первой степени родства (отец, брат, сын) наиболее подвержен РПЖ проведена оценка относительного риска в семьях пробандов-мужчин (таб. 3). Среди 1460 родственников-мужчин 206 пробандов с ПМЗН выявлен 1 случай РПЖ. Относительный риск РПЖ среди родственников пациентов-мужчин с ПМЗН составил 0.14%. В 42 семьях пробандов-мужчин с синдромом HNPCC РПЖ был выявлен у 2 (1.3%) родственников (брата и сына), что превышает популяционный риск в 20.6 раза.

Высокий относительный риск заболеть РПЖ для кровных родственников-мужчин пробандов с ПМЗН и синдромом HNPCC предполагает наличие унаследованной генетически обусловленной предрасположенности к развитию болезни. Вместе с тем, существует мнение, что семейный и наследственный рак простаты, по-видимому, проявляется как сайт-специфический, а не является частью любого другого известного синдрома наследственного рака [24,28].

Учитывая, что наше исследование ограничено небольшим числом семей, эта проблема может быть в даль-

нейшем вновь рассмотрена, когда база данных будет пополнена дополнительным числом наблюдений.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что для индивидуумов, родственники которых поражены ПМЗН и/или наследственным неполипозным колоректальным раком, риск заболеть РПЖ в 2.2 и 20.6 раза, соответственно, выше по сравнению с теми, у которых нет семейного отягощения. Эти данные свидетельствуют о том, что синдром HNPCC должен быть включен группу наследственных синдромов повышенного риска развития наследственного РПЖ. Скрининг пациентов с РПЖ может быть эффективной стратегией для выявления пациентов синдрома HNPCC. Необходимы молекулярно-генетические исследования, чтобы определить генетическую основу подверженности к раку предстательной железы в этих семьях. Хотя молекулярный механизм и патогенез рака предстательной железы в описанных семьях остается неизвестным, его ассоциация с синдромом HNPCC и синдромом полинеоплазий, очевидна.

Литература

1. Ahn J., Moslehi R., Weinstein S. J. et al. Family history of prostate cancer and prostate cancer risk in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention (ATBC) Study //International Journal of Cancer.— 2008.— Vol.123, Issue 5.— P.1154–1159.
2. Alcaraz A., Hammerer P., Tubaro A. et al. Is there evidence of a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Findings of a literature review. Eur Urol.— 2009.— Vol.55, N4 864–873.
3. Altekruse S. F.,.Huang L., Cucinelli J. E., McNeel T.S., Wells K. M., Oliver MN. Spatial patterns of localized-stage prostate cancer incidence among white and black men in the southeastern United States, 1999–2001 //Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.—2010.— Vol.19.— P.1460–1467.
4. Bauer C. M., Ray A. M., Halstead-Nussloch B.A., et al.: Hereditary prostate cancer as a feature of Lynch syndrome. Fam Cancer.—2011.— Vol.10.— Issue 1.— P.37–42.
5. Beebe-Dimmer J.L., Drake E. A., Dunn R. L., Bock C. H., Montie J. E., Cooney K. A. Association between family history of prostate and breast cancer among African-American men with prostate cancer. // Urology.—2006.— Vol.68, N5.— P.1072–1076.
6. Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004 //Ann. Oncol.—2005.— Vol.16, N3.— P.481–488.
7. Brandt A., Bermejo J. L., Sundquist J., Hemminki K. Age-Specific Risk of Incident Prostate Cancer and Risk of Death from Prostate Cancer Defined by the Number of Affected Family Members //European Urology.—2010.— Vol. 58, Issue 2.— P. 275–280.
8. da Silva F. C., de Oliveira L. P., Santos E. M. et al. Frequency of extracolonic tumours in Brazilian families with Lynch syndrome: Analysis of a hereditary colorectal cancer institutional registry. Fam Cancer.— 2011.— Vol.9.— P. 563–570.
9. Eeles R. A., Kote-Jarai Z., Giles G. G. et. al. Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility //Nat Genet.—2008.— Vol.40, N3.— P.316–321.
10. Fabbri C., Ravaioli A., Ravaioli A. Risk of cancer of the prostate and of the kidney parenchyma following bladder cancer //Tumori.—2007.— Vol.93, N2.— P.124–128.
11. Fitzgerald L. M., Kwon E. M., Koopmeiners J. S. et al. Analysis of recently identified prostate cancer susceptibility loci in a population-based study: associations with family history and clinical features //Clin Cancer Res.—2009.— Vol.15, Issue 9.— P.3231–3237.
12. Grindedal E. M., Møller P., Eeles R. et al. Germ-Line Mutations in Mismatch Repair Genes Associated with Prostate Cancer //Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.—2009.— Vol.18, Issue 9.— P.2460–2467.
13. Gronberg H., Bergh A., Damber J. E., Emanuelsson M. Cancer risk in families with hereditary prostate carcinoma //Cancer.—2000.— Vol.89, Issue 6.— P. 1315–1321.
14. Gursel B., Meydan D., Özbek N. et al. Multiple Primary Malignant Neoplasms from the Black Sea Region of Turkey //The Journal of International Medical Research.—2011.— Vol.39.— P.667–674.
15. Isom-Batz G., Bianco F. J., Kattan M. W., Mulhall J. P., Lilja H., Eastham J. A. Testosterone as a predictor of pathological stage in clinically localized prostate cancer //J Urol.—2005;173, Issue 6.— P.1935–1937.
16. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics.—2008 CA //Cancer J. Clin.—2008.— Vol.58, N2.— P.71–96.
17. Kellen E., Zeegers M. P., Dirx M. et al. The occurrence of both bladder and prostate cancer in five cancer registries in Belgium, The Netherlands and the United Kingdom //

JOURNAL
OF MALIGNANT
TUMOURS

Органосохраняющая хирургия рака молочной железы

ШТАНЬКО А. И.*, КАРАЯНИ Е. В., ТИМОФЕЕВ Н. Ф., КУЛЬМИНСКИЙ В. И., ТОКАРЕВ С. М., ИВАНОВ А. А., МАЛЫГИН И. М.
Городской онкологический диспансер им. А. А. Задорожного. Севастополь.
*ashtanko11@gmail.com, +7 (978) 825–56–83

Shtanko A.I., Karayani E.V., Timofeev N.F., Kulminski V.I., Tokarev S.M., Ivanov A.A., Malygin I.M.

Цель. Обзор современных тенденций органосохраняющего лечения рака молочной железы. Обобщение собственного 15 летнего опыта органосохраняющей хирургии РМЖ и его анализ в свете мировых тенденций.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов радикального органосохраняющего лечения 429 больных инвазивным РМЖ Т 1–2N0–3M0, в 1999–2013 гг. С 1999 по 2007 г. выполняли квадрантэктомию. С 2007 г. перестали иссекать фасцию, а границы удаляемых вокруг опухоли тканей ограничили 0,5–1,0 см. Кожу над опухолью иссекали только при подозрении на возможное её вовлечение в процесс. После удаления препарата его края маркировались и производилось срочное гистологическое исследование. В случае обнаружения опухолевых элементов делалась реэксцизия края, а при повторном позитивном ответе – мастэктомия. Аксиллярная лимфодиссекция выполнялась всем пациенткам с опухолями размером 1,0см и больше. До 2007 г.– уровня 3. С 2007 г. объем операции определялся в зависимости от уровня поражения лимфоузлов, который устанавливался предоперационным УЗИ и при ревизии аксиллярной клетчатки во время вмешательства. При N0 – уровня Д-1, при N1- Д-2, при N2,3 –Д-3. Послеоперационная лучевая терапия назначалась всем пациенткам, за исключением некоторых больных старше 70 лет с pT1N0 и благоприятными морфологическими характеристиками опухоли.

Результаты. На январь 2014 г. прослежено 415 больных из 429. Рецидив в сохраненной молочной железе развился у 18 (4,3%) пациенток. В 6 (33,3%) случаях он сочетался с отдаленными метастазами. Обращает на себя внимание, что все больные с рецидивом получали адьювантную лучевую терапию, а в 16 (88,9%) случаях были произведены квадрантэктомии. Больным с рецидивом заболевания и отсутствием отдаленных метастазов произведена ампутация молочной железы. В январе 2014 г. все они были живы со сроками наблюдения от 30 до 162 месяцев.

Общая 5-летняя выживаемость по Kaplan-Meier составила 92,3±1,8%, 10-летняя – 84,2±2,5%.

Выводы. Органосохраняющее лечение, при условии тщательного отбора больных, должно стать методом выбора. Достаточным является отступление от границ опухоли 0,5см. Основной целью сохранения молочной железы является достижение хорошего косметического результата, поэтому, если это невыполнимо – органосохраняющая операция теряет смысл.

Ключевые слова: рак молочной железы, органосохраняющее лечение, квадрантэктомия, лампэктомия, аксиллярная лимфодиссекция.

Органосохраняющее лечение рака молочной железы — одно из выдающихся достижений онкологии последних десятилетий, избавившее сотни тысяч женщин от физических и, отчасти, от моральных страданий. На Украине органосохраняющее лечение было официально предложено как возможная альтернатива мастэктомии в 2007 г., что нашло отражение в Стандартах диагностики и лечения онкологических больных. Тем не менее, даже сегодня, во многих украинских онкологических диспансерах доля этих операций не превышает 10–15%.

До недавнего времени теоретической основой хирургического лечения рака молочной железы была концепция W. Halsted, базирующаяся на предположении о детерминированности распространения рака молочной железы (РМЖ) по лимфатическим сосудам в регионарные лимфоузлы, являющиеся временным барьером, а за тем — в отдаленные органы. Таким образом РМЖ признавался локо-регионарным заболеванием, которое может быть излечено радикальным оперативным вмешательством, включающим удаление молочной железы в одном блоке с обеими грудными мышцами и всеми аксиллярными лимфоузлами [1]. Дальнейшее развитие этой теории и желание добиться максимального лечебного эффекта привело к появлению сверхрадикальных операций, при которых дополнительно производилось удаление парастернальных и/или надключичных лимфоузлов [2, 3, 4+Холдин]. Однако ожидаемого и, казалось бы, обоснованного улучшения результатов лечения достигнуто не было. С другой стороны, выполнение щадящих модификаций радикальной мастэктомиии с сохранением грудных мышц не привело к их ухудшению. [5, 6]. Более того, S. Kaae и H. Johansen не выявили разницы в общей выживаемости, сравнив группы больных с расширенной радикальной мастэктомией и простой мастэктомией (без лимфодиссекции) в сочетании с послеоперационной лучевой терапией [7]. Теория W. Halsted не объясняла результаты этих исследований. Вопрос смены парадигмы витал в воздухе.

Интересно, что хирургия РМЖ могла эволюционировать в совершенно ином направлении значительно раньше. Еще в 1924 г. G. Keynes, разочаровавшись в результатах мастэктомии по Halsted, предпринимает попытку лучевой терапии распространенного РМЖ радиевыми иглами. После успешного лечения 50 больных, он приходит к необходимости предварительно удалять первичную опухоль, используя «очень консервативную хирургию» [8]. Исследователь был убежден в правоте своего подхода и прогнозировал, что с развитием лучевой терапии, ле-

чение РМЖ станет гораздо менее агрессивным. Увы, его работы остались незамеченными.

Предложенный G. Keynes метод получил теоретическое обоснование в 70-е годы прошлого века, когда B. Fisher [9, 10] высказал предположение, что РМЖ — это системное заболевание, а поражение регионарных лимфатических узлов — скорее индикатор отдаленных метастазов, а не их источник. Постулировалось отсутствие влияния объема операции на результат лечения, а удаление первичной опухоли рассматривалось как фактор, активирующий иммунные механизмы и повышающий чувствительность оставшихся в организме раковых клеток к противоопухолевым агентам. Новые принципы лечения РМЖ автор назвал биологическими, противопоставив их анатомическим максимам W. Halsted.

К настоящему времени результаты 6 крупных проспективных рандомизированных исследований (Таблица 1) подтвердили эквивалентность общей выживаемости после мастэктомии и органосохраняющего лечения РМЖ. В то же время, ряд вопросов продолжает активно обсуждаться. Наиболее актуальными представляются следующие из них: каков достаточный объем удаления первичной опухоли (ширина чистого края резекции), обязательна ли аксиллярная лимфодиссекция, всем ли пациенткам показана адьювантная лучевая терапия?

Объем удаления опухоли молочной железы

В 1970-е годы, когда начинались исследования, сравнивающие органосохраняющие операции и мастэктомию, были предложены два вида локального лечения: квадрантэктомия и лампэктомия. Квадрантэктомия по U. Veronesi — это резекция молочной железы из радиального разреза, отступив от границ опухоли 2–3 см, с иссечением кожи над ней, грудной фасции, удалением малой грудной мышцы и подмышечной лимфодиссекцией 3 уровня. В случаях локализации опухоли в верхне-наружном квадранте, лимфодиссекция выполнялась en bloc. [20]. Термин лампэктомия (изначально — сегментарная мастэктомия), который предложил B. Fisher [21, 22], подразумевает удаление опухоли в пределах здоровых тканей из короткого дугообразного или поперечного разреза, без иссечения кожи и фасции, с обязательным гистологическим подтверждением чистоты краев резекции. При этом достаточным считалось, чтобы опухоль не окрашивалась чернилами, которыми гистолог маркировал края раны — принцип no ink on tumor. Лимфодиссекция во всех случаях производилась из отдельного разреза и ограничивалась 1–2 уровнем. Интересно, что B. Fisher критиковал квадрантэктомию и считал, что формально являясь органосохраняющей операцией, концептуально она отражает теорию W. Halsted и, в принципе, не отличается от модифицированной или простой мастэктомии. В противоположность этому, он отмечал, что лампэктомия не только косметически существенно выгодней, но и олицетворяет принципиально новый — биологический подход к хирургии РМЖ.

И в наши дни, когда квадрантэктомия уже принадлежит истории (кроме Украины, где преобладает «радикальная резекция»), вопрос о достаточной ширине краев по-прежнему активно дискутируется. С одной стороны, поскольку основной целью органосохраняющей хирургии является достижение приемлемого косметического результата, существует стремление к максимально экономному удалению опухоли. С другой — наличие опухолевых элементов в крае приводит к существенному возрастанию количества рецидивов [23–27]. Согласно данных опроса 312 американских хирургов, которым были предложены 3 клинические ситуации, в каждой из

Таблица 1. **Органосохраняющее лечение РМЖ и мастэктомия**

Исследование	Кол-во больных	Стадия РМЖ	Длительность наблюдения (лет)	Общая выживаемость	
				Мастэктомия	Лампэктомия+ЛТ
Рандомизированные клинические исследования					
NSABP B-06 [11]	1851	I–II	21	47%	46% CH
EORTC [12]	868	I–II	22	45%	39% CH
DBCCG [13]	731	I–III	20	58%	51% CH
Milan [14]	701	I	20	58%	59% CH
NCI [15]	237	I–II	26	44%	38% CH
Arriagada [16]	179	I	22	52%	60% CH
Мета-анализы					
EBCTCG [17]	4891	I–II	10	71%	71% CH
Jatoi et al. [18]	4061	I–II	15	CH	CH
Van der Hage et al. [19]	3648	I–II/III	11	68%	72%

CH – статистически не значимы.

которых требовалось выбрать оптимальную ширину края (no ink, > 1–2 мм, > 5мм и > 1см), ни один из указанных вариантов не набрал 50% в случаях, если планировалась адъювантная лучевая терапия и 62% респондентов высказались за край шире 1,0см в ситуации, не предполагавшей лучевого лечения [28].

Следствием подобной неопределенности, по-видимому, является и 20–30% уровень реэксцизий после лампэктомии, половина из которых выполняется при негативных краях — для «большей надежности». Это подвергает пациентку дополнительной психотравме, ухудшает косметический результат и увеличивает стоимость лечения [29, 30]. Мета-анализ 21 ретроспективного исследования, изучивших влияние различной ширины края резекции на возникновение местного рецидива, не установил статистически значимой разницы в доле рецидивов при ширине края > 1, 2 и 5мм после проведения облучения ложа опухоли или эндокринной терапии [25]. С позиций биологии рака краеугольным камнем является понимание того, что даже достижение чистых краев резекции не означает удаления абсолютно всех опухолевых элементов, а скорее говорит о том, что их количество незначительно и потенциально может контролироваться, например, лучевой терапией [31].

Огромный массив данных, относящийся к проблеме оптимальных краев резекции, был обобщен и проанализирован группой экспертов The Society of Surgical Oncology (SSO) /American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Результаты этой работы сведены в консенсусные практические рекомендации, которые были опубликованы в феврале текущего года [32] — Таблица 2.

Хирургия аксиллярной области

Не смотря на выдающиеся достижения молекулярной биологии РМЖ и появление множества новых прогностических и предикторных факторов, состояние аксиллярных лимфоузлов (АЛУ) сохраняет свое

Таблица 2. **Края резекции при органосохраняющем лечении и адьювантной лучевой терапии больных инвазивным РМЖ I–II стадий. Консенсусные практические рекомендации SSO/ASTRO**

Клинический вопрос	Рекомендация	Уровень доказательности
Каков абсолютный риск рецидива* при позитивном крае? Возможно ли его снижение при облучении ложа опухоли,** системном лечении или благоприятной биологической форме?	Позитивный край, выявленный окрашиванием чернилами инвазивного рака или DCIS ассоциируется минимум с двукратным повышением риска рецидива, который не снижается при облучении ложа опухоли и системном лечении (эндокринной-, химио- или биологической терапии).	Мета-анализ, данные проспективных и ретроспективных исследований
Снижается ли риск рецидива при краях шире, чем no ink on tumor ***?	Принцип no ink on tumor оптимален. Более широкий край существенно не снижает риск рецидива. Установившаяся практика достижения более широких негативных краев, чем no ink on tumor, не обоснована.	Мета-анализ, ретроспективные исследования
Какой эффект на возникновение рецидива оказывают эндокринная-, таргетная- и химиотерапия? Следует ли у пациентов, не получающих системного лечения, стремиться к более широким краям резекции?	Системное лечение снижает вероятность рецидива. Не существует доказательств необходимости более широких краев резекции, чем no ink on tumor, в тех редких случаях, когда пациент не получает адьювантного системного лечения	Многоцентровые рандомизированные исследования, мета-анализ.
Требуется ли более широкое иссечение при неблагоприятных биологических типах опухоли, таких как трижды негативный РМЖ?	Нет необходимости в более широких, чем no ink on tumor, краях резекции при неблагоприятных биологических типах РМЖ	Многоцентровые рандомизированные исследования
Должна ли ширина краев учитываться при определении режима лучевого лечения?	Выбор метода облучения всей молочной железы, фракционирование и доза облучения ложа опухоли не зависят от ширины краев резекции	Ретроспективные исследования
Является ли показанием к перерезекции обнаружение в крае LCIS? Требуются ли более широкие края, чем no ink on tumor, при инвазивной дольковой карциноме? Каково значение обнаружения плеоморфной LCIS в крае?	Нет необходимости в более широких, чем no ink on tumor, краях резекции при инвазивном дольковом РМЖ. Классическая LCIS в крае не является показанием к реэксцизии. Значение плеоморфной LCIS не ясно.	Ретроспективные исследования.
Требуются ли более широкие края, чем no ink on tumor, у пациенток моложе 40 лет?	Молодой возраст (40лет и младше) ассоциируется с большим количеством рецидивов как после органосохраняющих операций, так и после мастэктомии, а также с более неблагоприятными биологическими и патогистологическими характеристиками опухоли. Не имеется данных, что более широкое иссечение опухоли снижает риск развития рецидива у молодых пациенток.	Вторичные данные проспективных рандомизированных исследований и ретроспективные исследования
Каково значения обширного внутрипротокового компонента и как это влияет на ширину края?	Обширный внутрипротоковый компонент (EIC) ассоциируется с распространенным DCIS, который может быть не удален при лампэктомии. При негативных краях риск рецидива не повышен (не доказано).	Ретроспективные исследования

*в оригинале IBTR – ipsilateral breast tumor recurrence ** radiation boost *** опухоль не окрашивается чернилами, которыми гистолог маркирует края раны

значение важнейшей детерминанты адъювантного лечения [32, 33]. Вследствие того, что даже такие современные диагностические методы, как ПЭТ, МРТ и гаммасцинтимаммография не позволяют точно диагностировать метастатическое поражение АЛУ [34, 35], аксиллярная лимфодиссекция (АЛД) по-прежнему остается основным инструментом получения этой информации. Стандартным вмешательством при метастазах в лимфоузлы является АЛД 1–2 уровня (Рисунок 1), обеспечивающая адекватное стадирование и максимальный локальный контроль, с 3–5% рецидивов за 5 лет наблюдения [36–39]. В тоже время, операция характеризуется значительным количеством серьезных осложнений, количество которых не зависит от уровня иссечения клетчатки. Длительная лимфорея, формирование лимфокист, лимфостаз верхней конечности, нарушение чувствительности, боли, а в редких случаях, даже образование лимфангиосаркомы, существенно ухудшают качество жизни пациенток [40–44], при этом более чем у половины из них лимфоузлы оказываются непораженными [45]. Следовательно, этим больным операция выполняется не только напрасно, но и во вред. C. L. Carter и соавторы [45], изучив данные 24740 случаев РМЖ установили, что метастазы в подмышечных лимфоузлах отсутствуют в 66,8% случаев при размере опухоли 1–1,9 см, в 55% при 2–2,9 см, в 47,9% при 3–3,9см, в 40% при 4–4,9 см и в 29,9% при опухолях > 5см.

В тех случаях, когда метастазы в аксиллярные лимфоузлы не верифицированы до операции, современная хирургическая доктрина определяет показания к АЛД результатами биопсии сторожевого лимфоузла (СЛУ) — революционного метода, ставшего «золотым стандартом» хирургии РМЖ. Как это часто случается, идея была высказана задолго до того, как реализована. В 1951 г., во время паротидэктомии, E. A. Gould и соавторы [46], выполнили гистологическое исследование визуально неизмененного лимфатического узла, располагавшегося в месте слияния передней и задней лицевых вен, и выявили его метастатическое поражение. Изучив состояние данного лимфоузла, названного ими сторожевым (sentinel lymph node), при 28 паротидэктомиях и, установив связь между наличием в нем метастазов и распространением процесса в другие лимфатические узлы шеи, авторы индивидуализировали показания к лимфодиссекции. В 1977 г. R. M. Cabanas [47] определял локализацию СЛУ уже до операции, выполняя лимфоангиографию больным раком полового члена. Однако во время вмешательства их визуализация по-прежнему была очень субъективна. И только в 90-е годы XX века, когда были разработаны методы интраоперационной идентификации СЛУ: химическое окрашивание [48] и радиоизотопная индикация [49], способ начал с успехом внедряться в клиническую практику, в том числе при РМЖ [50]. Сегодня, когда эффективность метода подтверждена результатами 6 рандомизированных исследований, охвативших без малого 8000 больных [51–56], а символ «sn» введен в классификацию TNM, основным направлением научного поиска стало изучение возможности избежать АЛД у больных с метастазами в СЛУ, получающих адъювантную лучевую терапию. Опубликованы результаты двух многоцентровых рандомизированных исследований, организованных ACSOG (American College of Surgeons Oncology Group) и EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), изучивших влияние АЛД на результаты лечения больных с метастазами в СЛУ (Таблица 3).

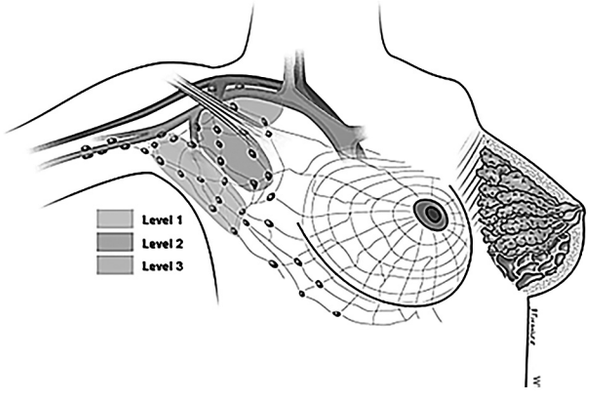


Рисунок 1. **Уровни АЛД (http://www.oncolex)**

Оба исследования не выявили преимуществ подмышечной лимфодиссекции перед лучевой терапией у больных с метастазами в СЛУ и, хотя они имеют уровень доказательности «B», не исключено, что в недалеком будущем еще одна группа пациенток будет избавлена этой травмирующей операции.

Таблица 3. **Аксиллярная лимфодиссекция у больных с метастазами в сторожевые лимфоузлы**

Исследование	Медиана наблюдения	Стадия до операции	Группы больных	Рецидивы	Выживаемость	
					общая	безрецидивная
ACSOG Z00 11 [57]	6,3	T 1–2N0	ОСО+АЛД+ЛТ	3,1%	91,8%	82,2%
			ОСО+ЛТ	1,6%	92,5%	83,9%
EORTC AMAROS [58]	6,1	T 1–2N0	ОСО/МЭ+АЛД	0,54%	93,3%	86,9%
			ОСО/МЭ+ЛТ	1,03%	92,5%	82,7%

ОСО – органосохраняющая операция МЭ – мастэктомия ЛТ – лучевая терапия

Адьювантная лучевая терапия

Важнейшая роль адьювантной лучевой терапии (АЛТ) в снижении частоты рецидивов и повышении выживаемости после органосохраняющих операций подтверждена многочисленными рандомизированными исследованиями. Результаты 17 из них обобщены в мета-анализе EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) [59].

Исследователи констатируют выраженное влияние АЛТ как на частоту рецидивирования, так и на смертность. В целом, АЛТ снижает 10 летний риск прогрессирования болезни (как рецидивов, так и отдаленных метастазов) с 35% до 19,3%, а 15-летний риск смерти от РМЖ — с 25,2% до 21,4%. У женщин с pN0 (n=7287) АЛТ снижает эти риски с 31% до 15,6% и с 20,5% до 17,2%, соответственно. В этой группе больных степень уменьшения вероятности прогрессирования болезни варьировала в зависимости от возраста, биологических особенностей опухоли (G, статус рецепторов эстрогена) и характера операции. Отмечается, что разница в группах, где сравнивались квадрантэктомия и лампэктомия выявилась только после коррекции влияния тамоксифена, который использовался только в исследованиях, изучавших лампэктомию. Кроме того, высказано мнение, что поскольку многие из этих исследований проводились в 1980-е годы, вследствие существенного повышения с того времени качества патоморфологической диагностики у части пациенток сегодня мог быть выявлен позитивный край резекции. Авторы отмечают, что неизвестно — является ли более низкий процент рецидивов после квадрантэктомии следствием меньшей доли больных с позитивным краем или существуют какие-либо дополнительные преимущества более обширных операций.

В случаях pN+ (n=1050) АЛТ уменьшает 10-летний риск возникновения рецидива и отдаленных метастазов с 63,7% до 42,5% и 15 летний риск смерти от РМЖ с 51,3% до 42,8%. Авторы делают вывод, что после органосохраняющей операции АЛТ вдвое уменьшает риск возникновения рецидивов и метастазов и примерно на 1/6 снижает смертность от РМЖ. Эти общие закономерности существенно не отличаются в различных группах больных, в то время как индивидуальное воздействие АЛТ заметно разнится в зависимости от особенностей пациента и может быть спрогнозировано при планировании лечения. Кроме того акцентируется, что многие из проанализированных исследований были начаты в конце XX века, когда существенно повысилось качество химиотерапии, и если бы не этот факт, влияние АЛТ было бы еще более очевидным.

Учитывая, что практически все пациентки получают АЛТ, нельзя недооценивать связанные с ней серьезные побочные эффекты и осложнения. В Таблице 4 представлена одна из классификаций осложнений лучевой терапии после органосохраняющих операций [60].

К счастью столь серьезные и, зачастую, трудно поддающиеся лечению осложнения развиваются редко. S. M. Pierce с соавторами [61] проанализировали результаты лучевого лечения 1624 больных ранним раком молочной железы, перенесших органосохраняющие операции. Установлено, что плечевой плексит был диагностирован у 1,3–5,6%, повреждения ребер — у 0,4–2,2%, некроз жировой ткани — у 0,18%, перикардит — у 0,4%, вторичные злокачественные опухоли — у 0,18% пациенток. Указывается, что частота осложнений зависит от применяемых методик облучения и оборудования.

Помимо совершенствования радиологических технологий, количество неблагоприятных последствий может быть уменьшено при более точном определении показаний к АЛТ. В рандомизированном исследовании CALGB (Cancer and Leukemia Group B) [62] изучалось влияние АЛТ у 633 больных старше 70 лет, с эстроген-позитивной карциномой T1N0M0. После операции (лампэктомия) пациентки были рандомизированы на 2 группы: АЛТ и АЛТ + тамоксифен. При медиане наблюдения 12,6 лет различий в общей выживаемости не установлено: 67% и 66%, однако количество рецидивов было статистически значимо выше у больных, не получавших АЛТ — 10% и 2%. Авторы считают эту разницу клинически не существенной, поскольку она не влияет на общую выживаемость и выживаемость без отдаленных метастазов, и полагают, что в исследованной субгруппе пациенток АЛТ может не проводиться.

Перспективным методом АЛТ является ускоренное частичное облучение молочной железы (Accelerated Partial Breast Irradiation) — один из вариантов брахитерапии, преимуществами которого считаются сокращение времени лечения с 4–6 недель до 5–7 дней и снижение частоты лучевых повреждений.

Таблица 4. **Осложнения АЛТ в зависимости от периода их возникновения**

Последовательность возникновения	Время развития	Вид осложнения
Ранние	Недели-месяц	Отек молочной железы Некроз клетчатки Дистрофическая кальцификация Пневмонит Плеврит
Промежуточные	Месяцы-годы	Фиброз молочной железы Плечевой плексит Переломы ребер Фиброз легкого Перикардит
Поздние	> 10 лет	Кардиомиопатия Злокачественные опухоли

Таблица 5. **Противопоказания к органосохраняющей операции**

	Абсолютные		Относительные	
	Да (%)	Нет (%)	Да (%)	Нет (%)
Возраст < 35	6,3	86,9	30,4	60,9
Возраст < 40	4,3	93,5	9,1	88,6
Диффузные микрокальцификаты	19,1	74,5	69,6	15,2
Мультифокальность	6,7	88,9	42,6	53,2
Мультицентричность	30,4	65,2	76,9	15,4
Близкое расположение к соску	0	96	42,6	53,2
Сосудистая инвазия	6,5	91,3	26,2	69
Обширный внутрипротоковый компонент	2,1	95,7	34,7	63,3
Дольковый рак	4,8	92,9	6,7	91,1
РМЖ у родственников первой линии	-	-	4,1	95,9
BRCA1 +	-	-	54,3	43,5
BRCA2 +	-	-	51,1	46,8
Позитивный край после перезекции	-	-	95,9	2
Неблагоприятные биологические формы опухоли	-	-	6,3	93,8

Мнения ведущих экспертов

Резюмируя сказанное, приведем результаты голосования экспертного комитета St. Gallen Consensus Conference 2013 по некоторым вопросам органосохраняющего лечения РМЖ. В Таблице 5 отображены результаты голосования экспертов по вопросу противопоказаний (абсолютных и относительных) к органосохраняющей операции.

Эксперты не определили ни одного абсолютного противопоказания к органосохраняющей операции. Иными словами, сегодня не существует доказательной базы для установления подобного ограничения и акцент, прежде всего, ставится на индивидуальный подход и учет всех возможных факторов.

В Таблице 6 представлено мнение по вопросу допустимой ширины краев резекции.

Обсуждая проблему АЛД, подавляющее большинство (72,7%) высказались за отказ от иссечения клетчатки при макрометастазах в 1–2 СЛУ. В тоже время 87,5% полагают, что АЛД обязательна в случаях установления стадии N1 до операции.

На вопрос о том, существуют ли группы пациенток, которые не нуждаются в АЛТ после органосохраняющей операции, 68% ответили утвердительно и 20% — отрицательно.

Совершенно очевидно, что рекомендации Консенсуса являются неким ориентиром, поскольку не учитывают специфики отдельных стран. При этом высочайший авторитет самого форума и экспертного комитета не вызывает сомнений.

Таблица 6. **Минимально приемлемая ширина края резекции молочной железы**

	Да (%)	Нет (%)
No ink on tumor	72,9	20,8
1мм	48,1	25,9
3мм	7,7	30,8
5мм	4,7	9,3
Зависит от биологии опухоли	18,4	77,6

Собственные наблюдения

Материалы и методы.

Проведен анализ результатов радикального органосохраняющего лечения 429 больных инвазивным РМЖ Т 1–2N0–3M0, в 1999–2013 г.г. Возраст пациенток был от 22 до 83 лет (медиана — 52 года).

По стадиям больные распределились следующим образом: Т 1N0–245 человек,

Т 1N1–41, Т 1N2–9, Т 1N3–2, Т 2N0–95, Т 2N1–32, Т 2N2–3, Т 2N3–2.

Менструальная функция была сохранена у 156 больных, в менопаузе находились 273.

Критериями исключения из исследования служили беременность, лактация, первично-множественный рак, билатеральный РМЖ, в случаях выполнения с одной стороны мастэктомии.

Предоперационное обследование включало физикальное исследование, общеклинические анализы, маммографию, УЗИ молочных желез, регионарных лимфоузлов, органов брюшной полости и малого таза, рентгенографию органов грудной клетки, тонкоигольную или трепан-биопсию опухоли. По показаниям выполнялись КТ и остеосцинтиграфия.

Абсолютными противопоказаниями к органосохраняющей операции считали инфильтративные формы, подозрительные на рак диффузные микрокальцификаты, определенные маммографически, мультицентричный рост (больше 2-х опухолей локализованных в разных отделах). При мультифокальном росте выполняли органосохраняющую операцию.

Основной целью органосохраняющих операций полагали достижение отличного или хорошего косметического эффекта без использования перемещенных кожно-мышечных лоскутов. В случаях предполагаемого неблагоприятного косметического результата назначали неоадьювантную полихимиотерапию по схеме АС. При положительном эффекте проводили 4 цикла с интервалом 21день. Отсутствие регрессии опухоли расценивали как показание к мастэктомии. Перед началом химиотерапии под контролем УЗИ производилась трепан-биопсия опухоли с последующим гистологическим, а с 2008 г.— и иммуногистохимическим исследованием.

С 1999 по 2007 г. выполняли квадрантэктомию в ее классическом варианте. С 2007 г. перестали иссекать фасцию, а границы удаляемых вокруг опухоли тканей ограничили 0,5–1,0см. Края меньшей ширины не практиковали из-за слабой оснащенности патогистологической лаборатории.

Кожу над опухолью иссекали только при подозрении на возможное её вовлечение в процесс. Вакуум-дренаж использовали только в случаях значительного объема резекции органа. После удаления препарата его края маркировались и производилось срочное гистологическое исследование. В случае обнаружения опухолевых элементов выполнялась реэксцизия края, а при повторном позитивном ответе — мастэктомия.

В верхней полусфере молочной железы применялись дугообразные горизонтальные разрезы, на границах наружных и внутренних квадрантов — горизонтальные, а в нижней полусфере — радиарные. При субареолярной локализации производилась центральная секторальная резекция с пластикой по Гризотти.

Аксилярная лимфодиссекция выполнялась всем пациенткам с опухолями размером 1,0см и больше. До 2007 г. стандартно производилась общепринятая в то время лимфодиссекция уровня 3.

С 2007 г. объем операции определялся в зависимости от уровня поражения лимфоузлов, который устанавливался предоперационным УЗИ и при ревизии аксилярной клетчатки во время вмешательства. При N0 производилась диссекция уровня Д-1, при N1- Д-2, при N2,3 –Д-3. Лимфодиссекцию предпочитали выполнять из отдельного разреза, за исключением единичных случаев высокой верхне-наружной локализации опухоли, когда не требовалось удлинения разреза или его чрезмерного растяжения крючками. Рану дренировали вакуумным дренажом.

Было выполнено 397 квадрантэктомий и секторальных резекций с аксилярной лимфодиссекцией и 32 операции без лимфодиссекции.

Послеоперационная лучевая терапия назначалась всем пациенткам, за исключением некоторых больных старше 70 лет с pT1N0 и благоприятными морфологическими характеристиками опухоли. АЛТ заключалась в облучении всей молочной железы (РОД 2 Гр, СОД 50 Гр) и послеоперационного рубца (РОД 2 Гр, СОД 10 Гр). При центральной и внутренней локализации опухоли дополнительно облучались надключичные и парастернальные лимфоузлы на стороне поражения (РОД 2 Гр, СОД 45 Гр). При N (+) — надключичные, подключичные и парастернальные области (РОД 2 Гр, СОД 45 Гр) и подмышечная область (РОД 2 Гр, СОД 36–40 Гр).

Адьювантная лекарственная терапия назначалась согласно Стандартам лечения онкологических больных, утвержденных МЗ Украины, которые в основном соответствуют рекомендациям

Санкт-Галленского консенсуса.

Результаты.

На январь 2014 г. прослежено 415 больных из 429. Рецидив в сохраненной молочной железе развился у 18 (4,3%) пациенток. В 6 (33,3%) случаях он сочетался с отдаленными метастазами. Обращает на себя внимание, что все больные с рецидивом получали адьювантную лучевую терапию, а в 16 (88,9%) случаях были произведены более «радикальные» операции (с отступлением 2–3см от границ опухоли, иссечением кожи над ней и подлежащей фасции).

Больным с рецидивом заболевания и отсутствием отдаленных метастазов произведена ампутация молочной железы. В январе 2014 г. все они были живы со сроками наблюдения от 30 до 162 месяцев.

В 2 случаях до операции не был диагностирован мультицентричный рост опухоли. Этим больным также выполнена ампутация молочной железы. Обе пациентки живы через 8 и 46 месяцев после операции.

Общая 5-летняя выживаемость по Kaplan-Meier составила 92,3±1,8%, 10-летняя — 84,2±2,5%.

135 пациенток, у которых с момента окончания лечения прошло больше года, были анкетированы. Все они оценили эстетический результат операции как отличный или хороший, а 118 (87%) человек отметили, что чувствуют себя практически здоровыми.

Выводы.

Органосохраняющее лечение рака молочной железы — высокоэффективный метод, дающий не только хорошие онкологические результаты, но и обеспечивающий высокое качество жизни пациенток. Современная доказательная база и собственный опыт убеждают нас, что органосохраняющее лечение, при условии тщательного отбора больных, должно стать методом выбора.

В большинстве случаев достаточной, на наш взгляд, операцией является лампэктомия с отступлением от границ опухоли 0,5см.

Основной целью сохранения молочной железы является достижение хорошего косметического результата, поэтому, если это невыполнимо — органосохраняющая операция теряет смысл.

Хирургический этап в комплексном лечении пациенток с церебральными метастазами рака молочной железы

Авторы:
к.м.н. БЕЛОВ Д. М. ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН dmbelov@mail.ru, 8–905–521–22–71. BELOV D.
профессор, д.м.н. КАРАХАН В. Б. Россия, Москва, ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, KARAKHAN VLADISLAV
профессор, д.м.н. БЕКЯШЕВ А. Х. Россия, Москва, ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, BEKYASHEV A.
н.с. АЛЕШИН В. А., Россия, Москва, ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, ALOSHIN V.

Ключевые слова: церебральные метастазы, структурная организация.

Введение

Церебральные метастазы рака молочной железы являются грозным осложнением онкологического процесса. Несмотря на диссеминацию процесса многие пациентки живут и получают лечение годами, в отличие от пациентов с церебральными метастазами других злокачественных опухолей (рак легкого, меланома, почечноклеточный рак). И на разных этапах метастатической болезни этим пациенткам могут быть предложены различные виды лечения: химиотерапия, гормонотерапия, таргетная терапия, лучевая терапия, радиохирургия, хирургическое лечение. Однако стандартов определяющих показания к хирургическому лечения при церебральных метастазах рака молочной железы в настоящее время нет. В статье описываются хирургические методики, определяются показания и противопоказания к хирургическому лечению.

Эпидемиология церебральных метастазов рака молочной железы

Церебральные метастазы РМЖ занимают второе место среди всех метастазов злокачественных опухолей в головном мозге. В России нет статистических данных о частоте поражения головного мозга метастазами рака молочной железы. Однако принимая во внимание статистику заболеваемости раком молочной железы [2] и учитывая данные кооперативных исследований по частоте церебрального метастазирования [6] можно получить условную цифру — около 10,2 пациенток на 100.000 населения в год (14.000 пациенток в год). По сравнению с первичными опухолями головного мозга — 3,8 пациентов на 100.000 населения в год (5320 пациентов в год) [2]. И количество больных с церебральными метастазами рака молочной железы неуклонно растет, что связано с совершенствованием методов нейровизуализации, увеличения сроков жизни онкологических больных. В ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1990 по 2012 г зарегистрировано 6050 случаев рака молочной железы, из них церебральные метастазы отмечены в 462 случаях, что составило 7,6% [5]. Согласно данным Американского общества по изучению рака в 1996 г число новых случаев рака молочной железы составило 185.700, смертность в этом же году 44.560 пациентов. На вскрытии церебральные метастазы обнаружены в 13.368 случаях, что составляет 30% умерших в год с церебральными метастазами рака молочной железы. По данным мировой литературы частота метастазирования рака молочной железы в головной мозг по данным аутопсии составляет 21%—30%, по клинико-рентгенологическим данным 23% [7]. Частота церебрального метастазирования рака молочной железы у Her- 2 neu. позитивных больных составляет от 26% до 48%. У 40% больных с гиперэкспрессией Her- 2/ neu. метастазы в головной мозг развиваются в течении первых 2–3 лет заболевания. Так же высок риск метастазирования у пациенток с мутацией гена BRCA 1. Процентное соотношение церебральных метастазов рака молочной железы от всех церебральных метастазов составляет от 10% до 21%. Одиночное церебральное метастазирование отмечается более чем в 40% случаях. Случаи синхронного поражения при раке молочной железы единичны и составляют не боле 3%. Время до появления церебральных метастазов при метахронном метастазировании по данным мировой литературы от 21 до 40 мес. [8].

Хирургическое лечение пациентов с церебральными метастазами рака молочной железы

Хирургическое лечение пациенток с церебральными метастазами рака молочной железы не считается стандартом, хотя первое сообщение об успешном долгосрочном выживании после хирургического лечения (2 года) было опубликовано в 1944 г. В настоящее время было бы неверно сравнивать такие методики как хирургия, лучевая терапия или радиохирургия. Что лучше, а что хуже? Каждая методика имеет свои показания и противопоказания. И должна применяться на определенных этапах метастатической болезни, в тех случаях когда применение других методов лечения сопряжено с большим риском для пациентов или невозможно по функциональным или техническим причинам. Так основным преимуществом хирургической методики является быстрое устранение неврологической симптоматики и создание плацдарма для других видов лечения. А количество осложнений после хирургического метода не больше чем после консервативных методик. В то же время не все метастазы доступны рукам хирурга, тогда на помощь приходят другие методы лечения (лучевая терапия, радиохирургия). Анализируя собственные данные и данные мировой литературы в настоящее время можно определить ряд стандартов и рекомендаций к хирургическому лечению пациенток

с церебральными метастазами рака молочной железы. Хирургическое лечение может быть предложено пациентам:

1) **С солитарным поражением головного мозга** при наличии дислокационной и компрессионной неврологической симптоматики (стандарт), приложение № 1.
2) **С единичным поражением головного мозга** в случае отсутствия прогрессирования онкологического процесса на экстракраниальном уровне и наличия неврологической симптоматики (рекомендация), приложение № 1.
3) **При множественном церебральном поражении** — в случае жизнеугрожающего состояния, возникшие вследствие масс-эффекта, кровотечения или гидроцефалиии, либо когда одно из образований определяет клиническую картину и тяжесть состояния пациента и имеются резервы дальнейшего консервативного лечения пациентки после удаления одного из очагов (рекомендация), приложение № 1.
4) **При олигометастатическом поражении (2–4 очага)** возможно удаление всех топически разобщенных метастазов с изменением позиционирования больного за одну операционную сессию (опция) (рис 4).

Одной из немаловажных проблем при хирургическом лечении пациенток с церебральными метастазами рака молочной железы является проблема локальных рецидивов, частота которых по данным мировой литературы достигает 40%-60% [8]. Это на наш взгляд связано с неверно выбранной тактикой и техникой хирургического вмешательства. Зачастую церебральные метастазы удаляются фрагментарно, без учета структурно-морфологических особенностей, что приводит к раним рецидивам. В нейрохирургическом отделении ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН с 2004 г. выполнено более 150 операций по поводу одиночных и множественных церебральных метастазов РМЖ. Технику и объем хирургического вмешательства в большей степени определяет структурная организация церебральных метастазов. Наиболее часто церебральные метастазы рака молочной железы имеют солидную структуру, с глубиной инфильтрации перифокальной мозговой ткани от 1 до 8 мм. В этих случаях макроскопически удается проследить четкую границу опухоли с перифокальной мозговой тканью, которая представлена бесструктурной, малососудистой зоной размягченного мозгового вещества. Ангиоматоз наиболее выражен на границе опухолевого узла и перифокальной мозговой ткани толщиной 1–2 мм. Удаление церебральных метастазов единым блоком выполняется путем включения зоны перифокального мозгового вещества толщиной до 10 мм в блок с удаляемым метастазом, при физиологической дозволенности. Что является важным фактором абластичности операции. При этом проводится аспирационная микроскелетизация питающих патологических сосудов в перифокальной зоне, с последовательной коагуляцией каждого из них. При удалении более васкуляризированных метастазов во избежание интенсивного кровотечения из ложа опухоли целесообразно несколько расширить зону перифокальной аспирации, что бы не входить в непосредственный контакт с патологическими сосудами (рис. 1). Удаление церебральных метастазов рака молочной железы возможно и из функционально важных зон, без нарастания неврологической симптоматики (рис. 2). Количество локальных рецидивов при данной методики по нашим данным (150 пациенток) составляет не более 5% [1,3,4].

Наиболее технически сложным является удаление крупных метастазов кистозной и солидно-кистозной структуры. В отличие от гладкостенных кист, образуемых астроцитомами или ангиоретикулемами, при которых большая часть стенок кисты лишена опухолевых элементов и может оставаться не удаленной при условии опорожнения кистозной полости и резекции опухолевого узла, при кистозных церебральных метастазах необходимо стремиться удалить все стенки такой кисты. Поскольку они рыхлые, плохо отделяются от прилежащего мозгового вещества и при удалении часто разрываются, возникает риск оставления участка стенки кисты в ране, что приводит к быстрому рецидиву метастаза. Пациенты с такой структурной организацией церебральных метастазов представляют довольно сложную группу. Практически у всех больных была выражена неврологическая симптоматика, а наличие больших кистозных компонентов являлось поводом отказа таким больным в проведении химиолучевой терапии. В таких случаях, при крупных метастазах кистозной и солидно-кистозной структуры, применялась методика имплантации резервуара Оммайа в кистозный компонент опухоли [1,3,4]. Методика позволяет в быстрые сроки добиться клинического улучшения состояния больных (2–3 сутки) и продолжить комплексное лечение уже на 7–8 сутки. (рис. 3)

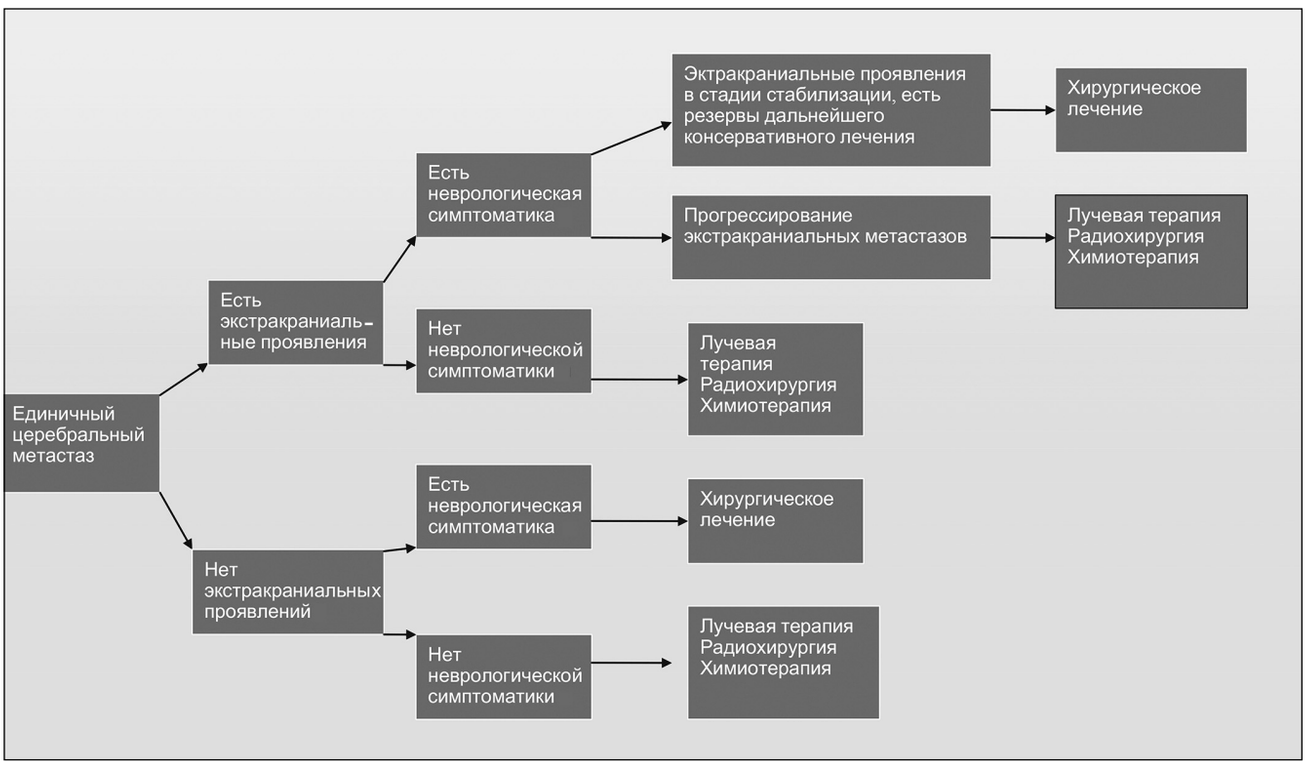
Наличие множественных церебральных метастазов не является в настоящее время абсолютным противопоказанием к нейрохирургическому лечению. Обычно показания к оперативному вмешательству определяются на консилиуме с участием нейрохирургов, радиологов, химиотерапевтов. Кандидатами на хирургическое лечение являются пациенты с наличием одного или нескольких симптомных церебральных метастазов, определяющих тяжесть состояния пациента, либо вызывающих нарушение жизненно важных функций организма [1,3,4]. Также важными условиями являются хорошо контролируемый онкологический процесс на экстрацеребральном уровне, наличие резервов к дальнейшему лечению после хирургического вмешательства. За одну операционную сессию могут быть удалены как один, так и несколько церебральных метастазов. Причины смерти пациентов с церебральными метастазами рака после краниотомии связаны не только с проблемами на церебральном уровне, часто причиной смерти (от 30% до 81%) являются экстракраниальные проявления заболевания.

Выводы

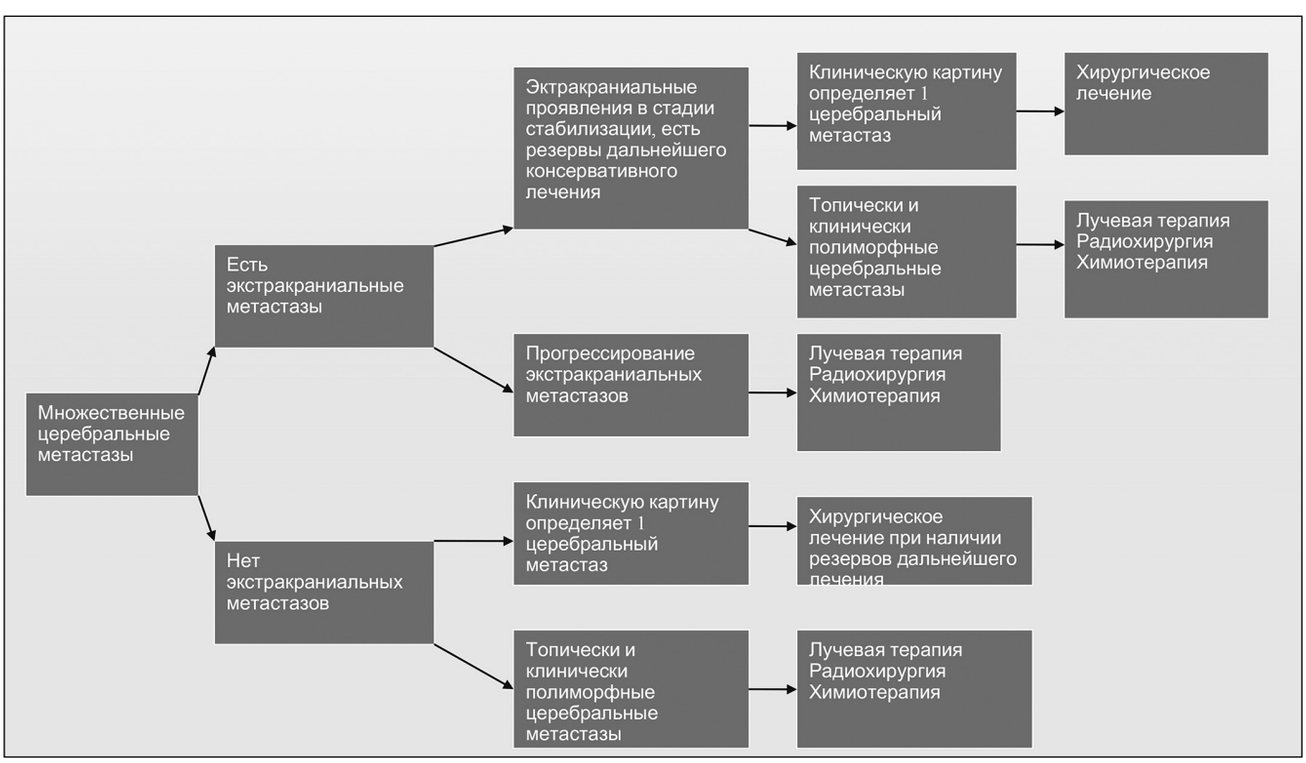
В настоящее время, несмотря на успехи химио- и лучевой терапии в лечении пациенток с церебральными метастазами рака молочной железы, развитие таких методов как радиохирургия и радиотерапия, хирургический метод является важным этапом в комплексном лечении таких пациенток. Причем число осложнений и смертей после хирургического вмешательства не выше чем при применении консервативных методов лечения. Анализ собственных и литературных данных позволяет в настоящее время определить ряд стандартов и рекомендаций к хирургическому лечению пациенток с церебральными метастазами рака молочной железы (приложение).

Приложение № 1

Алгоритм лечения единичных церебральных метастазов рака молочной железы

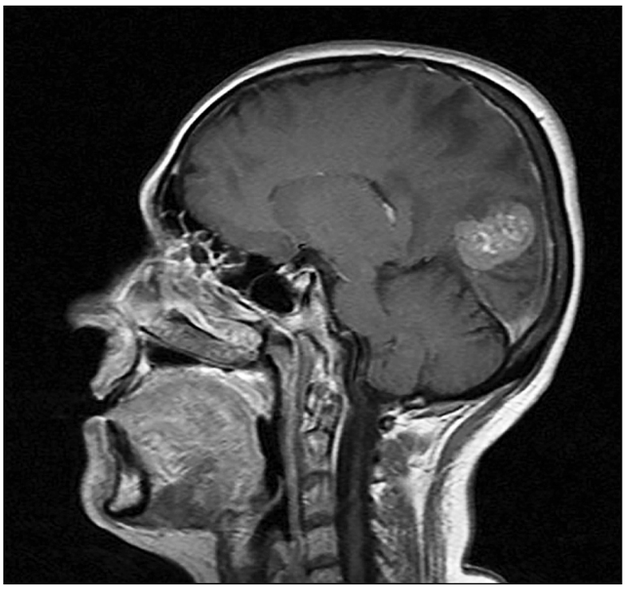


Алгоритм лечения множественных церебральных метастазов рака молочной железы

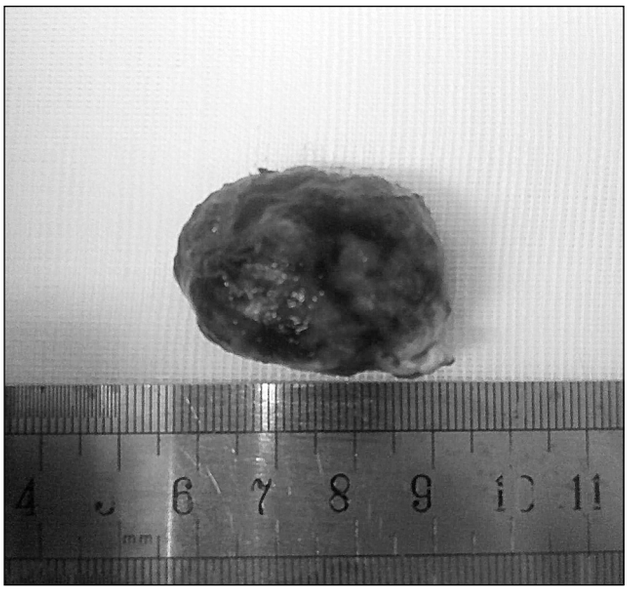


Приложение № 2

Рисунок 1

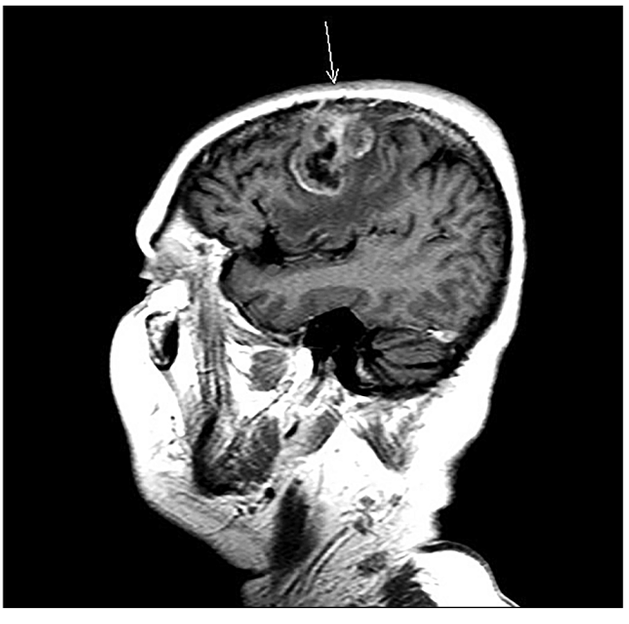


**а. Метастаз рака молочной железы солидной структуры в правой затылочной доли головного мозга.
МРТ головного мозга с контрастным усилением, Т 1 режим сагиттальная проекция**



б. Макропрепарат

Рисунок 2



**а. Метастаз рака молочной железы солидно-некротической структуры в области центральной борозды.
МРТ головного мозга с контрастным усилением, Т 1 режим, сагиттальная проекция**

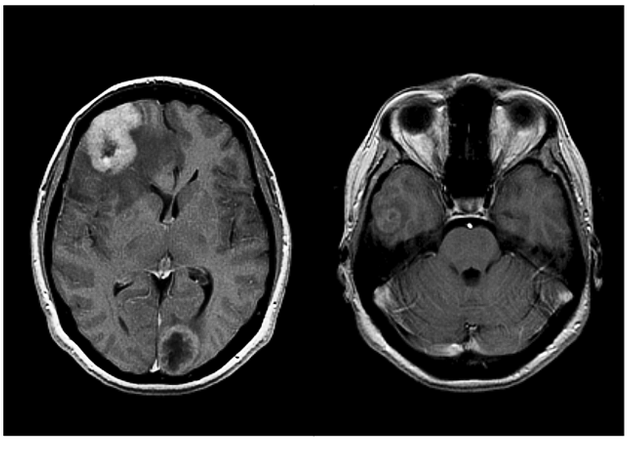
б. Макропрепарат: слева — солидный компонент метастаз, справа — пораженный участок твердой мозговой оболочки

Рисунок 3

а. Метастаз протокового рака молочной железы в правой лобной доли головного мозга солидно-кистозной структуры (МРТ головного мозга с контрастным усилением, Т 1 режим, аксиальная проекция)

б. Через месяц после имплантации резервуара Оммайа в кистозный компонент метастаза в правой лобной доли. Полный регресс кистозного компонента (МРТ головного мозга с контрастным усилением, Т 1 режим, аксиальная проекция)

Рисунок 4



а. Метастазы рака молочной железы солидно-некротической структуры в правой лобной, височной и затылочной областях головного мозга. МРТ головного мозга с контрастным усилением Т 1 режим, аксиальная проекция

б. Макропрепарат — три удаленных метастаза рака молочной железы

Литература:

1. Белов, Д. М. Онкологические принципы хирургии церебральных метастазов рака: выбор тактики в зависимости от макроструктуры / Д. М. Белов, Диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук — 2010 г.
2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ / М. И. Давыдов, Е.М Аксель.//Вестник российского онкологического центра им. Н. Н. Блохина РАМН 2006 г — том 17.
3. Карахан, В. Б. Новые хирургические технологии удаления метастазов рака в головном мозге в зависимости от топографии, количества и макроструктуры опухолевых узлов / В. Б. Карахан // Современные проблемы нейроонкологии: сборник статей научной конференции, посвященной созданию нейрохирургического (онкологического) отделения. Москва.: издательская группа РОНЦ, 2007.— С. 6–12.
4. Карахан, В.Б., Белов Д. М. Хирургическое лечение церебральных метастазов рака молочной железы/ В. Б. Карахан, Д.М Белов.// Опухоли женской репродуктивной системы, 2014 г — с. 47–53.
5. Севян Н. В. Нехарактерное метастазирование злокачественных опухолей ЦНС. Клиника. Диагностика. Лечение/ Н. В. Севян// Диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук — 2013 г.
6. Lagerwaard, F. J. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients / F. J. Lagerwaard, P. C. Levendag, P. J. Nowak // Int J. Radiat. Oncol. Biol.Phys. 1999.— Vol. 43.— P. 795–803.
7. Schouten, L. J. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma / L. J. Schouten, J. Rutten, H. A. Huveneers // Cancer. 2002.— Vol. 94 (10).— P.2698–2705.
8. Wronski, M. Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma / M. Wronski, E. Arbit, B. McCormick // Cancer. 1997.— Vol.80 (9).— P.1746–1754.

Лекарственная терапия больных раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга

НАСХЛЕТАШВИЛИ Д. Р., ГОРБУНОВА В. А., МОСКВИНА Е. А., БЕКЯШЕВ А. Х., КАРАХАН В. Б., МИХИНА З. П., МЕДВЕДЕВ С. В.
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН», Москва, 2014 год

В РОНЦ им Н. Н. Блохина РАМН изучалась эффективность различных схем лекарственной терапии у больных с метастазами рака молочной железы в головном мозге.

При применении схем с антрациклинами (CAF, AC) у 26 больных объективный эффект в мозге (полные и частичные регрессии) зарегистрирован у 16 (62%) пациенток (ранее нелеченые больные). Медиана выживаемости больных составила 12 месяцев.

В группе пациентов, получавших монотерапию (30 человек), капецитабин назначался в дозе 2000 мг/м2/сутки внутрь с 1 по 14 дни, каждые 3 недели. Частичный эффект в головном мозге зарегистрирован у 9 пациенток (30%). Медиана выживаемости составила 15,1 месяца.

В группе комбинированной терапии (капецитабин + лучевая терапия) из 30 пациентов полный эффект в головном мозге зарегистрирован у 4 пациенток (13%), частичный эффект – у 18 (60%). Медиана выживаемости составила 22 месяца.

Проводилось исследование по изучению эффективности химиотерапии по схеме гемцитабин + цисплатин у 30 больных раком молочной железы с метастазами в головном мозге, ранее получавших I–III линии химиотерапии и лучевую терапию на область головного мозга. В 4 случаях (13,3%) достигнута полная регрессия метастазов в головном мозге. У 12 больных (40,0%) достигнута частичная регрессия метастазов в головном мозге. Медиана общей выживаемости составила 10 мес.

23 больным раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu и с метастатическим поражением головного мозга проводилась терапия по схеме капецитабин + лапатиниб. В 2 случаях (8,7%) достигнута полная регрессия в головном мозге, в 9 случаях (39,1%) – частичная регрессия, в 10 случаях (43,5%) – стабилизация болезни. Медиана общей выживаемости составила 16 месяцев.

9 больным раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu и с метастатическим поражением головного мозга проводилась терапия по схеме капецитабин + трастузумаб. В 2 случаях (22,2%) зарегистрирована полная регрессия метастазов в головном мозге, в 4 случаях (44,4%) – частичная регрессия, в 2 случаях (22,2%) – стабилизация. Медиана общей выживаемости составила 15,5 месяцев.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали высокую эффективность лекарственной терапии в лечении больных раком молочной железы с метастазами в головном мозге.

Ключевые слова: Рак молочной железы, метастазы в головном мозге, лекарственная терапия.

Контактная информация:
Насхлеташвили Давид Романович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения нейрохирургического (онкологического) ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН», Россия, город Москва, Каширское шоссе д. 23, почтовый индекс 115478, моб. телефон — +7 (925) 517–66–53, раб. телефон — +7 (499) 324–22–84 добав. 5589, факс — +7 (499) 324–93–84, E-mail — nas-david@yandex.ru

Метастазы в головном мозге выявляются у 10–20% больных раком молочной железы. В общей группе больных с метастатическим поражением головного мозга рак молочной железы занимает второе место, уступая только раку легкого. При аутопсии метастазы в головной мозг диагностируются в 30% случаев. У больных раком молочной железы (РМЖ) метастазы в мозге редко (в 1% случаев) выявляются синхронно с первичной опухолью молочной железы. Интервал от установления диагноза рака молочной железы до манифестации метастазов в головном мозге составляет в среднем 34 месяца. (7). Отмечаются различия в отдельных группах больных раком молочной железы. Так, при Her-2/neu-положительном раке молочной железы интервал от выявления первичной опухоли до прогрессирования в центральной нервной системе (ЦНС) составляет в среднем 21 месяц, при Her-2/neu-отрицательном — 48 месяцев. Метастазы РМЖ в головном мозге ассоциируются с агрессивным течением заболевания. Риск поражения ЦНС выше у больных с отрицательным гормоно-рецепторным статусом, у молодых женщин в пременопаузе и часто сочетается с метастатическим поражением легких и печени. У больных диссеминированным раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu риск метастазирования в головной мозг достигает 28–43%. В большинстве исследований не установлено взаимосвязи между размером первичной опухоли молоч-

ной железы, числом пораженных регионарных лимфатических узлов и частотой метастазов в головном мозге (4, 6, 10, 14, 17, 24, 28, 29).

Лучевая терапия на область головного мозга является стандартным методом лечения больных с метастатическим поражением головного мозга. Режим лечения включает 14 фракций по 2,5 Гр до суммарной очаговой дозы 35 Гр (или 10 фракций по 3,0 Гр до суммарной очаговой дозы 30 Гр). Лучевая терапия снижает неврологический дефицит, зависимость от стероидов. У большинства больных (60%) удается достичь объективного эффекта в головном мозге (полная или частичная регрессия опухоли). Использование лучевой терапии позволяет увеличить среднюю продолжительность жизни больных РМЖ с 2–3 месяцев (больные, получающие симптоматическую терапию стероидами) до 4,2–6,0 месяцев. Прогностически значимыми факторами являются состояние больного (по шкале Карновского или шкале ECOG) и наличие экстракраниальных метастазов (5, 16, 26).

Учитывая низкие результаты выживаемости, проводятся исследования по изучению различных химиопрепаратов и схем комбинированной химиотерапии у больных с метастазами РМЖ в головном мозге.

Так, исследования комбинированных режимов химиотерапии у больных РМЖ с метастазами в головном мозге показали высокую эффективность в группе ранее нелеченых пациентов, не получавших ранее лучевой терапии на область головного мозга. Объективный эффект 43%-59% достигается при использовании различных режимов полихимиотерапии: 5-фторурацил + преднизолон; 5-фторурацил + преднизолон + метотрексат + винкристин; доксорубицин + циклофосфан. Одногодичная выживаемость составила 31% (22, 23).

Комбинация цисплатина и этопозида изучалась в двух исследованиях по II фазе у 78 больных с метастазами РМЖ в головном мозге. Зарегистрировано 12 полных регрессий, 21 частичная регрессия. Средняя продолжительность жизни больных составила 31–58 недель (9, 12).

Oberhoff C. с соавт. изучали эффективность топотекана при метастатическом поражении головного мозга у больных раком молочной железы. Режим лечения топотеканом был следующим: 1,5 мг/м2/сутки внутривенно 1–5 дни, каждые 3 недели. В исследование было включено 24 больных. Все больные ранее получали химиотерапевтическое лечение. У 1 больной (4,2%) была зарегистрирована полная регрессия в головном мозге, у 5 (20,8%) — частичная регрессия, у 5 (20,8%) — стабилизация. Таким образом, объективный эффект в головном мозге был отмечен у 25% больных, а контроль роста опухоли (КРО) — у 45,8%. Медиана выживаемости больных составила 6,25 мес. Основным видом токсичности была гематологическая (21).

При изучении в монорежиме и в комбинации с винорельбином темозоломид не показал эффективность в лечении больных РМЖ с метастазами в головном мозге. Лучше были результаты исследований, в которых темозоломид изучался в комбинации с цисплатином и капецитабином. При изучении комбинированной химиотерапии с включением темозоломида и цисплатина было достигнуто 6 частичных регрессий в головном мозге (40%) у 15 больных РМЖ (8). Комбинация темозоломида и капецитабина, изучавшаяся у 24 ранее леченых больных РМЖ с метастазами в головном мозге, позволила достичь 1 полной регрессии (4%) и 3 частичных регрессий (12%) в головном мозге (Rivera с соавт., 2006 г.).

Препарат капецитабин показал эффективность в монорежиме в ряде исследований у больных диссеминированных раком молочной железы. Частота объективных ответов (частичные и полные регрессии) в этой группе больных варьирует, по различным данным, от 15% до 47%. В 4 исследовательских центрах описаны клинические случаи эффективности химиотерапии капецитабином в лечении больных РМЖ с метастазами в головном мозге. У 4 больных были зарегистрированы частичные регрессии в головном мозге (11, 15, 25, 27).

В РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН изучалась эффективность различных схем химиотерапии у больных с метастазами рака молочной железы в головном мозге. При химиотерапии метастазов рака молочной железы в головном мозге у 34 пациенток объективный эффект (полная + частичная ремиссия) достигнут у 18 больных (52,9%). В зависимости от различных схем химиотерапии эффект составил 30–62%, в том числе, при применении схем с антрациклинами (CAF, AC) у 26 больных объективный эффект в мозге зарегистрирован у 16 (62%) пациенток (у 2 — полная регрессия, у 14 — частичная регрессия). Медиана выживаемости больных составила 12 месяцев. Большинство больных в группе с антрациклинами ранее не получали химиотерапию (1).

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН также изучалась эффективность химиолучевой терапии по схеме: темозоломид в сочетании с лучевой терапией при лечении метастатических опухолей головного мозга. Схема лечения: темозоломид — 75 мг/м2 внутрь 1–14 дни + лучевая терапия на область головного мозга (РОД=3 Гр, СОД=30 Гр). В исследование было включено 17 больных РМЖ с метастазами в головном мозге. Объективный эффект в головном мозге достигнут у 13 больных (76,5%), включая 2 полные регрессии (11,8%). При этом следует отметить низкий контроль экстракраниальных проявлений опухолевого процесса (метастазов в других органах). Так, из 11 больных с метастазами в других органах, в 5 случаях отмечено прогрессирование болезни, а в 6 случаях кратковременные стабилизации (продолжительностью менее 6 месяцев). Поэтому при назначении химиотерапии, включающей темозоломид, необходимо учитывать чувствительность первичной опухоли к лечению (13, 20).

В отделении нейрохирургическом (онкологическом) РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 2007 году начато исследование эффективности монохимиотерапии пероральным препаратом капецитабин, а также его комбинации с лучевой терапией в группе больных диссеминированным раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга. В группе пациентов, получавших монотерапию (30 человек) капецитабин назначался в дозе 2000 мг/м2/сутки внутрь с 1 по 14 дни, каждые 3 недели. Лечение проводилось до признаков прогрессирования заболевания. У 13 больных определялся единичный метастаз в головном мозге, у 9 больных — 2–4 метастаза, у 8 больных- более 4-х метастазов. У 9 больных отмечалось изолированное поражение головного мозга, у 21 пациентки имелись также экстракраниальные метастазы. Частич-

ный эффект в головном мозге (по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением) зарегистрирован у 9 пациенток (30%), стабилизация — у 20 пациенток (66,6%), прогрессирование — у 1 пациентки (3,3%). Медиана времени до прогрессирования в головном мозге составила 15,3 месяца, а медиана времени до прогрессирования экстракраниально — 8,2 мес. Медиана выживаемости составила 15,1 месяца. Следует отметить, что большинство пациенток получали лучевую терапию на область головного мозга, после оценки эффективности капецитабина. Переносимость лечения удовлетворительная — гематологическая и негематологическая токсичность не превышала 1–2 ст.

В группе комбинированной терапии из 30 пациентов лечение проводилась по следующей схеме: облучение всего головного мозга +/- локальное облучение очагов. Суммарная очаговая доза на весь головной мозг составляла в среднем 37,5 Гр, на метастатические очаги — 15 Гр. Одновременно проводилась химиотерапия капецитабином по схеме 2000 мг/м2/сут внутрь с 1 по 14 дни каждые 3 недели. У 13 (43,3%) больных отмечались изолированное поражение головного мозга, у 17 (56,6%) больных — метастазы в головном мозге сочетались с экстракраниальными проявлениями. У 8 (26,7%) пациенток определялся 1 метастаз в головном мозге, у 4 (13,3%) пациенток церебральные метастазы сочетались также с поражением оболочек головного мозга. При оценке эффективности полный эффект в головном мозге зарегистрирован у 4 пациенток (13%), частичный эффект — у 18 (60%), стабилизация — 7 (23%), прогрессирование — 1 (3%). Медиана времени до прогрессирования в головном мозге составила 15,3 месяца, а медиана времени до прогрессирования экстракраниально — 8,2 мес. Медиана выживаемости составила 22 месяца. У 4 больных с поражением оболочек полный эффект зарегистрирован у 1 пациентки, частичный эффект — у 2, стабилизация — у 1. Переносимость в большинстве случаев была удовлетворительной. Гематологическая токсичность 3–4 ст. наблюдалась у 6 (20%) пациенток (чаще тромбоцитопении). Негематологическая токсичность 3–4 ст.— у 2 пациенток (общая слабость, астенизация).

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН проводилось исследование по изучению эффективности химиотерапии по схеме гемцитабин + цисплатин у больных раком молочной железы с метастазами в головном мозге. Схема лечения следующая: гемцитабин — 1000 мг/м2 внутривенно в 1 и 8 дни + цисплатин — 50 мг/м2 внутривенно в 1 и 8 дни. Курсы химиотерапии проводились каждые 3–4 недели. В исследование включено 30 больных раком молочной железы. Средний возраст пациентов составил 51 год (от 40 до 58 лет). Соматический статус больных по шкале ECOG был следующим: 1 балл — у 22 пациентов, 2 балла — у 8. Все больные ранее получали I–III линии химиотерапии. 24 пациентам из 30 ранее проводилась лучевая терапия на область головного мозга в связи с метастатическим поражением головного мозга. 14 пациентам ранее проводилось нейрохирургическое лечение (по клиническим показаниям) по поводу метастазов в головном мозге. У 4 больных, включенных в исследование, было изолированное поражение головного мозга, в 26 случаях метастазы в головном мозге сочетались с метастазами в других органах. В 4 случаях (13,3%) по данным КТ/МРТ головного мозга с контрастным усилением достигнута полная регрессия метастазов в головном мозге. В 2 случаях (7,7%) из 28 отмечена полная регрессия экстракраниальных проявлений заболевания. У 12 больных (40,0%) достигнута частичная регрессия метастазов в головном мозге и в 8 случаях (30,8%) — частичная регрессия экстракраниальных метастазов. В 12 случаях (40,0%) отмечена стабилизация опухолевого процесса в головном мозге и в 12 (46,1%) — стабилизация экстракраниальных метастазов. Медиана времени до прогрессирования в общей группе больных составила 8 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 10 мес. Одногодичная выживаемость больных составила 46,7% (19).

Отдельную группу пациентов составляют больных РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu в опухоли. Многие исследования указывают на высокую вероятность метастатического поражения головного мозга у этой группы больных, несмотря на проводимую адъювантную терапию трастузумабом (герцептин). Это связано, в том числе, с низкой способностью трастузумаба проникать через гематоэнцефалический барьер и агрессивным течением заболевания при гиперэкспрессии Her-2/neu (4, 6, 10, 23, 24). В последние годы проводятся исследования по изучению ингибитора EGFR и Her-2 тирозин киназы, препарата лапатиниб (тайверб), у больных с резистентностью к трастузумабу. Двойной ингибитор EGFR и HER-2 тирозинкиназы лапатиниб показал умеренную активность в исследовании по фазе II у больных с рецидивами метастазов в головном мозге и гиперэкспрессией Her-2/neu. Lin с соавторами описали 2 частичные регрессии, 6 минимальных эффектов и 5 стабилизаций в головном мозге длительностью более 16 недель у 34 больных раком молочной железы (17).

У больных с гиперэкспрессией Her-2/neu в случае прогрессирования болезни в виде метастатического поражения ЦНС возможно применение комбинированного режима капецитабин + лапатиниб. В исследование LANDSCAPE (Bachelot TD, J Clin Oncol. 2011., abstr 509) было включено 43 больных. Объективный эффект (ПР+ЧР) в головном мозге был достигнут у 66% (у 21 — >80% уменьшение размеров метастазов в мозге). Объективный эффект в экстракраниальных метастазах составил 44%. Медиана времени до прогрессирования — 5,5 мес. Медиана времени до проведения лучевой терапии составила 7,8 мес. Медиана общей выживаемости составила 17 мес.

В другом исследовании (R. Bartsch с соавт., J Clin Oncol 29: 2011, abstr 597) было представлены данные по сравнению эффективности различных режимов лечения больных с метастазами в головном мозге при гиперэкспрессии Her-2/neu. В исследование было включено 80 больных. Медиана выживаемости была следующей: в группе больных, получавших только лучевую терапию — 3 месяца, в группе больных, получавших лучевую терапию и химиотерапию — 9 месяцев, в группе больных, получавших лучевую терапию, химиотерапию и трастузумаб — 13 месяцев. Наилучшие результаты достигнуты в группе больных получавших лучевую терапию, химиотерапию и комбинированную таргетную терапию (трастузумаб + лапатиниб). В этой группе пациентов меди-

ана выживаемости не достигнута, а медиана времени наблюдения превысила 2 года.

В отделении нейрохирургическом (онкологическом) РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН 23 больным раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu и с метастатическим поражением головного мозга проводилась терапия по схеме капецитабин + лапатиниб. Все больные ранее, до выявления метастазов в головном мозге, получали таргетную терапию трастузумабом. 7 больным из 23 одновременно с лекарственной терапией (капецитабин + лапатиниб) проводилась лучевая терапия на область головного мозга. У 11 больных из 23 выявлялись метастазы в других органах, экстракраниально. В 2 случаях (8,7%) достигнута полная регрессия в головном мозге, в 9 случаях (39,1%) — частичная регрессия, в 10 случаях (43,5%) — стабилизация болезни. При оценке эффективности лечения метастазов в других органах (у 11 больных из 23) зарегистрировано 4 частичные регрессии (36,4%) и 6 стабилизаций (54,5%). Медиана времени до прогрессирования болезни составила 10 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 16 месяцев. Отдельно проведен анализ эффективности в группе из 16 больных, которым проводилась только лекарственная терапия (капецитабин + лапатиниб), без лучевой терапии на область головного мозга. Достигнуто 2 полных регрессии (12,5%), 6 частичных регрессий (37,5%) и 6 стабилизаций (37,5%) в головном мозге (2, 3, 18).

В ряде исследований было показано увеличение продолжительности жизни больных, которым в случае прогрессирования болезни на фоне таргетной терапии трастузумабом проводилась смена режима химиотерапии, но трастузумаб при этом продолжал применяться в комбинированной терапии.

Так, в одном из исследований (Kirsch D. G. с соавт., 2005 г.) было показано, что общая выживаемость больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 с метастазами в головном мозге на фоне терапии трастузумабом составила 22,4 мес., в то время как для больных с HER2 отрицательным статусом — 9,4 мес. ($p=0,0002$).

По данным ретроспективных исследований отмечено, что метастазы в ЦНС развиваются позже у больных, которые ранее получали терапию трастузумабом по поводу экстракраниальных метастазов, по сравнению с пациентками, не получавшими трастузумаб — 19 мес. против 7 мес. ($p<0,001$). Продолжение лечения трастузумабом и после выявления метастазов в головной мозг позволяет значительно увеличить медиану времен до прогрессирования интракраниальных метастазов с 3,9 мес. до 7,8 мес. ($p< 0,006$).

Медиана общей выживаемости больных, получавших трастузумаб и после выявления метастазов в головном мозге, составляет 13,6 мес., по сравнению с 4 мес.— для больных, которые завершили получать трастузумаб после выявления метастазов в головной мозг ($p<0,001$) (Park I. с соавт., 2008 г.).

Результаты представленных данных свидетельствуют о том, что терапия трастузумабом увеличивает время до развития метастазов в головном мозге, кроме того, увеличивает общую выживаемость больных с уже развившимися метастазами в головном мозге.

В отделении нейрохирургическом (онкологическом) РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН 9 больным раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu и с метастатическим поражением головного мозга проводилась терапия по схеме капецитабин + трастузумаб. Все больные ранее уже получали трастузумаб, до прогрессирования болезни в виде метастазов в головном мозге. Четырем больным из девяти одновременно с лекарственной терапией (капецитабин + трастузумаб) проводилась лучевая терапия на область головного мозга. У 8 больных из 9 выявлялись метастазы в других органах, экстракраниально. В 2 случаях (22,2%) зарегистрирована полная регрессия метастазов в головном мозге, в 4 случаях (44,4%) — частичная регрессия, в 2 случаях (22,2%) — стабилизация. При оценке эффективности лечения метастазов в других органах (у 8 больных из 9) зарегистрировано 2 частичные регрессии (25%) и 6 стабилизаций (75%). Медиана времени до прогрессирования болезни составила 11 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 15,5 месяцев. Отдельно проведен анализ эффективности в группе из 5 больных, которым проводилась только лекарственная терапия (капецитабин + трастузумаб), без лучевой терапии на область головного мозга. Достигнуты 2 частичные регрессии и 2 стабилизации в головном мозге (2, 3, 18).

Таким образом, результаты проведенных исследований показали высокую эффективность лекарственной терапии в лечении больных раком молочной железы с метастазами в головном мозге. В настоящее время продолжаются исследования по изучению новых противоопухолевых препаратов, а также их комбинированного применения в сочетании с лучевой терапией в лечении больных раком молочной железы с метастатическим поражением мозга. Необходимо проведение исследований эффективности различных схем лекарственной терапии в зависимости от биологических свойств первичной опухоли. Остается также актуальным вопрос о последовательности применения лекарственной терапии и лучевой терапии при метастатическом поражении головного мозга.

Литература:

1. Насхлеташвили Д. Р. Автореферат по теме кандидатской диссертации: «Современные возможности консервативного лечения больных раком молочной железы и мелкоклеточным раком легкого с метастазами в головной мозг». 2002 год, 36 страниц.
2. Насхлеташвили Д. Р., Горбунова В.А, Бекяшев А. Х., Москвина Е. А. Таргетная терапия в комплексном лечении больных раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu и с метастатическим поражением головного мозга. Материалы мультидисциплинарного форума по лечению рака молочной железы, Санкт-Петербург, 24–25 октября 2013 года, абстракт, стр. 33.
3. Насхлеташвили Д. Р., Горбунова В. А., Москвина Е. А. Современные возможности таргетной терапии в лечении больных раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu и с метастатическим

поражением головного мозга. Вопросы онкологии, № 3, 2013 год, том 59, стр. 347–351.
4. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al: Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. Cancer 97: 2972–2977, 2003 (иностранный источник).
5. Bezjak A, Adam J, Barton R et al. Symptom response after palliative radiotherapy for patients with brain metastases. Eur J Cancer 2002; 38: 487–496 (иностранный источник).
6. Burstein HJ, Lieberman G, Slamon DJ et al. Isolated central nervous system metastases in patients with HER2-overexpressing advanced breast cancer treated with first-line trastuzumab-based therapy. Ann Oncol 2005; 16:1772–1777 (иностранный источник).
7. Chang E., Lob S. Diagnosis and Management of Central Nervous System Metastases from Breast Cancer. The Oncologist 2003, Vol. 8, No. 5, 398–410 (иностранный источник).
8. Christodoulou C, Bafaloukos D, Linardou H et al. Temozolomide (TMZ) combined with cisplatin (CDDP) in patients with brain metastases from solid tumors: A Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) phase II study. J Neurooncol 2005; 71: 61–65 (иностранный источник).
9. Cocconi G, Lottici R, Bisagni G et al. Combination therapy with platinum and etoposide of brain metastases from breast carcinoma. Cancer Invest 1990;8:327–334 (иностранный источник).
10. De la Monte SM, Hutchins GM, Moore GW: Estrogen and progesterone receptors in prediction of metastatic behavior of breast carcinoma. Am J Med 76:11–17, 1984 (иностранный источник).
11. Fabi A, Vidiri A, Ferretti G et al. Dramatic regression of multiple brain metastases from breast cancer with capecitabine: Another arrow at the bow? Cancer Invest 2006; 24: 466–468 (иностранный источник).
12. Franciosi V, Cocconi G, Michiara M et al., Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, nonsmall cell lung carcinoma, or malignant melanoma: a prospective study. Cancer 1999; 85: 1599–1605 (иностранный источник).
13 Gorbounova V. A., Bychkov M. B., Michina Z. P., Naskhletashvili D. R. Temozolomide in patients with brain metastases. 16th International Congress of Anti-Cancer Treatment (01–04/02/2005 г., Париж, Франция). Abstract book, стр. 306 (иностранный источник).
14. Heinrich B, Brudler O, Siekiera W, et al: Development of brain metastasis in metastatic breast cancer responding to treatment with trastuzumab. Proc Am Soc Clin Oncol 22:37, 2003 (abstr 147) (иностранный источник).
15. Hikino H, Yamada T, Johbara K et al. Potential role of chemo-radiation with oral capecitabine in a breast cancer patient with central nervous system relapse. Breast 2006; 15: 97–99 (иностранный источник).
16. Khuntia D, Brown P, Li J et al. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. J Clin Oncol 2006; 24: 1295–1304 (иностранный источник).
17. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 3608–3617 (иностранный источник).
18. Naskhletashvili D., Gorbounova V., Bychkov M., Bekyashev A., Karakhan V., Aleshin V., Moskvina E., Markovich A., Michina Z., Medvedev S. Targeted therapy (lapatinib and/or trastuzumab) and capecitabine in breast cancer (BC) patients with Her-2/neu overexpression and brain metastases (BM). EORTC-EANO-ESMO conference 2013 on trends in Central Nervous System Malignancies, Prague, 22–23 March 2013, abstract 164 (+ poster P.164) (иностранный источник).
19. Naskhletashvili D. R. Gorbunova V. A., Bychkov M. B., Chmutin G. E., Karahan V. B., Aloshin V. A., Moskvina E. A. Gemcitabine plus cisplatin in patients with heavily pretreated breast cancer with brain metastases. Journal of Clinical Oncology 28:7s, 2010 (suppl; abstr 1125) (иностранный источник).
20. Naskhletashvili D. R. Gorbunova V., Bychkov M., Rzaev D., Chmutin G., Karahan V., Aloshin V., Michina Z., Alieva S., Moskvina E. The role of temozolomide for patients with metastatic brain disease. Abstracts from the 9th meeting of the Europion Association of Neuro-Oncology, Maastricht, the Netherlands, September 16–19, 2010, p. 57–58 (иностранный источник).
21. Oberhoff C, Kieback DG, Wurstlein R et al. Topotecan chemotherapy in patients with breast cancer and brain metastases: Results of a pilot study. Onkologie 2001; 24: 256–260 (иностранный источник).
22. Rosner D, Flower A, Lane W. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma patients: update study. Proc Am Soc Clin Oncol 1993; 12: 508a (иностранный источник).
23. Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. Cancer 1986; 58: 832–839 (иностранный источник).
24. Samaan NA, Buzdar AU, Aldinger KA, et al: Estrogen receptor: A prognostic factor in breast cancer. Cancer 47:554–560, 1981 (иностранный источник).
25. Siegelmann-Danieli N, Stein M, Bar-Ziv J. Complete response of brain metastases originating in breast cancer to capecitabine therapy. Isr Med Assoc J 2003; 5: 833–834 (иностранный источник).
26. Tsao MN, Lloyd N, Wong R et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. Cochrane Database Syst Rev 2006;3: CD003869 (иностранный источник).
27. Wang ML, Yung WK, Royce ME et al. Capecitabine for 5-fluorouracil-resistant brain metastases from breast cancer. Am J Clin Oncol 2001;24:421–424 (иностранный источник).
28. Wardley AM, Danson S, Clayton AJ, et al: High incidence of brain metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer at a large cancer center. Proc Am Soc Clin Oncol 21:61a, 2002 (abstr 241) (иностранный источник).
29. Weitzen R, Zach L, Kaufman B, et al: High incidence of brain metastasis in patients on trastuzumab for advanced breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 21:316, 2002 (abstr 1936) (иностранный источник).

JOURNAL
OF MALIGNANT
TUMOURS

Формирование групп риска рака молочной железы с учётом отличительных медико-генетических факторов у женщин Алтайского края

ПЕТРОВА В. Д.[1,2], СИНКИНА Т. В.[1,2], СЕЛЕЗНЁВА И. А.[1], МИХЕЕВА Н. А.[2], СОКОЛОВА Е. А.[2], БОЯРСКИХ У. А.[3], КОСТРЫКИНА Н. А.[3], ФИЛИППЕНКО М. Л. [3], ЛАЗАРЕВ А. Ф.[1,2]

Контактная информация:
Петрова Валентина Дмитриевна — Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр» им. Н. Н. Блохина РАМН, г. Барнаул РФ[1]; КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул РФ[2], valent_04@mail.ru
Селезнёва Инна Анатольевна — Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр» им. Н. Н. Блохина РАМН, г. Барнаул, РФ[1], inna6712@mail.ru
Михеева Наталья Анатольевна — КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул РФ[2], namikheeva23@rambler.ru
Соколова Елена Александровна — КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул РФ[2], valent7272@mail.ru
Синкина Татьяна Владимировна — Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр» им. Н. Н. Блохина РАМН, г. Барнаул РФ1; КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул РФ[2], tatiyanasin@mail.ru
Боярских Ульяна Александровна — Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, РФ[3], boyarskih_u@ngs.ru
Кострыкина Наталья Александровна — Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, РФ[3], kostrykina@gmail.com
Филиппенко Максим Леонидович — Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, РФ[3], max@niboch.nsc.ru
Лазарев Александр Фёдорович — Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр» им. Н. Н. Блохина РАМН, г. Барнаул РФ1; КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул РФ[2], laf47@mail.ru

Введение

Эпидемиология рака молочной железы (РМЖ) является наиболее изученной, не только вследствие высокой частоты встречаемости этой опухоли, но и значительной эстетической и социальной важности для женщины этого органа [2, 5]. Заболеваемость РМЖ на протяжении уже более 20-и лет занимает лидирующее 1-ое место в структуре онкологической патологии у женщин как в Российской Федерации, так и в Алтайском крае [5, 8]. Тенденции снижения динамики заболеваемости не наблюдается: если в 2002 г. в РФ данный показатель составил 38,89 на 100 тыс. населения (%ооо, стандартизованный показатель), то в 2012 г.— 46,17%ооо (прирост за 10 лет — 19,94%) [5]. В Алтайском крае сохраняются те же тенденции: прирост «грубого» показателя заболеваемости РМЖ в период 2004–2012 гг. составляет 28,2%, стандартизованный показатель — 46,76%ооо, 2012 г. [5]. Рак молочной железы — одно из 3-х злокачественных новообразований (ЗН) для которых разработан достоверный маммографический скрининг, который снижает смертность от данных ЗН у женщин в возрасте 50–69 лет [2, 7, 9, 15]. На сегодняшний день изучены и определены множественные факторы риска, позволяющие формировать группы онкологического риска, задачами которых является профилактика и ранняя диагностика рака молочной железы [1, 3, 6, 12, 19, 23]. Доказано, что до 10% ЗН молочной железы являются генетически обусловленными и, пожалуй, наибольшее количество молекулярно-генетических исследований в онкологии принадлежит проблемам рака молочной железы [10, 13, 14, 16, 17, 24]. В то же время, несмотря на многочисленные достижения в профилактике и диагностике данной патологии, сохраняются стабильно высокие уровни смертности. Смертность от рака молочной железы в Алтайском крае в 2013 году составила 28,1%ооо (в РФ 2012 г.— 29,8%ооо) [5]. Таким образом, проблема профилактики злокачественных новообразований молочной железы ещё не решена и остаётся чрезвычайно актуальной.

Цель работы

Целью нашей работы явилось проведение анализа и подбора отличительных генетических и негенетических факторов риска «семейного» и спорадического рака молочной железы у женщин Алтайского края для целенаправленного формирования групп риска данной патологии, что должно позволить сузить круг лиц, нуждающихся в углубленном мониторинге, и, тем самым, эффективно улучшить результаты профилактических мероприятий.

Материалы и методы

В сформированном регистре предрака высокого онкориска, (численностью — более 6000 пациентов) включены группы лиц — жителей Алтайского края, у которых риск возникновения злокачественных новообразований

превышает 80% и выше. Это: пациенты с облигатными предраками (в анамнезе), пострадавшие вследствие радиационных катастроф (ликвидаторы аварии на Чернобыльской АЭС, пострадавшие вследствие деятельности Семипалатинского ядерного полигона), члены «раковых» семей, лица с высокой (80–100%) степенью онкологического риска (расчёт произведён автоматизированным методом многофакторного анализа) [18] и диспансерные онкологические больные, излеченные от 2-х и более ЗН. Пациентам регистра проводят диагностические исследования и лечебно-оздоровительные мероприятия по разработанным алгоритмам [22]. На основании регистра были выделены и обследованы пациентки — жительницы Алтайского края с «семейной» (700 случаев) и спорадической (852) формой рака молочной железы. В группу пациенток с «семейной» РМЖ включали женщин, имеющих в анамнезе два и более случая этой патологии, случаи рака молочной железы в возрасте до 40 лет, сочетание у пациенток РМЖ и рака яичников и — при наличии мутации BRCA1 [3, 4, 20, 21]. В группе пациенток с семейной историей рака молочной железы только у 46 женщин были выявлены мутации BRCA1, что составило 7,0%. В контрольную группу вошли 1006 здоровых женщин с отсутствием в анамнезе и на момент взятия на учет онкологической патологии.

Проанализированы негенетические и генетические факторы риска РМЖ. Всем пациенткам исследуемых групп было проведено анкетирование, включающие данные о гено- и фенотипе, анамнезе, лабораторных тестах (всего более 200 реквизитов), а также генетическое исследование (мутаций BRCA1, PGR, FGFR2 и других генов).

Генотипирование проводили методом ПЦР-реакции в режиме реального времени с использованием TaqMap зондов. В итоге были проанализированы полиморфизмы в генах системы репарации (ERCC2, XRCC3, XRCC2); системы антиоксидантного ответа (NQO1, GPX1, MnSOD, GSTM1); системы метаболизма половых гормонов (CYP17, CYP1A2, CYP1B1, PGR), гены фолатного цикла (MTHFR, MTRR, MTHFD, CBS, MTR), а также GWA-хиты — полиморфизмы в генах FGFR2, MAPK3, RNF146, 2q35.

Статистическая обработка данных проводилась методами современной медицинской статистики. Произведена оценка показателей относительного риска, связанных с факторами в исследуемых группах. Статистически значимыми принимались различия при $p<0,05$.

Сравнение частот встречаемости аллелей и генотипов с целью выявления ассоциации со ЗН молочной железы, тест на соответствие выборок равновесию Харди-Вайнберга проводили с использованием критерия $\chi 2$. Статистически значимыми считались различия при $p<0.05$. В качестве критерия, определяющего наличие ассоциации исследуемых SNP с повышенным риском развития рака молочной железы, использовали отношение шансов (OR) с его доверительным интервалом (C.I.) при уровне доверия 95%. Вычисления производились с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия, http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl.

Результаты

При анализе негенетических факторов риска установлено, что средний возраст пациенток спорадическим раком молочной железы был выше, чем у женщин с «семейной» формой рака [(56,0 (53,0–59,2) против 49,5 (45,6–53,2) $p<0,05$)]. Удельный вес пациенток в периоде пременопаузы был, напротив, достоверно выше в группе «семейных» раков [(28,8 (24,5–32,6) против 20,1 (17,6–23,5); $p<0,05$)]. Фактор наличия доброкачественных новообразований в анамнезе также чаще регистрировали у женщин с генетически обусловленными ЗН молочной железы [4,0 (2,46–5,54) против 0,2 (0,00–0,40) в группе спорадических РМЖ $p<0,05$)].

При анализе сопутствующей соматической патологии в группе «семейных» раков чаще регистрировали заболевания печени [8,9 (6,16–11,64) против 5,4 (3,30–7,50) $p<0,05$)], реже — эндокринную патологию [(25,0 (19,18–35,82) против 54,7 (49,80–59,50) $p<0,05$)]. В группе генетически обусловленных ЗН удельный вес эндокринных заболеваний был достоверно выше у женщин с выявленными мутациями BRCA1 [25,0 (9,18–40,82)], чем у женщин с семейной историей рака, но без мутаций BRCA1 [44,7 (39,80–49,50) $p<0,05$)].

Влияние канцерогенных факторов окружающей среды чаще регистрировали в группе пациенток спорадическим раком, однако, эти статистические данные недостоверны. Интерес представляет детальный анализ воздействия физических факторов окружающей среды. Удельный вес воздействия лучевыми факторами был достоверно выше в группе «семейных» раков [7,7 (5,12–10,28) против 2,6 (1,12–4,08) $p<0,05$], а воздействие химических канцерогенов, напротив, в группе спорадических злокачественных новообразований [7,1 (4,72–9,48) и 3,3 (1,58–5,02) $p<0,05$]. Сочетание физико-химических факторов регистрировали чаще у пациенток с «семейной» формой ЗН [4,2 (2,26–6,14); 1,9 (0,64–3,16) — в группе спорадических ЗН $p<0,05$]. Наличие 3-х и более негенетических факторов повышало степень риска рака молочной железы до уровня облигатных предраков (80% и выше) [18].

Генетические факторы. При исследовании ассоциации семи однонуклеотидных замен в гене FGFR2 (в том числе rs2981582 и rs7895676) с риском развития РМЖ у больных спорадическим раком молочной железы, три однонуклеотидные замены показали ассоциацию с развитием заболевания: rs7895676 [C] (OR = 1.28 [1.12–1.43], p = 1.7 x 10–3), rs2981582 [T] (OR = 1.46 [1.30–1.62], p = 2 x 10–6) и rs3135718 [G] (OR = 1.43 [1.27–1.58], p = 6 x 10–6).

Исследована роль полиморфных вариантов генов ферментов детоксикации ксенобиотиков GSTM1 (del) и GSTT1 (del), GSTP1 Ile105Val и генов ферментов антиоксидантной защиты MnSOD Ala9Val, GPX1 Pro198Leu в развитии рака молочной железы среди женщин с семейной и спорадической формой РМЖ. Обнаружено, что совокупность делеционных генотипов GSTM1 0/0+GSTT10/0 чаще встречается в группе женщин, больных спорадическим раком молочной железы (OR=2,03 (1,09–3,83; p=0,02). Было показано, что носительство аллеля T (rs1050450) гена GPX1 является про-

тективным в отношении спорадического рака молочной железы (OR=0.74 (95% CI = 0.58–0.94), p=0.012). Совместное носительство генотипов MnSOD CC+GPX1 CC увеличивает риск развития спорадического рака молочной железы в 1,6 раза (OR=1.59 (1.05–2.41), p=0.0258). Не было обнаружено значимых ассоциаций полиморфных локусов GSTP1 (rs1695) и MnSOD (rs4880) с увеличением риска развития семейного или спорадического рака молочной железы.

Изучена роль аллельных вариантов генов ферментов фолатного цикла — A2756G гена MTR, A66G гена MTRR, 844ins68 гена CBS, C677T и A1298C гена MTHFR, C1420T гена SHMT1 и G1258A гена MTHFD в формировании предрасположенности к раку молочной железы. Определены частоты встречаемости указанных однонуклеотидных полиморфизмов в группе без РМЖ (840 женщин) и в группе больных со спорадической формой рака молочной железы (770 женщин). Ни один из полиморфных локусов не показал статистически значимой ассоциации с риском развития рака молочной железы. Проведение мета-анализа, в который вошли как опубликованные ранее данные [11, 25], так и результаты, полученные в нашей работе, не было обнаружено статистически значимой ассоциации ни одного из изучаемых полиморфных локусов с риском рака молочной железы.

С учётом вышеуказанных факторов в 2012–2013 гг. сформирована группа высокого онкологического риска в количестве 201 женщины, где в результате мониторинга согласно разработанным алгоритмам было выявлено 3-и случая c-r in situ и три случая рака молочной железы I стадии, что составило 1,5%. Эффективность профилактических мероприятий (выявляемость РМЖ в совокупности со случаями рака in situ) составила 2,98%, что значительно превышает результативность иных общепринятых профилактических мероприятий.

Выводы. В результате проведенного исследования выявлены отличительные особенности негенетических и генетических факторов «семейного» и спорадического рака молочной железы. Это позволяет целенаправленно формировать группы риска рака молочной железы, а именно, сузить круг лиц, нуждающихся в углубленном мониторинге, и, тем самым, эффективно улучшить результаты профилактических мероприятий.

Идеология формирования групп высокого онкологического риска с учётом отличительных территориальных медико-генетических факторов и проведение целенаправленной диспансеризации в этих группах, на сегодняшний день является, пожалуй, наиболее результативной и может обеспечить прогрессивные изменения в профилактике злокачественных новообразований.

Список литературы

1. Берштейн Л. М., Факова Р. М., Цырлина Е. В., Крюкова О. Г., Порошина Т. Е., Семиглазов В. В. Особенности гормонально-метаболических нарушений у больных с основными биологическими подтипами рака молочной железы / Евразийский онкологический журнал 3 (03) 2014 // Тезисы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии 16–18 сентября 2014 года. С 243–244.
2. Заридзе Д. Г. Профилактика рака. Руководство для врачей.— М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.—224 с.
3. Имянитов Е. Н., Хансон К. П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. С-Петербург: Печатный дом МАПО.— 2007.— 210 с.
4. Имянитов Е. Н. Скрининг для лиц с наследственной предрасположенностью к раку // Практическая онкология — Т. 11, № 2–2010, С 102–107.
5. Под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России.— 2014.— 250 с.
6. Кулигина Е. Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы / Практическая онкология — Т. 11, № 4–2010, С. 203–216.
7. Онкология. Национальное руководство. Краткое издание /под ред акад. РАМН В. И. Чиссова, акад/ РАН и РАМН М. И. Давыдова.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.—576 с.
8. Писарева Л. Ф. Заболеваемость раком молочной железы женского населения Иркутской области. Факторы риска / Л. Ф. Писарева [и др.] // Сибирский онкологический журнал.— 2012.— № 5 (53).— С. 12–17.
9. Руководство по медицинской профилактике / Под. ред. Р. Г. Оганова, Р. А. Хальфина.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.— 464 с.
10. Abecasis G. R., Auton A., Brooks L. D. et al. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. Nature. 2012; 491 (7422): 56–65.
11. Boyarskikh U. A., Zarubina N. A., Biltueva J. A., Sinkina T. V., Voronina E. N., Lazarev A. F., Petrova V. D., Aulchenko Y. S., Filipenko M. L. Association of FGFR2 gene polymorphisms with the risk of breast cancer in population of West Siberia // Europian Journal of Human Genetics (2009), 1–4.
12. Clemons M. and Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer // N. Engl. J. Med.— 2001.— Vol. 344.— P.276–285.
13. De Leeneer K., Hellemans J., De Schrijver J. et al. Massive parallel amplicon sequencing of the breast cancer genes BRCA1 and BRCA2: opportunities, challenges, and limitations. Hum. Mutat. 2011; 32 (3): 335–344.
14. Garcia-Closas M., Chanock S. Genetic susceptibility loci for breast cancer by estrogen receptor status // Clin Cancer Res.— 2008.— Vol.14, № 2.— P.8000–800910.
15. IARC. Breast cancer screening / IARC Handbook of Cancer Prevention. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2002.
16. Imyanitov E. N. and Hanson K. P. Mechanisms of breast cancer // Drug discovery today: Disease mechanisms.— 2004.— Vol.1, № 2.— P.235–245.
17. Knudson A. G. Cancer genetics // Amer. J. Med. Genet.— 2002.— Vol.111.— P.96–102.

18. Lazarev A. F., Petrova V. D., Terekhova S. A. et al. Factor analysis in early detection of malignancies //2006 ASCO Annual Meeting Proceedings, Suppl. to Journal of Clinical Oncology, Vol. 24, No.18S, June 20, 2006,57 s.
19. McPherson K. et al.ABC of breast diseases. Breast cancerepidemiology, risk factors, and genetics // Brit. Med. J.— 2000– Vol.321.— P.624–628.
20. Michils G., Hollants S., Dehaspe L. et al. Molecular analysis of the breast cancer genes BRCA1 and BRCA2 using amplicon-based massive parallel pyrosequencing. J. Mol. Diagn. 2012; 14 (6): 623–630.
21. Morgan J. E., Carr I. M., Sheridan E. et al. Genetic diagnosis of familial breast cancer using clonal sequencing. Hum. Mutat. 2010; 31 (4): 484–491.
22. Petrova V. D., Sinkina T. V., Zarubina N. A., Terekhova S. A., Dimitriadi J. N., Selezneva I. A., Lazarev A. F. Alqorithm of monitoring of patients with family history of cancer as a method of cancer prevention // 43rd Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology.— Chicago, Illinois, June 1–5, 2007.— 2007 Annual Meeting Proceedings Part I (a supplement to the Journal of Clinical Oncology).— P. 71s.
23. Singletary S. E. Rating the risk factors for breast cancer // Ann. Surg.— 2003.— Vol.237.— P.474–482.
24. Stratton M. R., Rahman N. The emerging landscape of breast cancer susceptibility. Nat. Genet. 2008; 40 (1): 17–22.
25. Alexandra S. Weiner, Uljana A. Boyarskikh, Elena N. Voronina, Inna A. Selezneva, Tatiana V. Sinkina, Alexandr F. Lazarev, Valentina D. Petrova, Maxim L. Filipenko Polymorphisms in the folate-metabolizing genes MTR, MTRR, and CBS and breast cancer risk / Cancer Epidemiology // The International Journal of Cancer Epidemiology, Detection, and Prevention journal home page: www.cancerepidemiology.net G Model CANEP-390; No.of Pages 6.

JOURNAL
OF MALIGNANT
TUMOURS

Трансанальная эндоскопическая хирургия в лечении опухолей прямой кишки

КИТ О. И., ГЕВОРКЯН Ю. А., СОЛДАТКИНА Н. В., ГРЕЧКИН Ф. Н., ХАРАГЕЗОВ Д. А.

Тезисы:

Актуальность. Для лечения доброкачественных и злокачественных опухолей прямой кишки применяется эндоскопическая электроэксцизия через колоноскоп, трансанальное удаление опухолей, а также и их трансабдоминальное удаление. Эти методы имеют как определенные преимущества и показания, так и ограничения и недостатки. Приоритеты современной онкологии в разработке органосохраняющих методов лечения привели к появлению метода трансанальной эндоскопической хирургии. Полный визуальный контроль и микрохирургическая техника обеспечивают возможность прецизионного удаления опухолей n-блоком с адекватными латеральными границами, с возможностью иссечения на всю толщину стенки кишки.

Цель работы. Оценить результаты трансанального эндоскопического удаления опухолей прямой кишки.

Материалы и методы. 46 больных, оперированных методом трансанальной эндоскопической хирургии по поводу аденом и начальных форм рака прямой кишки. Опухоли располагались на расстоянии от 3 до 13 см от зубчатой линии, их размер был от 1,2 до 5 см, у 85% опухолей было широкое основание. Полностенному удалению подвергались полипы прямой кишки (65%), удаление опухоли вместе с подлежащей мезоректальной клетчаткой осуществлялось при полипах с признаками малигнизации, начальном раке прямой кишки (35%). Послеоперационное патоморфологическое исследование у 15% больных в аденомах прямой кишки выявило участки аденокарциномы in situ.

Результаты: Послеоперационные осложнения развились у 3 больных (6,5%). В 2 случаях возникла фебрильная температурная реакция. В 1 случае наблюдалось кишечное кровотечение, остановленное консервативными мероприятиями. Больные находятся под наблюдением от 3 месяцев до 2 лет. За время наблюдения рецидив опухоли прямой кишки выявлен у 2 больных (4,3%) через 10–14 месяцев после операции. Трансанальное эндохирургическое вмешательство на прямой кишке не оказало существенного влияния на функцию прямой кишки.

Заключение. Описанные возможности позволяют рекомендовать данный метод к широкому внедрению в хирургическую практику. На основании полученных результатов можно заключить, что трансанальное эндоскопическое удаление опухолей вполне может стать методом выбора у больных с начальными формами рака прямой кишки.

Ключевые слова: опухоли прямой кишки, трансанальная эндоскопическая микрохирургия

Контактная информация:
Кит Олег Иванович, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Геворкян Юрий Артушевич, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Солдаткина Наталья Васильевна, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Гречкин Федор Николаевич, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Харагезов Дмитрий Акимович, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Snv-rnioi@yandex.ru, +7–918–545–3004 (Солдаткина Наталья Васильевна)
Kit O. I., Gevorkyan Y. A., Soldatkina N. V., Grechkin F. N., Kharagezov D. A.

Среди всех заболеваний прямой кишки самыми распространенными являются доброкачественные и злокачественные опухоли, причем их частота имеет тенденцию к росту. Так, в настоящее время в России частота аденоматозных полипов и ворсинчатых опухолей прямой кишки составляет 10–15% от всех заболеваний прямой кишки, а рака прямой кишки — 45% среди всех опухолей кишечника. Актуальность вопроса доброкачественных опухолей прямой кишки обусловлена не только большой частотой распространения, но и высокой частотой их малигнизации. Проведенными фундаментальными и клиническими исследованиями установлено, что большинство злокачественных опухолей прямой кишки возникает в аденоматозных полипах и ворсинчатых опухолях (Одарюк Т. С. и соавт., 2005). В 10,6% удаленных аденомах прямой кишки и в 27% удаленных ворсинчатых опухолей послеоперационное патоморфологическое исследование обнаруживает очаги малигнизации (Черниковский И. Л., 2008).

В недалеком прошлом для лечения опухолей прямой кишки используется эндоскопическая электроэксцизия через колоноскоп, метод трансанального удаления

Таблица 1. **Преимущества и недостатки основных методов лечения опухолей прямой кишки**

Методы	Преимущества	Недостатки
Эндоскопическая электроэксцизия через колоноскоп	1. Небольшое число осложнений 2. Хорошие функциональные результаты 3. Возможность выполнения манипуляций в амбулаторном режиме 4. Метод является конечным при удалении небольших аденом. (Яицкий Н. А. и соавт., 2004; Черниковский И. Л., 2008; Шелыгин Ю. А. и соавт., 2013)	1. Возможности метода ограничены при аденомах нижнеампулярного отдела прямой кишки и анального канала 2. Метод не рекомендуется при больших аденомах (более 3 см в диаметре), особенно на широком основании, стелющихся и малигнизированных (Сорокин Е. В., 2004; Захараш М. П., 2006; Шелыгин Ю. А. и соавт., 2011, 2013; Swanstrom L. L. et al., 1997
Трансанальное удаление опухолей	Органосохраняющий характер вмешательства (Шелыгин Ю. А. и соавт., 2013)	1. Метод ограничен опухолями вблизи аноректальной линии 1. Относительно большое число осложнений – 14,9%, 3. высокая частота рецидивов – 12–41,6% (Воробьев Г. И. и соавт., 2005; Васильев С. В. и соавт., 2007; Черниковский И. Л., 2008)
Трансабдоминальные хирургические вмешательства	Максимальный радикализм оперативного вмешательства, минимальное число рецидивов (Одарюк Т. С. и соавт., 2005; Кит О. И., 2013)	1. Необходимость лапароскопии или лапаротомии, 2. Более высокая травматичность, 3. Худшие функциональные результаты, снижение качества жизни больного. (Temple L. K. et al., 2005; Wallner C. et al., 2008)

опухолей и трансабдоминальное вмешательство при невозможности их малоинвазивного удаления. Эти методы имеют как свои показания и преимущества, так и недостатки (табл. 1).

Основным преимуществом эндоскопической электроэксцизии через колоноскоп и метода трансанального удаления опухолей прямой кишки является органосохраняющий характер вмешательства. При невозможности малоинвазивного удаления опухолей применяются трансабдоминальные вмешательства.

Несмотря на большую травматичность и худшие функциональные результаты, трансабдоминальные вмешательства являются стандартом хирургического лечения злокачественных опухолей прямой кишки. При этом частично или полностью удаляется прямая кишка, зачастую — вместе с запирательным аппаратом. Основными видами таких вмешательств являются передняя резекция, брюшно-анальная резекция и брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (Ptok H. et al., 2007; De Graaf E. J. et al., 2009). Совершенствование техники оперативных вмешательств, внедрение сшивающих аппаратов создали возможность выполнения низких передних резекций прямой кишки тем больным, которым ранее выполнялись брюшно-промежностные экстирпации, что позволило 40% больных избежать формирования постоянной колостомы (Одарюк Т. С. и соавт., 2005; Кит О. И., 2013). Внедрение низких передних резекций прямой кишки является бесспорным достижением онкохирургии, однако, удаление части прямой кишки с расстройством или утратой ее функции снижает функциональные результаты лечения (Temple L. K. et al., 2005; Wallner C. et al., 2008).

Органосохраняющие операции на прямой кишке позволяют избежать этих проблем, и приобретают особую актуальность в связи с тем, что начальные стадии рака прямой кишки не являются большой редкостью. Проведенные исследования показали, что результаты местного удаления начальных форм рака прямой кишки (Tis-1N0M0) сопоставимы с таковыми при брюшно-промежностных экстирпациях прямой кишки (Шелыгин Ю. А. и соавт., 2011; Baatrup G. et al., 2009; Bach S. P. et al. 2009; You Y. N. et al. 2007) и позволяют снизить число осложнений (Lee W. et al., 2003; Ptok H. et al., 2007; You Y. N. et al. 2007; De Graaf E. J. et al., 2009).

Приоритеты современной онкологии в разработке органосохраняющих методов лечения привели к разработке метода трансанальной эндоскопической хирургии профессором Buess G. и соавт. в 1983 г. (Buess G. et al., 1983). Усовершенствованный операционный ректоскоп со стереоскопической оптикой, обеспечивающий хороший обзор операционного поля, и микрохирургические инструменты позволили авторам успешно удалять новообразования нижне- и среднеампулярного отделов прямой кишки вместе с подслизистым слоем.

Дальнейшее применение метода показало, что полный визуальный контроль и микрохирургическая техника обеспечивают возможность прецизионного удаления опухолей любого отдела прямой кишки n-блоком, с адекватными латеральными границами по окружности стенки кишки, с возможностью иссечения на уровне подслизистого слоя, в пределах мышечного, а также на всю толщину стенки кишки (Buess G. et al., 1988; Ptok H. et al., 2007; You Y. N. et al. 2007; De Graaf E. J. et al., 2009).

Указанные преимущества делают метод трансанальной эндоскопической хирургии исключительным при полипах на широком основании, ворсинчатых опухолях и малигнизированных аденомах прямой кишки (Воробьев Г. И. и соавт., 2005; Bretagnol F. et al., 2007; Lin G. L. et al., 2007). Это объясняется не только тем, что трансанальная эндоскопическая техника позволяет обеспечить радикальность оперативного вмешательства (удаление опухоли в окружении здоровых тканей), адекватность (удаление близлежащих тканей должно свести к минимуму риски возникновения осложнений) и функциональность (сохранение или восстановление функции органа после операции). В этих ситуациях нет альтернативы органосохраняющего лечения, поскольку электроэксцизия таких опухолей через колоноскоп и трансанальное удаление затруднено и часто приводит

Таблица 2. **Число послеоперационных осложнений при трансанальной эндоскопической микрохирургии**

Авторы	Год	Число осложнений
Duek Simon D. et al.	2008	5,6%
Иотаутас В. и соавт.	2010	1,9%
Пироговский В.Ю. и соавт.	2011	4,2%
Barendse R.M. al.	2011	2%
Morino, M. et al.	2011	9%
Шелыгин Ю.А. и соавт.	2013	2,5%
Serra-Aracil X. et al.	2014	8,1%

к неудовлетворительным результатам (Dickinson A.J. et al., 1993; Swanstrom L.L. et al., 1997).

Преимуществами метода трансанальной эндохирургии является низкое число рецидивов после удаления полипов прямой кишки (около 8%) (Vorobiev G.I. et al., 2006; Bretagnol F. et al., 2007) и небольшое число послеоперационных осложнений (табл. 2).

Значимым преимуществом трансанальной эндоскопической хирургии является сохранение функционального состояния прямой кишки и ее запирательного аппарата, что позволяет сохранить качество жизни больного (Сорокин Е.В., 2004).

Возможность полностенного иссечения опухолей прямой кишки, располагающихся ниже уровня тазовой брюшины, с частью прилегающей мезоректальной клетчатки, позволила использовать метод трансанальной эндоскопической хирургии в органосохраняющем лечении начальных формах рака прямой кишки (Юдин И.В., 2007; Buess G. et al., 1991; Mentges B. et al., 1997).

После трансанальной эндоскопической резекции прямой кишки по поводу начальных форм рака частота рецидивов, естественно, выше, чем после стандартного оперативного вмешательства и может достигать 15,4% (табл. 3). Еще выше частота рецидивов при лимфо-венозной инвазии опухоли и глубокой инфильтрации подслизистого слоя стенки кишки (Stipa F. et al., 2006; Ptok H. et al., 2007; Baatrup G. et al., 2009; Bach S.P. et al. 2009; De Graaf E.J. et al., 2009).

С целью снижения частоты рецидивов после трансанального эндохирургического удаления опухоли прямой кишки с эффектом проводится лучевую терапию, что позволило получить хорошие функциональные результаты, небольшое число осложнений и низкую частоту рецидивов (Черниковский И.Л., 2008).

Метод трансанальной эндомикрохирургии очень быстро зарекомендовал себя за рубежом как самостоятельный и эффективный способ лечения эпителиальных новообразований прямой кишки (Buess G. et al., 1988; Steele R.J. et al., 1996; Lezoche E. et al., 2007). В России применение метода трансанальной эндоскопической хирургии началось гораздо позже. Однако в последние годы увеличилось число сообщений об успешном применении метода трансанальной эндохирургии в лечении опухолей прямой кишки (Денисенко В.Л., 2011; Пироговский В.Ю. и соавт., 2011; Шелыгин Ю.А. и соавт., 2011, 2013).

Метод трансанальной эндоскопической хирургии опухолей прямой кишки внедрен и в повседневную практику клиники ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ.

С 2012 г. методом трансанальной эндоскопической хирургии прооперировано 46 больных (22 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 43 до 64 лет по поводу аденом и начальных форм рака прямой кишки.

Помимо стандартного клинико-лабораторного и инструментального обследования, больным выполнялось трансректальное ультразвуковое исследование, МРТ органов брюшной полости и малого таза для уточнения характера местного распространения опухоли прямой кишки и состояния регионарных лимфоузлов. Всем больным проводилось морфологическое исследование биопсийного материала.

Для трансанального эндоскопического удаления злокачественных опухолей прямой кишки пациентов отбирали по следующим критериям:

1) глубина инвазии стенки кишки опухолью не глубже мышечного слоя, при отсутствии признаков поражения параректальных лимфатических узлов, по данным эндоректального ультразвукового исследования и МРТ — Tis-2N0M0;
2) высокая степень дифференцировки опухоли — G1-G2;
3) локализация опухоли до 13 см от зубчатой линии;
4) диаметр опухоли не более 5 см;
5) экзофитный рост опухоли;

У больных, включенных в исследование, доброкачественные и злокачественные опухоли прямой кишки располагались на расстоянии от 3 до 13 см (8,6±3,5 см) от зубчатой линии, их размер колебался от 1,2 до 5 см (2,5±1,6 см), в 85% наблюдений опухоли располагались на широком основании. Опухоль локализовалась на задней стенке прямой кишки у 60% больных, на пе-

Таблица 3. **Частота рецидивов опухолей прямой кишки при различных методах хирургического лечения:**

Методы лечения	Аденомы	Рак
Трансанальная эндоскопическая операция	1,2–2,1% (Иотаутас В. и соавт., 2010; Пироговский В.Ю., 2011) 7,6–8% (Vorobiev G.I. et al., 2006; Bretagnol F. et al., 2007)	pTis-T 2N0M0 3,9% – 15,4% (Lee W. et al., 2003; Lin G.I. et al., 2006; Lezoche E. et al., 2007; Maslekar S. et al., 2007)
Резекция или экстирпация прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией		pT 1N0M0–1,4% pT 2N0M0–5,6–6,5% (Ptok H. et al., 2007; Пироговский В.Ю., 2011)

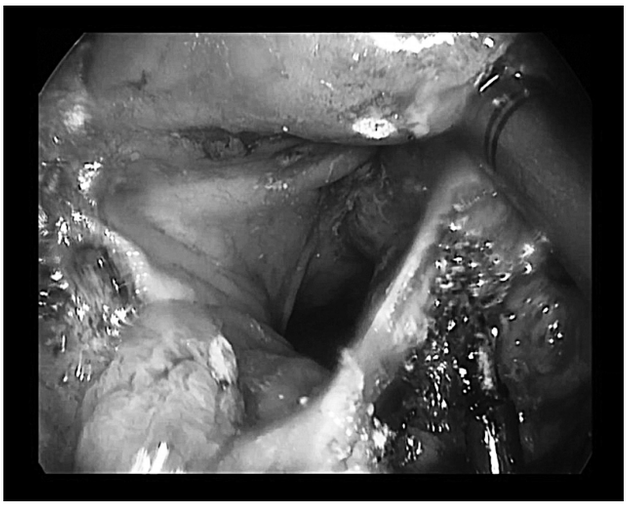


Рисунок 1. **Иссечение стенки прямой кишки с опухолью**

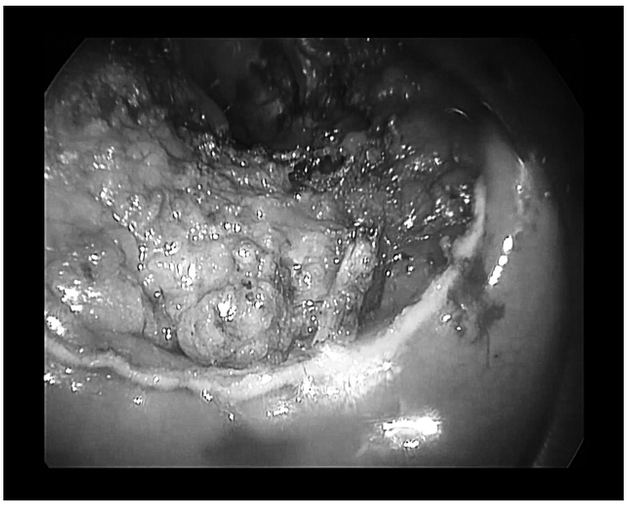


Рисунок 2. **Вид прямой кишки после удаления препарата**

Рисунок 3. **Дефект прямой кишки ушит в поперечном направлении**

редней стенке — у 30% больных, на боковых стенках — у 10% больных.

Локализация опухоли по окружности кишечной стенки имела значение в расположении больного на операционном столе. Для обеспечения адекватной экспозиции при выполнении эндоскопических манипуляций использовали следующие способы укладки больного: на спине с разведенными в стороны ногами при расположении опухоли на задней стенке прямой кишки; в положении на животе при локализации опухоли на передней стенке прямой кишки; на стороне поражения при локализации опухоли на боковых стенках прямой кишки.

Трансанальное эндоскопическое удаление опухолей прямой кишки проводили с помощью специального операционного ректоскопа производства фирмы KarlStorz (Германия), адаптированного к стандартной лапароскопической стойке, с использованием приспособлений для его фиксации, инсуффлятора для нагнетания углекислого газа в прямую кишку и набора инструментов для эндоскопических манипуляций (высокочастотный электрокоагулятор, коагуляционные ножницы «Harmonic», зажимы для тканей, ножницы). Использование эндоскопического микроскопа позволяет достичь 5-и кратного увеличения изображения на широкоформатном экране и высокой степени его детализации. Манипуляции длинными параллельно расположенными инструментами осуществляются в условиях ограниченного пространства, что делает этот вид оперативного вмешательства технически достаточно сложным.

Иссечение стенки прямой кишки с опухолью производилось под визуальным контролем. Операцию начинали с маркировки границы иссечения стенки прямой кишки с опухолью электрокоагулятором, отступая от края доброкачественной опухоли не менее 5 мм, а при малигнизированных полипах и раннем раке прямой кишки — не менее 10 мм. В последующем производили иссечение участка стенки прямой кишки с опухолью в пределах здоровых тканей, рассекая всю толщу стенки прямой кишки коагуляционными ножницами «Harmonic». При этом зажимом захватывали стенку кишки с опухолью и приподнимали ее (рис.1).

От характера самой опухоли зависел выбор глубины иссечения стенки прямой кишки. Полностенному удалению подвергались полипы прямой кишки (65%). Полностенное удаление опухоли вместе с подлежащей мезоректальной клетчаткой осуществлялось при полипах с признаками малигнизации, начальном раке прямой кишки (35%). Считаем принципиальным полнослойно удалять стенку прямой кишки даже при аденомах в связи с достаточно высокой частотой выявления в них признаков малигнизации при послеоперационном патоморфологическом исследовании [8]. Вид прямой кишки после удаления препарата представлен на рисунке 2.

После удаления опухоли раневой дефект обрабатывали бетадином. Ушивание дефекта стенки прямой кишки производили в поперечном направлении узловым однорядным швом (Polisorb, Monocryl 2/0), который фиксировали по краям с использованием клипаппликатора Lapra TY (рис.3).

Длительность оперативного вмешательства составила в среднем 75±28 мин. Интраоперационная кровопотеря составила 36±31 мл. Интраоперационных осложнений не наблюдалось. В послеоперационном периоде

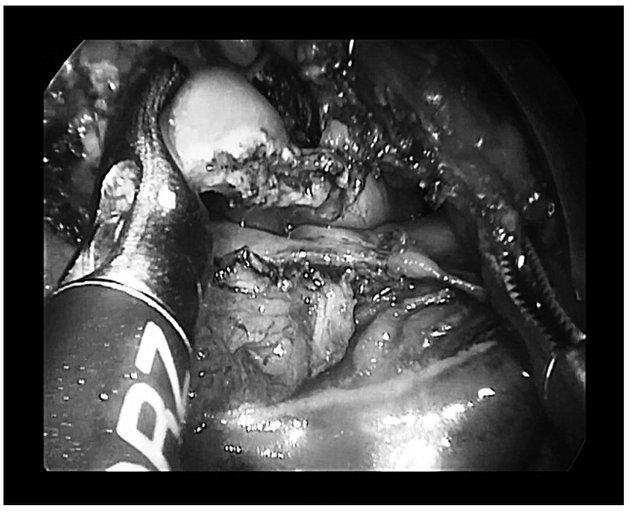


Рисунок 4. **Проникающее отверстие в свободную брюшную полость**

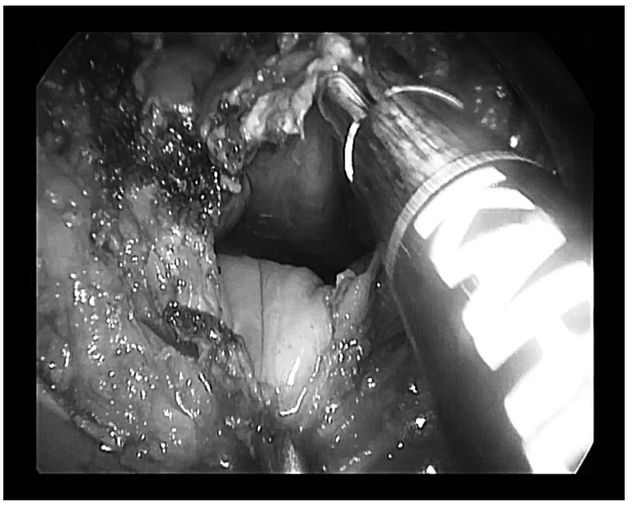


Рисунок 5. **Через отверстие визуализируется тазовая брюшина и серозная оболочка прямой кишки**

больные придерживались бесшлаковой диеты в течение 5–6 суток. Антибиотикопрофилактика проводилась только интраоперационно.

Послеоперационное патоморфологическое исследование у 15% больных, оперированных по поводу аденом прямой кишки, выявило участки аденокарциномы in situ, что подтвердило целесообразность полнослойного удаления стенки прямой кишки. У больных, оперированных по поводу начальных форм рака прямой кишки, гистологически уточнена глубина распространения и степень зрелости опухоли, у 85% больных она соответствовала pT 1G1–2, у 15% — pT2G1–2.

Из интраоперационных осложнений можно отметить проникновение в свободную брюшную полость у 2 больных при трансанальной эндоскопической резекции прямой кишки по поводу доброкачественной опухоли. У 1 больного ворсинчатая опухоль располагалась от 5 до 13 см от зубчатой линии, по задней стенке прямой кишки. Диаметр отверстия при этом был 4 см (рис.4–5).

Нами рассматривались следующие варианты выхода из развившейся ситуации: низкая передняя резекция прямой кишки, либо ушивание дефекта стенки кишки. В литературе дискутируется и вопрос наложении превентивной колостомы при проникновении в свободную брюшную полость. Нами было решено ушить дефект прямой кишки. Учитывая отсутствие натяжения и хороший герметизм линии шва, превентивная колостома не накладывалась. Послеоперационный период протекал без осложнений.

У 2 больной ворсинчатая опухоль 4х3 см располагалась на 12 см от аноректальной линии по передней стенке прямой кишки. При резекции стенки прямой кишки образовалось проникающее отверстие в свободную брюшную полость диаметром 1,5х1 см, которое было ушито также без выведения превентивной колостомы. Послеоперационный период протекал без осложнений.

В послеоперационном периоде осложнения развились у 3 больных (6,5%). В 2 случаях возникла фебрильная температурная реакция, которая была купирована в течение 4–5 дней на фоне антибактериальной терапии. В 1 случае наблюдалось кишечное кровотечение на 2 сутки послеоперационного периода, остановленное консервативными мероприятиями.

Пребывание больных в стационаре не превышало 9 дней.

Больные находятся под наблюдением от 3 месяцев до 2 лет. За время наблюдения рецидив опухоли прямой кишки выявлен у 2 больных (4,3%). При этом, у 1 больного возник рецидив ворсинчатой опухоли прямой кишки через 14 месяцев после операции. У 1 больного рецидив рака прямой кишки выявлен через 10 месяцев после операции.

У больных трансанальное эндохирургическое вмешательство на прямой кишке не оказало существенного влияния на функцию прямой кишки.

Итак, полученный в ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ опыт позволил подтвердить литературные данные и наработать перспективные подходы к применению метода трансанального эндоскопического удаления опухолей. Установлено, что трансанальное эндоскопическое удаление доброкачественных и начальных форм злокачественных опухолей прямой кишки является современным высокоэффективным методом лечения, обеспечивающим, благодаря применению высокоточных хирургических инструментов, прецизионную технику вмешательства, позволяющую удалять опухоль радикально в пределах любого слоя стенки прямой кишки и прилежащей мезоректальной клетчатки, с сохранением функции прямой кишки после операции. Описанные возможности позволяют рекомендовать данный метод к широкому внедрению в хирургическую практику. На основании полученных результатов можно заключить, что трансанальное эндоскопическое удаление опухолей вполне может стать методом выбора у больных с начальными формами рака прямой кишки.

Литература

1. Васильев С. В., Попов Д. Е., Черниковский И. Л., Григорян В. В. Использование методики трансанальной эндоскопической микрохирургии в лечении новообразований прямой кишки // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. № 5. 2007. С.65–68.
2. Воробьев Г. И., Царьков П. В., Сорокин Е. В. Малоинвазивное лечение опухолей нижнеампулярного отдела прямой кишки. Актуальные проблемы колопроктологии. Научная конференция с межд. участием 2–4 февраля 2005 г., тезисы докладов. Под ред. акад. РАМН, проф. Г. И. Воробьева, проф. И. Л. Халифа. Москва, 2005. С.188–190.
3. Денисенко В. Л. Первый опыт применения трансанальной эндоскопической микрохирургии при лечении опухолей прямой кишки // Новости хирургии. Т. 19. № 2. 2011. С.128–131.
4. Захараш М. П. Состояние колопроктологической помощи в Украине, ее проблемы и перспективы. Матеріали II з їзду колопроктологі в України з міжн. участю 1–2 листопада 2006 р., «Медицина», Львів, 2006. С.21–22.
5. Иотаутас В., Пошкус Е., Жеромскак П. и др. Лечение опухолей прямой кишки посредством трансанальной эндоскопической микрохирургии: шестилетний опыт в Литве // Новости хирургии. № 1. Т. 18. 2010. С. 67–74.
6. Кит О. И. Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспективы // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктолгии. 2013. Т. 23. № 3. С.65–71.
7. Одарюк Т. С., Воробьев Г. И., Шелыгин Ю. А. Хирургия рака прямой кишки. ООО «Дедалус», Москва. 2005. с. 21.
8. Пироговский В. Ю., Сорокин Б. В., Задорожний С. П. и др. Применение трансанальной эндоскопической микрохирургии в лечении больных опухолями прямой кишки // Онкология. № 3. Т. 13. 2011. С.239–242.
9. Сорокин Е. В. Трансанальное эндохирургическое удаление доброкачественных эпителиальных опухолей прямой кишки: Автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2004. 26с.
10. Черниковский И. Л. Современные возможности хирургического лечения доброкачественных новообразований прямой кишки с использованием методики трансанальной эндоскопической микрохирургии: Дис. … канд. мед. наук. СПб., 2008. 179с.
11. Шелыгин Ю. А., Кашников В. Н., Еропкин П. В., Пересада И. В. Органосохраняющие методы лечения ранних форм рака прямой кишки // Клиническая онкология. 2011. Специальный выпуск I.
12. Шелыгин Ю. А., Ачкасов С. И., Веселов В. В. и др. Современные принципы лечения крупных аденом прямой кишки // Онкология. № 2. 2013. С.32–37.
13. Юдин И. В. Использование минимальноинвазивных технологий для трансанального удаления опухолей прямой кишки: Автореф. дис. … канд. мед. наук. Рязань, 2007. 24 с.
14. Яицкий Н. А., Седов В. М., Васильев С. В. Опухоли толстой кишки. «МЕДпресс-информ». Москва. 2004. с. 250–252.
15. Baatrup G., Breum B., Qvist N. et al. Transanal endoscopic microsurgery in 143 consecutive patients with rectal adenocarcinoma: results from a Danish multicenter study // Colorectal Dis., 11 (3). 2009. P.270–275.
16. Bach S. P., Hill J., Monson J. R. T. et al. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer // British. J. Surgery. № 96. 2009. P.280–290.
17. Barendse R. M., Fockens P., Bemelman W. A. et al. The significant rectal neoplasm and mucosectomy by transanal endoscopic microsurgery // Br. J. Surg. 2011; 98: 1342–1344.
18. Bretagnol F., Merrie A., George B. et al. Local excision of rectal tumours by transanal endoscopic microsurgery // Br. J. Surg. 2007. 94 (5). P.627–633.
19. Buess G., Theiss R., Hutterer F. et al. Die transanale endoscopische Rectumoperation — Erprobung einer neuen Methode im Tierversuch // Leber Magen Darm. 1983. № 13. P.73–77.
20. Buess G., Kipfmuller K., Hack D. et al. Technique of microsurgery // Surg. Endosc. 1988. № 2. P.71.
21. Buess G., Kipfmuller K., Ibald R. et al. Clinical results of transanal endoscopic microsurgery // Surg. Enclose. 1988. № 2. P.245.
22. Buess G., Mentges B., Mawhecke K. et al. Minimal invasive surgery in the local treatment of rectal cancer // Int. J. Colorectal Dis. 1991. № 6. P.77.
23. De Graaf E. J., Doornebosch P. G., Tollenaar R. A. et al. Transanal endoscopic microsurgery versus total mesorectal excision of T1 rectal adenocarcinomas with curative intention // Eur. J. Surg. Oncol. 2009. 35 (12). P.1280–1285.
24. Dickinson A. J., Savage A. P., Mortensen N. J., Kettlewell M. G. Long-term survival after endoscopic transanal resection of rectal tumours // Br. J. Surg. 1993. № 80. P.1401–1404.
25. Duek Simon D., Issa Nidal, Hershko Dan D. et al. Outcome of Transanal Endoscopic Microsurgery and Adjuvant Radiotherapy in Patients with T2 Rectal Cancer // Dis. Colon. Rectum. 2008. № 51. P.379–384.
26. Lee W., Lee D., Choi S. et al. Transanal endoscopic microsurgery and radical surgery for T1 and T2 rectal cancer // Surg. Endosc. 2003. № 17. P.1283–1287.
27. Lin G. L., Lau P. Y., Qiu H. Z., Yip A. W. Local resection for early rectal tumours: comparative study of transanal endoscopic microsurgery (TEM) versus posterior transsphincteric approach (Mason's operation) // Asian. J. Surg. Oct. 2007. № 29 (4). P.227–232.
28. Lezoche E., Baldarelli M., De Sanctis A. et al. Early rectal cancer: definition and management // Dig. Dis. 2007. № 25 (1). P.76–79.
29. Maslekar S., Pillinger S. H., Sharma A. Cost analysis of transanal endoscopic microsurgery for rectal tumors // Colorectal Dis. 2007. № 9 (3). P.229–234.
30. Mentges B., Buess G., Effinger G. et al. Indications and results of local treatment of rectal cancer // Br. J. Surg. 1997. № 84. P.348–351.

31. Morino, M., Allaix M. E., Caldart M. et al. Risk factors for recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal malignant neoplasm // Surg. Endosc. 2011. Nov 7; 25 (11). P.3683–90.
32. Ptok H., Marusch F., Meyer F. et al. Oncological Outcome of Local vs Radical Resection of Low-Risk pT1 Rectal Cancer // Arch. Surg. 2007. № 142 (7). P.649–654.
33. Serra-Aracil X., Caro-Tarrago A., Mora-López L. et al. Transanal endoscopic surgery with total wall excision is required with rectal adenomas due to the high frequency of adenocarcinoma // Dis Colon Rectum. 2014. Jul. 57 (7). P.823–829.
34. Steele R. J., Hershman M. J., Mortensen N. J. et al. Transanal endoscopic microsurgery-initial experience from three centres in the United Kingdom // Br. J. Surg. 1996. № 83. P.207–210.
35. Stipa F., Burza A., Lucandri G. et al. Outcomes for early rectal cancer managed with transanal endoscopic microsurgery. A5-year follow-up study // Surg. Endosc. 2006. № 20. P.541–545.
36. Swanstrom L. L., Smiley P., Zeiko J., Cagle L. Video endoscopic transanal rectal tumor excision // Am. Surg. 1997. № 173. P.383–385.
37. Temple L. K., Bacik J., Savatta S. G. et al. The development of a validated instrument to evaluate bowel function after sphincter-preserving surgery for rectal cancer // Dis. Colon. Rectum. 2005. № 48. P.1353–1365.
38. Vorobiev G. I., Tsarkov P. V., Sorokin E. V. Gasless transanal endoscopic surgery for rectal adenomas and early carcinomas // Tech. Coloproctol. 2006. № 10 (4). P.277–281.
39. Wallner C., Lange M. M., Bonsing B. A. et al. Causes of fecal and urinary incontinence after total mesorectal excision for rectal cancer based on cadaveric surgery: a study from the Cooperative Clinical Investigators of the Dutch total mesorectal excision trial // J. Clin. Oncol. 2008. № 26. P.4466–4472.
40. You Y. N., Baxter N. N., Stewart A. et al. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified?: a nationwide cohort study from the National Cancer Database // Ann. Surg. 2007. № 245 (5). P.726–733.

Спорные вопросы адъювантной химиотерапии рака прямой кишки второй стадии

ФЕДЯНИН М. Ю.

Тезисы статьи: При II и III стадии рака прямой кишки (cT3/cT 4 или cN+) в большинстве случаях стандартным подходом в лечебной тактике является сочетание хирургического и предоперационного химиолучевого лечения. Такой подход позволяет значимо снизить частоту рецидивов болезни, а в некоторых исследованиях приводит к улучшению общей выживаемости. Однако в течение последующих 10 лет от 30% при IIa до 70% больных при IIIc стадии погибают от прогрессирования болезни. При этом прогрессирование заболевания у большинства реализуется через отдаленное метастазирование, что диктует необходимость совершенствования системной терапии. Основным методом профилактики отдаленного метастазирования при ранних стадиях болезни является адъювантная химиотерапия. Однако к настоящему времени данные об эффективности послеоперационного лечения при раке прямой кишки после предоперационной химиолучевой терапии остаются противоречивыми. Настоящий обзор литературы посвящен анализу результатов исследований, посвященных оценке эффективности адъювантной химиотерапии у больных раком прямой кишки после проведенного предоперационного лечения при II стадии болезни.

Ключевые слова: рак прямой кишки, адъювантная химиотерапия

Контактная информация:
Федянин Михаил Юрьевич (Fedyanin Mikhail), к.м.н., врач-онколог отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБНУ «Российский онкологический цент имени Н. Н. Блохина», +7 (905) 704–33–18, fedianinmu@mail.ru.

Введение

При II и III стадии рака прямой кишки (cT3/cT 4 или cN+) в большинстве случаях стандартным подходом в лечебной тактике является сочетание хирургического и предоперационного химиолучевого лечения. Такой подход позволяет значимо снизить частоту рецидивов болезни, а в некоторых исследованиях приводит к улучшению общей выживаемости. [1–3]. Однако в течение последующих 10 лет от 30% при IIa до 70% больных при IIIc стадии погибают от прогрессирования болезни. При этом прогрессирование заболевания у большинства реализуется через отдаленное метастазирование, что диктует необходимость совершенствования системной терапии. Основным методом профилактики отдаленного метастазирования при ранних стадиях болезни является адъювантная химиотерапия. Теоретически последняя рассматривается как метод эрадикации микрометастазов и значимо повышает продолжительность жизни больных с III стадией рака ободочной кишки. Однако к настоящему времени данные об эффективности послеоперационного лечения при раке прямой кишки после предоперационной химиолучевой терапии остаются противоречивыми, особенно при II стадии болезни (T3–4N0). В настоящем обзоре литературы представлен анализ результатов исследований, посвященных оценке эффективности адъювантной химиотерапии у больных раком прямой кишки после проведенного предоперационного лечения при II стадии болезни.

Данные рандомизированных проспективных исследований

Напомним, что метаанализ 21 рандомизированного исследования адъювантной химиотерапии при раке прямой кишки, проведенный группой Cochrane, показал, что адъювантная химиотерапия значимо (на 17%) снижает риск прогрессирования у больных раком прямой кишки II–III стадии, которым не проводилось предоперационное лечение [4]. Однако только одно исследование, вошедшее в анализ, определяло роль адъювантной химиотерапии и при II стадии рака прямой кишки — QUASAR 2007. В данной работе проведен поданализ, который показал снижение риска прогрессирования болезни при проведении адъювантной химиотерапии комбинацией фторурацила и лейковорина на 31% при II стадии рака прямой кишки, при этом значимое снижение риска прогрессирования отмечено в первые 2 года наблюдения. Учитывая небольшое число больных, вошедшее в поданализ, уменьшение риска смерти на 20% в группе с адъювантным лечением было статистически не значимым [5].

Однако в последнее десятилетие все шире стала применяться предоперационная (химио) лучевая терапия. Одним из наиболее цитируемых исследований по оценке роли предоперационной химиолучевой и адъювантной химиотерапии является исследование EORTC 22921. В исследовании было рандомизировано 1011 больных раком толстой кишки T 3–4NлюбоеM0: в 1 группе проводилась предоперационная лучевая терапия, во 2 — предоперационная химиолучевая терапия, в 3 — предоперационная лучевая и адъювантная химиотерапия и в 4 — предоперационная химиолучевая и адъювантная химиотерапия. Адъювантная химиотерапия включала в себя 4 курса лечения препаратами лейковорин и 5-фторурацил. Применение адъювантной химиотерапии позволило незначимо увеличить 5-летнюю общую выживаемость с 63,2% до 67,2% (p=0,12, ОР 0,85) и выживаемость без прогрессирования с 52,2% до 58,2% (p=0,13, ОР 0,87) [6, 7]. В 2014 году в журнале Lancet были опубликованы обновленные данные исследования EORTC 22921 с медианой наблюдения 10 лет. Не подтвердились ранее доложенные находки об эффективности адъювантной химиотерапии при снижении показателя T (ОР 0,89). Это, как считают авторы, связано с увеличением числа смертей не связанных с раком прямой кишки [8]. Кроме этого применялся субоптимальный режим адъювантной химиотерапии — 4 курса по схеме 5-фторурацил + лейковорин и только

43% больных сумело закончить послеоперационное лечение. Более четверти больных не начало адъювантную химиотерапию в связи с послеоперационными осложнениями, прогрессированием заболевания, невозможности удаления первичной опухоли или в связи с отказом пациента [9]. Таким образом, результаты данного исследования не являются оптимальными для определения необходимости адъювантной химиотерапии при II стадии болезни при раке прямой кишки.

В исследовании итальянских авторов, было рандомизировано 665 больных с местно-распространенным раком прямой кишки в группы с или без адъювантной химиотерапией после проведенного предоперационного химиолучевого лечения. Адъювантная химиотерапия включала в себя 6 курсов лечения с включением препаратов лейковорина и 5-фторурацила. Только 55% больных получили более половины запланированного послеоперационного лечения, а четверть больных так и не начала адъювантную терапию. Медиана наблюдения за больными составила 10 лет. При длительном периоде наблюдения, как и в исследовании EORTC, авторы показали отсутствие различий в 10-летней общей выживаемости между группами сравнения (63,4% и 63%, с и без адъювантной химиотерапии соответственно) независимо от стадии болезни [10].

В многоцентровом рандомизированном исследовании PROCTOR/SCRIPT было включено 470 больных раком прямой кишки II или III стадией, 238 из которых проведена адъювантная химиотерапия с включением 5-фторурацила и лейковорина или капецитабина, оставшиеся пациенты были оставлены под динамическим наблюдением. Предоперационное лечение включало химиолучевую терапию или короткий курс только лучевой терапии. И хотя показатели 5-летней общей выживаемости не различались (75,9% и 74,4% без и с адъювантной химиотерапией соответственно), показатели 10-летней общей выживаемости были практически на 10% выше в группе с адъювантной химиотерапией (55,8% и 65,1%). Наилучшие показатели выживаемости от добавления адъювантной химиотерапии были в группе с локализацией опухоли выше 10 см (ОР 0,568, p=0,045). Выполненный поданализ в зависимости от поражения лимфоузлов, не выявил позитивного влияния адъювантной химиотерапии при II стадии заболевания (ОР=0,9) [11]. Отметим высокое, в сравнении с аналогичными исследованиями, число больных завершивших адъювантное лечение — 77,1%. Однако исследование было досрочно завершено в связи с низкими темпами набора больных. Планировалось включить в исследование 840 больных. Таким образом, возможно, полученные тенденции к увеличению выживаемости при назначении адъювантной химиотерапии при большем количестве больных реализовались бы в статистически значимые различия.

Из неопубликованных результатов рандомизированных исследований отметим, исследование E3201, набор в которое был закрыт после включения 225 пациентов из запланированных 3150, так как было инициировано альтернативное исследование этой же исследовательской группой — E5204. Однако анализ результатов лечения включенных в исследование больных не выявил различий в общей выживаемости между наблюдением или адъювантной химиотерапией фторпиримидинами, оксалиплатин — или иринотекан-содержащей химиотерапией [12].

Таким образом, анализируя в совокупности данные рандомизированных исследований можно прийти к выводу, что одной из основных проблем, связанных с проведением адъювантной химиотерапии является низкий показатель соблюдение больными необходимой схемы послеоперационного лечения. Только 43–77% завершают необходимое лечение. Так же отмечено, что уменьшение длительности предоперационной лучевой терапии не приводит к улучшению соблюдения режима адъювантной химиотерапии [13, 14]. Во всех исследованиях отмечено отсутствие эффекта адъювантной химиотерапии при II стадии болезни. Другим возможным объяснением недостаточных различий в выживаемости являются сроки начала адъювантной химиотерапии. В отличие от рака ободочной кишки, где сразу после хирургического лечения начинается адъювантная химиотерапия, при раке прямой кишки после 5–6 недель предоперационной химиолучевой терапии пройдет еще 6–8 недель до выполнения оперативного вмешательства и еще в среднем 1 месяц до начала адъювантной химиотерапии. Ряд авторов считают, что за это время опухолевые клетки приспосабливаются к химиотерапевтическому воздействию и повторное назначение только фторпиримидинов не дает положительного результата. Косвенно подтверждают это результаты ретроспективного исследования канадских авторов, в котором проанализированы данные 327 больных с местно-распространенным раком прямой кишки, кому проводилось химиолучевое лечение с последующей адъювантной химиотерапией. Было показано, что начало адъювантной химиотерапии в сроки до 6 недель с момента операции ассоциировано с лучшими показателями выживаемости по сравнению с ее отсрочкой до 6–8 недель с момента операции [15]. Возможно введение оксалиплатина в адъювантный режим могло бы привести к улучшению показателей выживаемости.

Роль оксалиплатина в адъювантной химиотерапии

Оценка роли оксалиплатин-содержащей адъювантной химиотерапии была проведена в рандомизированном исследовании CRONICLE. В исследование было включено 113 больных с местно-распространенным раком прямой кишки, которым на первом этапе проводилась химиолучевая терапия с последующей рандомизацией в зависимости от послеоперационного лечения. Половина пациентов дальнейшего лечения не получала, тогда как остальным проводилось 6 курсов режимом XELOX (капецитабин и оксалиплатин). В исследование планировалось включить 800 больных, однако в связи с медленным набором исследование было досрочно завершено. Только 48% больным удалось завершить послеоперационное лечение. Трехлетние показатели выживаемости без прогрессирования были недостоверно выше в группе с адъювантной химиотерапией: 78% и 71%, ОР 0,8. Трехлетние показатели общей выживаемости практически не различались: 89% и 88%, ОР 1,1 [12]. Небольшое количество больных в исследовании и недостаточное время наблюдения не позволяют делать однозначных выводов об эффективности адъювантной химиотерапии.

В Южно Корейском исследовании II фазы 320 больных раком прямой кишки со стадией II (урT3–4/урN0) или III (любая урT/урN1–2) после предоперационного химиолучевого лечения были рандомизированы на две группы: 8 курсов адъювантной химиотерапии по схеме FOLFOX или 8 курсов адъювантной химиотерапии режимом лейковорин и 5-фторурацил. Двухлетняя выживаемость без

прогрессирования в группе FOLFOX составила 89,7% против 78,1% в группе лейковорин/фторурацил (ОР 0,46, p=0,002). При этом эффект назначения режима FOLFOX сохранялся вне зависимости от стадии болезни [16].

Таким образом, введение оксалиплатина в адъювантное лечение для всей группы больных не привело к улучшению показателей выживаемости. Однако возможно химиотерапия эффективна лишь у небольшого числа больных.

Дифференцированный подход к назначению адъювантной химиотерапии

Применение дифференцированного подхода в назначении адъювантной химиотерапии в зависимости от ответа опухоли на химиолучевую терапию в настоящее время рассматривается как приоритетное направление исследований. В качестве прогностических факторов выступают такие признаки как: наличие метастазов в лимфоузлах после проведенной химиолучевой терапии (ypN+) или степень лечебного патоморфоза или уменьшение показателя Т (ypT). Так как наш обзор посвящен изучению роли адъювантной химиотерапии при II стадии, эффективность послеоперационного лечения при III стадии рака прямой кишки смотри в другом нашем обзоре [17].

Остается открытым вопрос о необходимости проведения адъювантной химиотерапии при полном лечебном патоморфозе опухоли вследствие проведенного предоперационного химиолучевого лечения. Ряд исследователей сообщают о выраженном благоприятном прогнозе таких пациентов [18, 19]. К примеру, в исследовании Pereira с соавторами среди 167 больных местно-распространенным раком прямой кишки у 16% удалось достичь полного исчезновения опухоли после проведенной предоперационной химиолучевой терапии. В дальнейшем этим пациентам не проводилась адъювантная химиотерапия. Пятилетняя общая выживаемость этих больных составила 100%, а выживаемость без прогрессирования 96% [19]. В аналогичном исследовании Govindarajan с соавторами, частота прогрессирования болезни среди 73 больных ypT0N0 составила всего 2,7%. Тогда как при ypT1–2N0 — уже 12,3%, при ypT3–4N0–24,2% [20].

В трех крупных ретроспективных анализах, применение адъювантной химиотерапии не улучшало отдаленные результаты в группе ypT0N0 [21–23] (таблица 1). Таким образом, по совокупности данных, отметим отсутствие выигрыша от назначения адъювантной химиотерапии при полном лечебном патоморфозе вследствие предоперационной химиолучевой терапии.

Что делать если мы достигаем II стадии при послеоперационном рестадировании? Ravi с соавторами провели ретроспективный анализ данных 128 больных с местно-распространенным раком прямой кишки, кому проводилась химиолучевая терапия и в гистологическом заключении послеоперационного материала не были выявлены метастазы в лимфоузлах (ypN0). Из них 58 больным была проведена адъювантная химиотерапия. Исследователи отметили схожие показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в группах с и без адъювантной химиотерапии [24]. Дальнейший подгрупповой анализ больных с ypN0, выполненный Huh JW с соавторами, показал, что адъювантная химиотерапия не приводит к увеличению выживаемости у пациентов и в группе ypT0–2N0. Эффективность адъювантной терапии при T3–4N0 авторами не приведена [25]. Несмотря на ретроспективный одноцентровой дизайн исследования, авторы делают вывод о возможности отказа от проведения адъювантной химиотерапии у пациентов с полным лечебным патоморфозом и отсутствием метастазов в лимфоузлах после химиолучевого лечения. Аналогичные результаты были получены при анализе результатов лечения 324 пациентов с ypN0 после химиолучевой терапии и хирургического лечения в исследовании Govindarajan с соавторами. Применение адъювантной химиотерапии не привело к увеличению 5-летней выживаемости без прогрессирования [20]. В ретроспективной работе Kai-yun You с соавторами проведен анализ результатов лечения 160 больных с местно-распространенным раком прямой кишки с ypN0 после химиолучевой терапии и хирургического лечения. Для всех пациентов применение адъювантной химиотерапии привело к увеличению 5-летней общей выживаемости: 85,5 против 67,4% (P=0,052). Отмечено, что в группе ypT0–2N0 5-летние показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости не различались между пациентами с и без адъювантной химиотерапии (5-летняя общая выживаемость: 93,7% против 83,7%, p=0,4). В группе с плохим ответом на предоперационное лечение (ypT3–4N0) добавление адъювантной химиотерапии было ассоциировано с более высокими показателями выживаемости в сравнении с наблюдением (5-летня общая выживаемость: 81,1% против 49,3%, p=0,026) [26].

Таким образом, при формально II стадии по данным послеоперационного рестадирования, эффективность адъювантной химиотерапии остается под вопросом. Возможно необходимо ориентироваться на послеоперационный показатель Т.

Результаты крупного ретроспективного исследования были доложены на ASCO в 2011 году. Проведен анализ данных 1363 больных местно-распространенным раком прямой кишки, кому проводилась предоперационная химиолучевая терапия. Из них 565 (41,5%) больным проводилась адъювантная химиотерапия. Медина наблюдения составила 53 месяца. При проведении адъювантной химиотерапии во всей группе больных отмечалась тенденция к более высоким показателям общей выживаемости (p=0,1). При подгрупповом анализе была выявлено улучшение выживаемости от назначения адъювантной химиотерапии в группах с ypN+ (5-летняя ОВ 46% против 27%, p<0,001), нежели в группе с ypN0 (5-летняя ОВ 71% против 63%, p=0,058). Отсутствовал эффект от назначения адъювантного лечения при стадии ypT1–2N0: 5-летняя ОВ 72% против 75%, в группе с адъювантным лечением и без него соответственно, p=0,63. В группе больных со II и III стадиями болезни по AJCC (рестадирование после химиолучевой терапии) наблюдался наибольший выигрыш от проведения адъювантной химиотерапии: 5-летняя ОВ 64% против 55% при II стадии и 52% против 35% при III стадии, в группе с адъювантным лечением и без него соответственно, p=0,016 и 0,0002 [27].

Другим пограничным значением эффекта предоперационного лечения является отсутствие лечебного патоморфоза. В Канадское ретроспективное исследование результатов адъювантной химиотерапии больных после предоперационного химиолучевого лечения было включено 156 больных с опухолями прямой кишки cT3–4. Отмечено, что среди 71 пациента, которым проводилась адъювантная химиотерапия, показатели 5-летней выживаемости без прогрессирования были выше: 74% против

Таблица 1. **Результаты эффективности адъювантной химиотерапии в зависимости от ответа первичной опухоли на предоперационное химиолучевое лечение**

Исследование	Общее число больных	Число больных, получивших адъювантную ХТ	Выигрыш в продолжительности жизни в зависимости от стадии после предоперационной ХЛТ		
			урT0N0	урT1–2N0	урT3–4 или N+
Capirci [21]	566	125	Нет эффекта	-	-
Park [22]	725	611	ОР 0,91	ОР 0,29	ОР 1,22
Beets [23]	2724	1117	ОР 0,94	ОР 0,61	ОР 0,97
Vickers [30]	1172	844	Нет эффекта		ОР 0.48 (для стадии pIII)

ОР – отношение рисков, ХТ – химиотерапия

48%, p= 0,0008), а общая выживаемость составила 84% против 52% в группе без адъювантной химиотерапии. Выявлена тенденция к более высоким показателям выживаемости в группе больных с адъювантной химиотерапией и недостаточным эффектом на предоперационное химиолучевое лечение [28].

Ретроспективный анализ большого клинического материала был выполнен исследователями из Великобритании. На данных 2724 больных раком прямой кишки, кому проводилась предоперационная химиолучевая терапия, дальнейшее назначение адъювантной химиотерапии (41% больных) было эффективно в группах с послеоперационной стадией болезни — урT1–2 (ОР 0,61). Тогда как при отсутствии эффекта от химиолучевой терапии (урT3–4) эффект от адъювантной химиотерапии не отмечался (ОР 0,97). Поражение лимфоузлов в операционном материале также являлось предиктором эффективности адъювантной химиотерапии: ОР в группе урT1–2N0 составило 0,45, тогда как в группе урT1–2N+ — 0,79. В группе с урT3–4 наличие метастазов в лимфоузлах на эффективность адъювантного лечения влияния не оказывало [23].

Возможно введение оксалиплатина в группе с низким лечебным патоморфозом, позволит преодолеть резистентность опухоли ко фторпиримидинам. Подтверждением данного предположения служат результаты рандомизированного исследования ADORE по проведению адъювантной химиотерапии с включением оксалиплатина у больных со стадией урT2–3 после предоперационной химиолучевой терапии. Предоперационно все пациенты получали стандартную химиолучевую терапию с фторпиримидинами, при недостаточном патоморфологическом эффекте (стадия урT2–3), пациенты рандомизировались на 2 группы: одна получала адъювантную химиотерапию препаратами 5-фторурацил и лейковорин (4 курса), другая — 8 курсов FOLFOX. Всего был рандомизирован 321 пациент. Авторы получили значимые различия в показателях 3-летней безрецидивной выживаемости в пользу группы FOLFOX: 71,6% против 62,9%, ОР 0.657 (95% ДИ 0.434–0.994, p=0.047) [29]. Так как медиана наблюдения к настоящему времени составляет 38,2 месяца, показатели общей выживаемости будут доложены позднее.

Принимая во внимание противоречивость получаемых в исследованиях данных, было сделано предположение, что адъювантная химиотерапия наименее эффективна как при полном ответе опухоли, так и при отсутствии лечебного патоморфоза после химиолучевого лечения. Тогда как наибольший выигрыш от назначения адъювантной химиотерапии отмечен в группе с промежуточным ответом опухоли — урT1–2N0 (см. таблицу 1).

Заключение

Учитывая отсутствие полноценных данных доказывающих или опровергающих необходимость проведения адъювантной химиотерапии после завершения химиолучевого лечения местно-распространенного рака прямой кишки, необходимо определять тактику лечения индивидуально для каждого больного на мультидисциплинарных заседаниях с участием хирургов, лучевых терапевтов, химиотерапевтов, представителей диагностических служб и сотрудников отделения морфологии. При полном патоморфологическом ответе опухоли существует больше данных за отсутствие эффективности от назначения адъювантной химиотерапии. В группе с промежуточным ответом (снижение стадии, но при сохраняющейся жизнеспособной опухоли — урT1–2N0) возможно назначение адъювантной химиотерапии фторпиримидинами. При отсутствии эффекта от предоперационного лечения (урT3–4 или при наличии метастазов в лимфоузлах) возможно рассмотреть назначение химиотерапии комбинации оксалиплатина и фторпиримидинов. Если по каким-либо причинам пациенту с местно-распространенной опухолью прямой кишки не проводилось предоперационное лечение, необходимо назначение адъювантной химиотерапии, основываясь на критериях, используемых при раке ободочной кишки.

Литература

1. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et.al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. Lancet Oncol. 2011 Jun;12 (6):575–82.
2. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. Published online ahead of print at www.jco.org on April 21, 2014.
3. Park IJ, Eng C, You YN, et al. Exploratory analysis of adjuvant chemotherapy effects after preoperative chemoradiotherapy and radical resection for rectal cancer. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl 4; abstr 557).

4. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jorgensen P, Mocellin S. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. Cochrane Database Syst Rev 2012;3: CD004078.
5. QUASAR Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet 2007; 370: 2020–29.
6. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med 355:1114–1123, 2006.
7. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al: Enhanced tumorocidal effect of preoperative radiotherapy on rectal cancer by adding chemotherapy: Results from the 22921 EORTC randomized trial. J Clin Oncol 23:5620–5627, 2005.
8. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. Lancet Oncol 2014; 15: 184–90.
9. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med 355:1114–1123, 2006.
10. Cionini L, Sainato A, De Paoli A, et al. Final results of randomized trial on adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation in rectal cancer. Radiother Oncol 2010; 96 (suppl 1): S113.
11. Breugom AJ, van den Broek CBM, van Gijn W et al. The value of adjuvant chemotherapy in rectal cancer patients after preoperative radiotherapy or chemotherapy followed by TME-surgery: the PROCTOR/SCRIPT study. Eur J Cancer 2013; 49 (suppl 3): S1.
12. Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P, et al. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. Ann Oncol. 2014 Jul;25 (7):1356–62
13. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fl uorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol 2012; 13: 579–88.
14. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomised trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. J Clin Oncol 2012; 30: 3827–33.
15. Gresham G, Speers C, Woods R, et al. Association of time to adjuvant chemotherapy (TTAC) and overall survival among patients with rectal cancer treated with preoperative radiation. J Clin Oncol 30: 2012 (suppl 34; abstr 461).
16. Hong Y S, Nam B H, Jung K H, et al. Adjuvant chemotherapy with oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin (FL) in patients with locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy followed by surgery: A randomized phase II study (The ADORE). J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 3570).
17. Федянин М. Ю., Трякин А. А., Тюляндин С. А. Адъювантная химиотерапия после химиолучевого лечения рака прямой кишки. Онкологическая колопроктология 2014, № 2, стр. 5–12.
18. Fietkau R, Barten M, Klautke G, et al: Adjuvant chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. Dis Colon Rectum 49:1284–1292, 2006.
19. Pereira VSA, Reig O et al. Do we need adjuvant therapy in rectal cancer with complete pathologic response (ypT0N0) after induction chemoradiation and laparoscopic mesorectal excision? J Clin Oncol. Presented at the 2012 ASCO Annual Meeting, June 2012. 2012; suppl: abstr 3536.
20. Govindarajan A, Reidy D, Weiser MR, et al. Recurrence rates and prognostic factors in ypN0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation and total mesorectal excision. Ann Surg Oncol (2011) 18:3666–3672.
21. Capirci C, Valentini V, Cionini L et al (2008) Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 72 (1):99–107.
22. Park IJ, Eng C, You YN, et al. Exploratory analysis of adjuvant chemotherapy effects after preoperative chemoradiotherapy and radical resection for rectal cancer. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl 4; abstr 557).
23. Beets GL, Maas M, Nelemans PJ, et al. Evaluation of response after chemoradiation for rectal cancer as a predictive factor for the benefit of adjuvant chemotherapy: A pooled analysis of 2,724 individual patients. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl 4; abstr 361).
24. Ravi P, Kiran, MD, Hasan T. Kirat, et al. Is adjuvant chemotherapy really needed after curative surgery for rectal cancer patients who are node-negative after neoadjuvant chemoradiotherapy? Ann Surg Oncol (2012) 19:1206–1212.
25. Huh JW, Kim HR (2009) Postoperative chemotherapy after neoadjuvant chemoradiation and surgery for rectal cancer: is it essential for patients with ypT0–2N0? J Surg Oncol 100:387–391.
26. You KY, Huang R, Ding PR, et al. Selective use of adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients with ypN0. Int J Colorectal Dis DOI 10.1007/ s00384–014–1831–0.
27. Kiran RP, Nisar PJ, Pelley RJ, et al. Role of routine adjuvant chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy and resection in low-risk patients with rectal cancer. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr e14032).
28. Chan AK, Wong AO, Langevin J, et al. Preoperative chemotherapy and pelvic radiation for tethered or fixed rectal cancer: a phase II dose escalation study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;48 (3):843–56.
29. Hong Y. S., Nam B. H., Kim K. P., et al. Adjuvant chemotherapy with oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin (FL) for rectal cancer patients whose postoperative yp stage 2 or 3 after preoperative chemoradiotherapy: Updated results of 3-year disease-free survival from a randomized phase II study (The ADORE). JClinOncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3502).
30. VickersMM, Mercer J, Kumar A, et al. Association of adjuvant chemotherapy with clinical outcomes in patients treated with neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer. JClinOncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3628).

JOURNAL
OF MALIGNANT
TUMOURS

Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного мозга

ГОЛАНОВ А. В., БАНОВ С. М., ИЛЬЯЛОВ С. Р., ВЕТЛОВА Е. Р., КОСТЮЧЕНКО В. В.

Развитие химиотерапии привело к существенному прогрессу в терапии злокачественных опухолей, но ее эффек-тивность в отношении метастазов в головной мозг (МГМ) является недостаточной. Фракционированное облучение всего головного мозга (ОВГМ) было стандартным методом лечения МГМ, но обеспечивает ограниченный локальный контроль и, как следствие, неудовлетворительные клинические результаты. Радиохирургия с использованием аппа-ратов «Гамма Нож», «Кибер Нож» существенно изменила результаты лечения пациентов с МГМ, что позволило сформулировать новые стандарты лечения этой группы больных.

Настоящий обзор подводит итог текущих литературных данных радиохирургического лечения МГМ с акцентом на выживаемость и качество жизни, ответа опухоли на лечение и потенциальных комбинациях методов лечения МГМ.

Ключевые слова: радиохирургия, гамма нож, кибер нож, метастазы в головной мозг.

В связи с успехами лечения онкологических больных, совершенствованием диагностики заболева-ния на ранних стадиях, длительность жизни пациентов увеличилась и, следовательно, частота регистрации МГМ-возросла. По данным популяционногоканцер-регистра (Population-basedMaastrichtCancerRegistry) из 2724 больных злокачественными опухолями, которые получили специфическое лечение в период с 1986 по 1995г, метастазы в головной мозг (МГМ) развились у 232 пациентов (8,5%). При этомактуриальнаячастота развития МГМ после 5 лет наблюдения составила 16,3% у пациентов с диагнозом рак легких, 9,8% при почечно-клеточном раке, 7,4% при меланоме, 5,1% при раке молочной железы,1,2% при колоректальном раке [33].

Развитие метастатического поражения головного мозга является неблагоприятным фактором про-гноза. В случае нерезектабельныхМГМ, медиана выживаемости составляет только 51 день, поэтому эффективная терапия МГМ имеет первостепенное значение для прогноза и качества жизни пациентов [15].

В течение длительного времени сформировались основные методы лечения МГМ: стероидная терапия, хирургическая резекция, облучение всего головного мозга (ОВГМ) и, в последние годы, методы стереотаксической лучевой терапии.

Облучение всего головного мозгаостается наиболее часто применяемым методом лечения МГМ [39].Однако побочные эффекты и отсутствие стойкого локального контроля после проведения ОВГМ может превысить эффективность лечения: медиана выживаемости больных с МГМ, получавших ОВГМ, находилась в диапазоне 2,8–5,4 мес. и была менее 4,5 мес. в 8 из 9 исследований у 1925 из 1971 пациентов [18].У больных с неблагоприятными прогностическими признаками (KPS<70) имеется незначительное различиеобщей выживаемости в группах больных с поддерживающей терапией или проведением ОВГМ: 1,7 мес. и 2,2 мес. соответственно (p=0,013). Существенное увеличение выживаемости после проведения ОВГМ отмечается только в группе больных с мелкоклеточнымраком легкого [25].

Следовательно, проведение ОВГМ в самостоятельном варианте должно рассматриваться как недо-статочное лечение у пациентов с МГМ и хорошим прогнозом. Проспективные рандомизированные исследования показали, что ОВГМ обеспечивает недостаточный по величине и ограниченный по времени контрольМГМ без увеличения общей выживаемости. Кроме того, нарушение нейрокогнитивных функций, после проведения ОВГМ, значительно снижает качество жизни пациентов [38].

Хирургическое лечение остается стандартом лечения больших МГМ с клиническими проявлениями масс-эффекта. При этом два проспективныхрандомизированных исследования показали улучшение выживаемости после хирургической резекции МГМ по сравнению с проведением ОВГМ в самостоятельном варианте [29]. В одном из своих ранних исследованийPatchell показал результаты лечения пациентов с одиночными МГМ, которым проведена хирургическая резекция, в зависимости от наличия или отсутствия ОВГМ. Частота рецидивов была значительно меньше в группе ОВГМ (18%), чем в группе наблюдения (70%), но не было никакого существенного различия между группами в общей выживаемости или изменении неврологического статуса [28].

Совершенствование технологий лучевой терапии, формирование стандартов радиохирургического лечения привели к изменению парадигмы лечения больных с МГМ. Значение ОВГМ как стандарта лечения МГМ ставится под сомнение. Радиохирургическое лечение, определяемое как сфокусированное ионизирующее излучение, подведенное с высокой точностью к мишени за один сеанс, используя стереотаксическую технику подведения дозы, развивается как новый метод лечения [43; 45; 44]. Для реализации радиохирургического лечения возможно применение аппарата «Гамма нож» и различных линейных ускорителей, включая «КиберНож».Проведение радиохирургического лечения позволило преодолеть ограничения ОВГМ в отношении длительности локального контроля и общей выживаемости у больных с МГМ, что дало возможность сформулировать новые лечебные рекомендации для определения критериев лечения МГМ с хирургической, радиотерапевтической и радиохирургической точек зрения [39; 17].

Основные принципы, определяющие роль лучевой терапии в лечении МГМ, которые недавно были сфор-

мулированы Американским обществом радиационной онкологии (ASTRO) на основе фактических данных [39], приведены ниже:

1. Добавление ОВГМ после хирургической резекции МГМ не улучшает общую выживаемость или неврологический статус, но улучшает локальный контроль и предотвращает появление новых метастазов вне зоны облучения (дистантных метастазов)
2. У отдельных пациентов с МГМ возможно проведение только радиохирургического лечения. В настоящее время не имеется ни одного хорошо организованного рандомизированного исследования, в котором было бы проведеносравнение эффективности хирургического ирадиохирургического лечения у больных с одиночным МГМ. Добавление ОВГМ в этой ситуации не улучшает общую выживаемость или сохранение исходного неврологического статуса.
3. Применение радиохирургического буста вместе с ОВГМ у больных с множественны-миМГМ, при наличии факторов благоприятного прогноза у пациента, улучшает локальный контроль по сравнению с только ОВГМ.
4. Результаты двух рандомизированных исследований показали, что отсутствие ОВГМ после радиохирургического лечения обеспечивает сохранение нейрокогнитивных функций и лучшее качество жизни.
5. Рандомизированное исследование RTOG 950831 показало улучшение KPS и снижение дозы стероидов в течение 6 месяцев после использования радиохирургического буста вместе с ОВГМ.
6. Проведение ОВГМ в самостоятельном варианте можно рассматривать как лечебную опцию, не дающую преимуществ в плане общей выживаемости в сравнении с комбинацией РХ и ОВГМ у пациентов с множественными МГМ.

Контроль МГМ может иметь значение для сохранения качества жизни пациента, но не всегда оказывает влияние на выживаемость, которая определяется активностью и распространенностью экстракраниальной болезни. В этой ситуации системноелечение играет важную роль, при этом, преимуществом радиохирургии является возможность проведение ее в амбулаторном режиме, без нарушения графика введения химиотерапевтических препаратов [37].

В исследовании EORTC 22952–26001 проведена оценка влияния ОВГМ после хирургическойрезекции или радиохирургии на общую выживаемость и локальный контроль. Из 359 включенных в исследование пациентов с 1–3 МГМ, 199 пациентов получили радиохирургическое лечение, а 160 пациентам проведена хирургическая резекция МГМ. Итоги исследования показали, что ОВГМ снижает частоту локальных (с 31% до 19%, p=0,04) или дистантных (с 48% до 33%, p=0,023) рецидивов, но не сохраняет неврологический статус и не увеличивает общую выживаемость [20; 12]

Аналогичные результаты показаны в другом рандомизированном исследовании, где проведена оценка ОВГМ как компонента комбинированного лечения (совместно с радиохирургией). В исследование включено 132 пациента с наличием от 1 до 4 МГМ, (<3 см в диаметре). Медиана выживаемости и общаявыживаемость в течение 1 года были: 7,5 мес. и 38,5% в группе комбинированного лечения; 8,0 мес. и 28,4% в группе РХ (p= 0,42). Частота общих рецидивов МГМ в течение 12 мес. была 46,8% в группе комбинированного лечения и 76,4% в группе радиохирургии (P=0,001 Таким образом, использование ОВГМ совместно с РХ не улучшало выживаемости пациентов с 1–4 МГМ, но интракраниальная прогрессия чаще регистрировалась у пациентов, не получивших ОВГМ [1].

В недавно проведенном рандомизированном исследовании проведено сравнение результатов лече-ния у пациентов с МГМ в группе проведения ОВГМ в самостоятельном варианте и в группе комбинированного лечения (ОВГМ и радиохирургии). Исследование было прекращено с промежуточной оценкой на уровне 60% накопления, так как локальные рецидивы в течение 1 года составила 100% в группе ОВГМ, и только и у 8% у пациентов в группе комбинированного воздействия. Хотя и наблюдалась тенденция к улучшению медианы выживаемости в группе комбинированного лечения (11 мес. против 7,5 мес.), различие не было значимым [14].

Цель настоящего обзора — обобщить современную литературу о радиохирургическомлечении МГМ в свете общей выживаемости, локального и дистантного контроля очагов, качества жизни, потенциальныхкомбинаций лечения МГМ, а также в свете отношения к облучению всего головного мозга.

Клиническая эффективность радиохирургического лечения

Рак легкого

Показатели локального контроля после радиохирургииМГМ рака легкого находятся в интервале между 81%-98% [7; 9]. Контрольопухолевогоростапосле радиохирургии на аппарате «Гамма Нож» зависит от объема опухоли: в интервале между 94% для метастазов с объемом 0,5–2см^3 и 85,7% для опухолей от 8–14см^3 с лучшими результатами в случае применения минимальных доз не ниже 18 Гр [27].

Показатели медианыобщей выживаемости для пациентов с МГМ немелкоклеточного рака легких (НМРЛ), получавших радиохирургиюна аппарате «Гамма Нож» ранжировались в диапазоне от 9 до 18 месяцев [27; 22]. Необходимо отметить, что медиана общей выживаемости была больше для подгруппы больных НМРЛ с EGFR мутацией, (где имеется чувствительность к EGFR тирозин-киназным ингибиторам) и составляет 14,5 мес. в группе пациентов с мутацией в гене EGFR, против 7,6 мес. (p = 0,09) у пациентов с не мутированным типом гена [7].

Максимальная величина медианы общей выживаемости в 18 месяцев показана при одиночном МГМ от НМРЛ после комбинированного лечения на аппарате «Гамма Нож» и ОВГМ, но в целом сочетание ОВГМ и радиохирургиина аппарате «Гамма Нож» не обеспечивают лучшую выживаемость, чем проведение радиохирургиив самостоятельном варианте [27].

Рак молочной железы

Проведение ОВГМ в случае МГМ рака молочной железы обеспечивает только ограниченный ло-кальный контроль с интракраниальным рецидивом в среднем через 3–5 мес. [26].В случае проведения радиохирургического лечения в рамках «salvage-терапии» после ОВГМ, медиана выживаемости увеличивается до 10,3–14 месяцев [13].

Результаты четырех ретроспективных исследований лечения МГМ рака молочной железы после радиохирурги-

ина аппарате «Гамма Нож» у 599 пациенток показали высокий уровень локального контроля в интервале между 90%-94% с медианой общей выживаемости от 10 до 16 месяцев [18]. Выживаемость пациенток согласно классам RPA I, II, и IIIсоставила 34,9; 9,1 и 7,9 мес. соответственно [24].

Ретроспективный анализ лечения 383 больных раком молочной железы показал, что опухолевый подтип является важным фактором, приводящим к существенным различиям впрогнозе. Медиана общей выживаемости для пациентов с базальным подтипом (триплет-негативный), люминальным (ER+, PR+, HER2-), Her2-подтипом (ER-, PR-, Her2+) и люминальным-B подтипом (триплет позитивный) составила 7,3;10; 17,9и 22,9 месяцев, соответственно [37].

Меланома

Основываясь на низкой эффективности ОВГМ в плане локального контроля, МГМ меланомы счи-таются радиорезистентными. Это положениене распространяется на радиохирургию, так как различные серии исследований результатов лечения МГМ меланомы показатели локальный контроль опухоли в интервале между 73% и 90% [16; 2].

В группе комбинированного лечения больных с МГМ меланомы и рака почки медиана выживаемости составила 23,5 месяца для пациентов в RPA I класса и 10,5 месяцев для пациентов RPA II или III класса [2]. В случае стабильной экстракраниальной болезни медиана выживаемости была 22 мес. для пациентов с одиночным МГМ меланомы, когда иммунотерапия назначалась сразу после радиохирургического лечения [16].

Почечно-клеточный рак

МГМ почечно-клеточного рака так же считаются слабо реагирующими на ОВГМ с общей выживаемостью в интервале 3,0–4,4 мес. [42]. Проведение радиохирургического лечения обеспечило локальный контроль в интервале 83%-96%, с результатом медианы выживаемости в диапазоне 9,5–13 месяцев [34; 34; 10].

В случае радиохирургического лечения пациентов RPA I класса, медиана выживаемости составила 18–24 мес. [23].Добавление ОВГМ не предотвращает развитие дистантных МГМ у больных с почечно-клеточным раком [21].

Колоректальный рак

Контроль МГМ от колоректального рака после проведения РХ достигается в 84–96% случаев лечения на аппарате «Гамма Нож», в то время как комбинированное лечение не улучшает выживаемость и показатели локального контроля опухоли [6; 19].

В исследовании Heisterkamp показано преимущество применения дозо-эскалированного графика ОВГМ (20 х 2 Гр/15 х 3 Гр) в отношении выживаемости пациентов с МГМ при колоректальном раке. Общая выживаемость на сроке 6 мес. составила 17% у пациентов в случае проведения ОВГМ в стандартном режиме дозирования (10 фракций х 3 Гр) и 50% в случае проведения ОВГМ в дозо-эскалированном режиме. Однако остается не ясным: сохраняется ли преимущество дозо-эскалированных режимов ОВГМ на более поздних сроках наблюдения. Кроме того, проведенный в 2012 г. метаанализ результатов проведения ОВГМ не показал преимуществ проведения дозо-эскалированных режимов ОВГМ в общей группе онкологических пациентов с МГМ [11].

Облучение всего головного мозга

Лишь немногие исследования сравнили результаты радиохирургического лечения непосредственно с ОВГМ. Показатель локального контроля у пациентов с 1–3 МГМ, получивших лечение линейном ускорителе был лучше после радиохирургического лечения, чем после ОВГМ для пациентов cRPA I и II классов, в то время как общая выживаемость и дистантный контроль значительно не различались [31].

Таким образом, на текущий момент, пока не имеется ни одного исследования, которые показало бы лучшие результаты лечения в отношении локального контроля или общей выживаемости, чем радиохирургическое лечение.

Три конечные точки исследования важны для определения значения комбинации ОВГМ и радиохирургического лечения: общая выживаемость, локальный контроль очага после лучевого лечения идистантный контроль (профилактика новых метастазов).

Облучение всего головного мозга и радиохирургическое лечение. Локальный контроль

Локальный контроль метастазов, после радиохирургического лечения зависит от минимальной дозы подведенный к очагу, которая должна быть не ниже 18 Гр. В случае, когда доза была менее 16 Гр, локальный рецидив облученных очагов составляет 27–38%, при этом дополнительное проведение ОВГМ в самостоятельном выриан-те не улучшает локальный контроль [40].

ОпубликованныеAoyama результаты рандомизированного исследования лечения пациентов с 1–4 МГМ показалиактуариальный локальный контроль в 88,7% случаев через 12 мес. в группе ОВГМ и РХ и в 72,5% -в группе РХ. Общая выживаемость и длительность сохранения неврологического статуса идентичны в обеих группах без статистически значимого различия [1].

Отдельные исследования показали улучшение 1 годичного показателя локального контроля в ком-бинации ОВГМ ирадиохирургии, но несколько больших ретроспективных исследований не показали различий локального контроля между группой комбинированного лечения (ОВГМ и РХ) и группой РХ в самостоятельном варианте [8; 30]

Облучение всего головного мозга и радиохирургическое лечение. Дистантный контроль

Радиохирургия является локальным лечением, поэтому профилактического эффекта в отношении развития дистантных метастазов в головном мозге нельзя ожидать. У пациентов с МГМ после радиохирургического лечения дистантные метастазы развиваются у 39–52% пациентов [5].

ОВГМ было предложено для профилактики дистантных рецидивов в головном мозге. Теоретиче-ским аргументом является наличие микроскопических очагов заболевания, не визуализируемых имеющи-мися методами диагностики. Тем не менее, некоторые исследования показали, что новыедистантные МГМ появляются несмотря на проведение ОВГМ.

Рандомизированное исследование показало, что даже у пациентов, которые получили комбиниро-ванное лечение (ОВГМ и РХ) актуариальный показатель развития дистантных МГМ на сроке 12 мес. был 41,5% [1]. Аналогично в исследовании Chao показано, что у 45% пациентов развились дистантные метастазы через 6 месяцев после проведения ОВГМ [4]. При почечно-клеточном раке дистантные метастазы развивались как после радиохирургии, так и после ОВГМ (46% против 50%) [21].

Следовательно, развитие новых метастазов в головном мозге следует ожидать у значительного ко-личества пациентов, послепроведения ОВГМ. В этой ситуации повторное применение ОВГМ проводится в исключительных ситуациях, в то время как радиохирургическое лечение остается вариантом продолжения лечения [13].

Облучение всего головного мозга и радиохирургическое лечение. Общая выживаемость

Chao сообщил о медиане выживаемости 17,7 месяцев в исследовании пациентов, подвергнутых радиохирургическому лечению рецидивов после первоначального ОВГМ [4]. Этот результат предлагает новые терапевтические возможности в случае прогрессии процесса после ОВГМ.

В мульти-центровом ретроспективном исследовании (n=502 пациента, получавших ОВГМ и радиохирургическийбуст) зарегистрирована медиана выживаемости 16,1; 10,3 и 8,7 месяцев для пациентов с RPA I, II, III классов соответственно. Результаты свидетельствуют об улучшении выживаемости пациентов с радиохирургическим бустом по сравнению с пациентами с ОВГМ в самостоятельном варианте лечения [32].

Chidel проанализировал дифференцированный эффект срока проведения ОВГМ после радиохирур-гического лечения.В случае проведения ОВГМ с отсрочкой на момент развития рецидива после радиохи-ругии имеется самая длинная медиана выживаемости (11,6 мес.), по сравнению с пациентами, где радио-хирургия и ОВГМ проводились одномоментно, однако различия не были статистически значимыми [5].

Качество жизни

Пациенты, получающие радиохирургическое лечение, имеют значительно более низкий риск сни-жения когнитивных функций в течение 4 мес., по сравнению с пациентами, перенесшими дополнительно ОВГМ [3]. Вывод из этого исследования было интерпретирован как 1 уровень доказательности в поддержку использования радиохирургического лечения в самостоятельном варианте. ОВГМ вызывает негативное воздействие на качество жизни, в частности, из-за усталости, потери волос и вызывает когнитивную дисфункцию сразу после начала лучевой терапии [35].

Нарушения вербальных функций и памяти наблюдаются, как после лечебного, так и после профи-лактического облучения головного мозга [41]. В недавно опубликованном проспективномрандомизированном исследовании EORTC III фазы с включением 359 пациентов, показано, что ОВГМ после операции или радиохирургического лечения МГМ оказывает негативное влияние на качество жизни [36].

Заключение

Прогноз пациентов с МГМ в первую очередь зависит от состояния системного заболевания, однако эффективность системной терапии, химиотерапии все еще недостаточна, как самостоятельного метода лечения у этой группы пациентов.

Данные рандомизированных исследований показывают, что радиохирургическое лечение обеспечивает высокоэффективный и воспроизводимый локальный контроль опухоли, как дляодиночных, так и для множественных МГМ. Это сохраняется так же для традиционно радиорезистентных метастазов меланомы или рака почки.

Дозы и объемы облученияядля радиохирургиибыли подобраны эмпирически с учетом низкого риска побочных эффектов или локальных рецидивов. Эффективной дозой радиохирургического лечения является доза 18 Гр и выше, при условии соблюдения высокой конформности излучения.

Радиохирургическое лечение обеспечивает локальный контроль у 90–94% для МГМ рака молочной железы и 81–98% для МГМ рака легкого. В условно радиорезистентных МГМ, локальный контроль опухоли после радиохирургии достигается в 73–90% для меланомы и в 83–96% случаев почечно-клеточного рака.

Отсутствие проведения ОВГМ может иметь положительное влияние на когнитивные функции пациента и качество жизни. (1 уровень доказательности). Таким образом, проведение радиохирургии в самостоятельном варианте способствует сохранению нейрокогнитивных функций.

В настоящее время развивается тенденция радиохирургического лечения множественных (4 и бо-лее) МГМ. Многочисленные исследования свидетельствуют о высоком локальном контроле после лечения этой группы пациентов.

Дистантные метастазы развиваются в 33–42% случаев после проведения ОВГМ и в 39–52% -после радиохирургического лечения. Радиохирургия может быть применена для локальных и дистантных рецидивов после ОВГМ при условии соблюдения лимита объема облучаемых очагов.

В то время как при наличии крупных метастазов (>3,5 см в диаметре) оптимальным методом лече-ния является хирургическая резекция, то в случае небольших метастазов радиохирургическое лечение на аппарате «Гамма Нож» или линейном ускорителе является эффективной альтернативой хирургической резекции (1 уровень доказательности).

Таким образом, в последнее время имеется отчётливая тенденция к увеличению применения радиохирургического лечения как МГМ, так и локальных и дистантных рецидивов после предшествующего лечения. Облучение всего головного мозга в самостоятельном варианте остается важной лечебной опцией у больных с плохими прогностическими признаками, лептоменингеальной прогрессии заболевания, мелкоклеточном раке легкого. Вероятно, ОВГМ должно применяться на более поздних этапах развития болезни с паллиативной целью. Значение комбинации ОВГМ и радиохирургическогобуста должно быть уточнено в дальнейших рандомизированных исследованиях.

JOURNAL
OF MALIGNANT
TUMOURS

Комплексный лечебно-диагностический алгоритм у больных пищеводом Барретта как метод снижения заболеваемости аденокарциномой пищевода

МУРАВЬЕВ В.Ю.[1,2], ИВАНОВ А.И.[1,2], СИГАЛ Е. И.[1,2], БУРМИСТРОВ М.В. [1,2].
[1]ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ, г. Казань
[2]ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», г. Казань

V. Yu. Muraviyov[1,2] A.I. Ivanov[1,2], E.I. Sigal[1,2], M.V. Burmistorv[1,2]
[1]Tatarstan Cancer Center, Kazan
[2]Kazan State Medical Academy, Kazan

Резюме. Представлены результаты многолетней работы по выявлению больных с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы и пищеводом Баррета, их обследованию и лечению. Разработанная методика позволяет предотвратить развитие аденокарциномы пищевода на фоне пищевода Барретта и улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода, NBI, AFI.

Key words: Barrett's oesophagus, adenocarcinome oesophagus, NBI, AFI.

Контактная информация:
Муравьев Владимир Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения эндоскопии РКОД МЗ РТ, главный внештатный эндоскопист МЗ РТ.
420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29, тел. (843) 5192670, e-mail: endoscopycenter@mail.ru
Иванов Алексей Игоревич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндоскопии, эндоскопической и общей хирургии КГМА, врач- эндоскопист РКОД МЗ РТ.
420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29, тел. (843) 5192770, e-mail: endoscopycenter@mail.ru

По современным представлениям, пищевод Барретта (ПБ) — это патологическое приобретенное состояние, являющееся следствием повреждения эпителия дистального отдела пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), проявляющееся замещением плоскоклеточного эпителия слизистой оболочки пищевода специализированным цилиндрическим эпителием (СЦЭ), подвергающимся со временем диспластическим изменениям и значительным увеличением вероятности развития аденокарциномы пищевода (АП) [4].

Актуальность заболевания пищевода Барретта, возникающего на фоне грыж пищеводного отверстия диафрагмы, очевидно, связана с непрекращающейся трансформацией понимания данной патологии. В 1950 году Норман Руперт Барретт описал врожденное укорочение пищевода и транслокацию желудка в грудную полость. Именно так он трактовал наличие железистых клеток в дистальном отделе пищевода. (N. Barrett, 1950). Название патологии — пищевод Барретта, признано несмотря на то, что истинную причину данной патологии описали в 1953 году P. R. Allison и A. S. Johnstone, доказав присутствие специализированного цилиндроклеточного эпителия (СЦЭ) в нижнем — грудном отделе пищевода. P. Allison, A. Johnstone были первыми, кто описал СЦЭ в пищеводе. А представления N. Barrett были ошибочны. Эти же исследователи поставили вопрос о связи данной патологии с гастроэзофагеальным рефлюксом.

Основным вопросом, к которому сводились дискуссии тех лет — врожденная данная патология, либо приобретенная.

В настоящий момент европейская гастроэнтерологическая ассоциация считает пищевод Барретта приобретенным состоянием, являющимся результатом длительного гастроэзофагеального рефлюкса, и считает обязательным критерием для постановки диагноза пищевод Барретта наличие специализированного цилиндроклеточного эпителия (бокаловидные клетки). Хотя многие японские эксперты и представители Азии считают последовательно развивающуюся трансформацию от эпителия кардиального типа, затем желудочный тип метаплазии, кишечный тип, в последующем развитие специализированного цилиндроклеточного эпителия (бокаловидные клетки) и дисплазии. На сегодняшний день пищевод Барретта — предраковое заболевание, на фоне которого риск развития аденокарциномы нижней трети пищевода увеличивается в 30–125 раз.

Представление нашего учреждения о метаплазии Барретта близки суждениям азиатской школы. Мы считаем что разные типы метаплазии в нижней трети пищевода являются звеньями одной цепи.

Несомненно, пищевод Барретта патология, которая длительное время будет обсуждаться, но пациенты с данной патологией требуют тщательного внимания и обследования на эндоскопической аппаратуре экспертного класса.

Материалы и методы

С 2002 года на базе РКОД МЗ РТ г. Казани проводится диагностика, лечение и последующее диспансерное наблюдение пациентов с пищеводом Барретта. За эти годы выработан четкий лечебно-диагностический алгоритм. Рассмотрены критерии диспансерного наблюдения и выработано собственное понимание развития данного заболевания.

Все пациенты, обращающиеся в наше учреждение, с симптомами изжоги или дисфагии подлежат, обязательному эндоскопическому осмотру. Группе пациентов с выявленным рефлюкс-эзофагитом проводится лечение с использованием ингибиторов протонной помпы и прокинетиков в стандартной дозировке в зависимости от тяжести рефлюкс-эзофагита от 4 до 12 недель.

В дальнейшем проводится эзофагогастродуоденоскопия с использованием технологии увеличения (zoom 1,2–50 х), эндоскопии в узком спекторе (NBI), аутофлюоресценции (AFI), цветовыделения (ChartHB).

Следующим этапом проводится забор биоптатов для проведения гистологического и иммуногистохимического исследования.

На сегодняшний день эпителий Барретта принято подразделять на три типа: фундальный; переходный или кардиальный; цилиндроклеточный или СЦЭ [2]. Некоторые исследователи различают также промежуточный тип эпителия. [8]

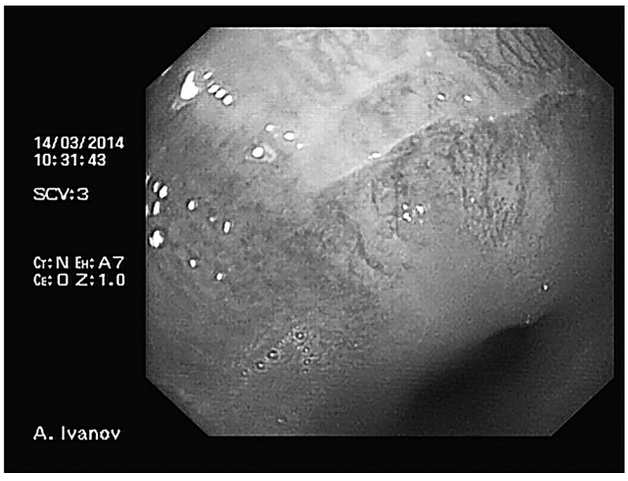
Цилиндрический эпителий желудочного типа практически идентичен эпителию дна желудка и кардии. СЦЭ имеет черты как желудочного, так и кишечного эпителия Скорость пролиферации СЦЭ очень высока, что обуславливает высокую подверженность его мутациям [9]

СЦЭ является диагностическим критерием ПБ, но только в том случае, когда располагается в дистальной части пищевода, а не в кардиальном отделе желудка [6,1].

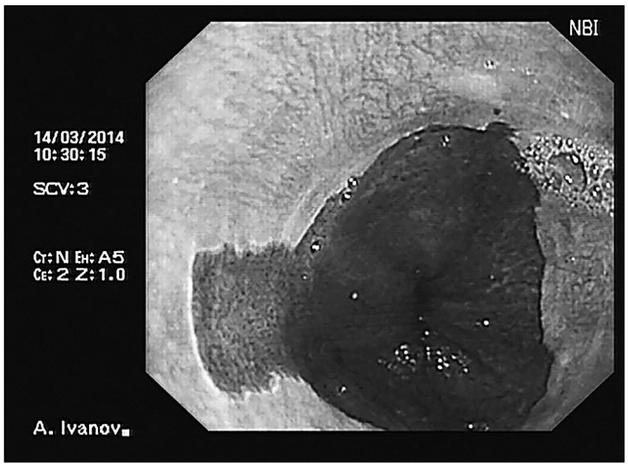
Большинство авторов считает, что потенциальную опасность представляет СЦЭ в ПБ, а все остальные типы метаплазии не трансформируются один в другой и не являются звеньями одной цепи. Наши исследования и клинический опыт показывают, что большая часть метаплазированных сегментов гетерогенна и при не устранении рефлюкса приводит к развитию диспластических изменений и трансформации в аденокарциному нижней трети пищевода.

Важным диагностическим критерием является верификация при проведении эндоскопического исследования грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Долгое время считалось, что этот диагноз может быть установлен только при контрастном рентгенологическом исследовании. [7] Сегодня опыт нашей клиники показывает, что при соблюдении пражских критериев диагностики (при верификации уровня диафрагмы и соотношения к нему пищеводно-желудочного перехода) процент совпадения дооперационного и послеоперационного диагноза соответствует 98,3%.

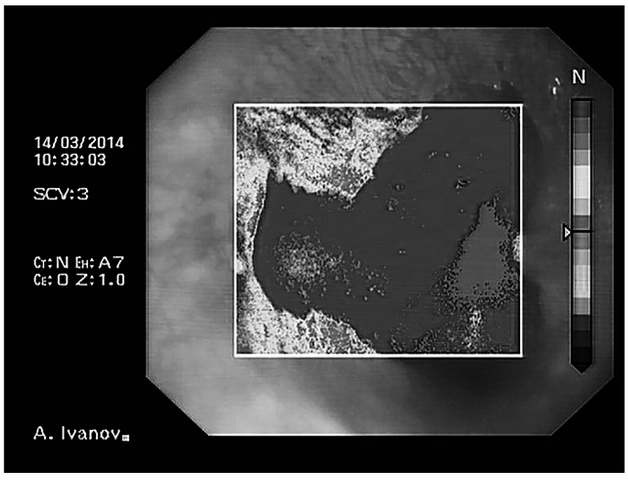
После стихания воспалительных изменений в пищеводе и верификации диагноза пищевод Барретта пациенты направляется на антирефлюксную операцию. Чаще всего выполняется фундопликация по Ниссену — Розетти [3]. Необходимость выполнения антирефлюксной операции обусловлена тем, что даже при подавлении желу-



Эндофото 1. **Осмотр в обычном режиме**



Эндофото 2. **Осмотр в режиме NBI**



Эндофото 3. **Осмотр в режиме ChartHB**

дочной секреции сохраняется рефлюкс желчи в пищевод. А именно желчные кислоты являются основным раздражителем и приводят трансформации эпителия в нижней трети пищевода. Только пациенты, имеющие выраженную сопутствующую патологию и категорически отвергающие оперативный метод лечения, подвергаются консервативной терапии ингибиторами протонной помпы.

Обе эти группы через 3 месяца после проведенной операции, либо после стихания воспалительных изменений (та группа, кто не подвергся оперативному лечению) подлежат аргоноплазменной деструкции метаплазированного сегмента.

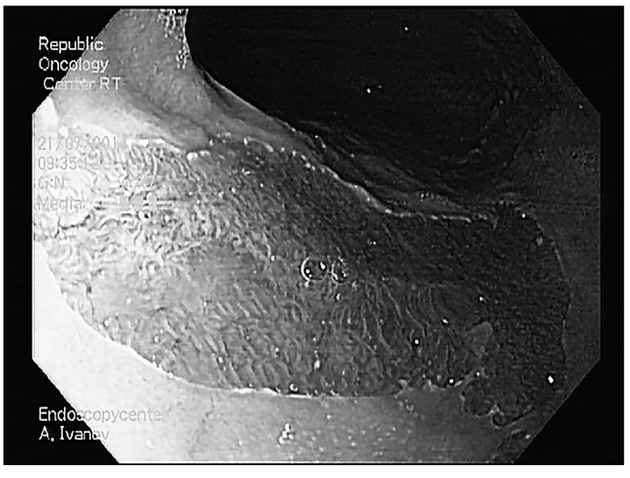
В последующем, проводится осмотр через 1 месяц, затем первый год — через каждые 3 месяца, второй год — через 6 месяцев и затем 1 раз в год.

Таким образом, в нашем учреждении пролечено 207 пациентов с пищеводом Барретта за период с 2002 по 2013 гг. За 12 лет эндоскопическое исследование трансформировалось из исследований на фиброволоконных эндоскопах и проведением двойной хоромоскопии с 2,5% раствором Люголя и 0,25% раствором метиленовой сини в исследование, с проведением NBI+ZOOM+HDTV+AFI.

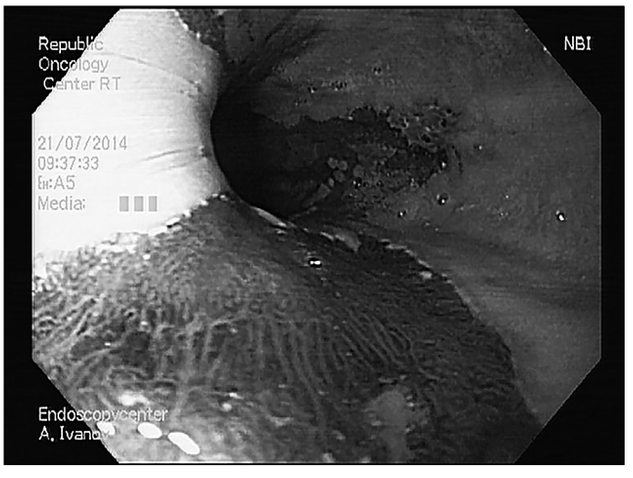
154 (74,3%) пациента были пролечены с проведением антирефлюксной операции и последующей деструкцией метаплазированных сегментов.

4 (2%) пациента обратились в клинику с аденокарциномой нижней трети пищевода в стадии, не подлежащей радикальному хирургическому лечению.

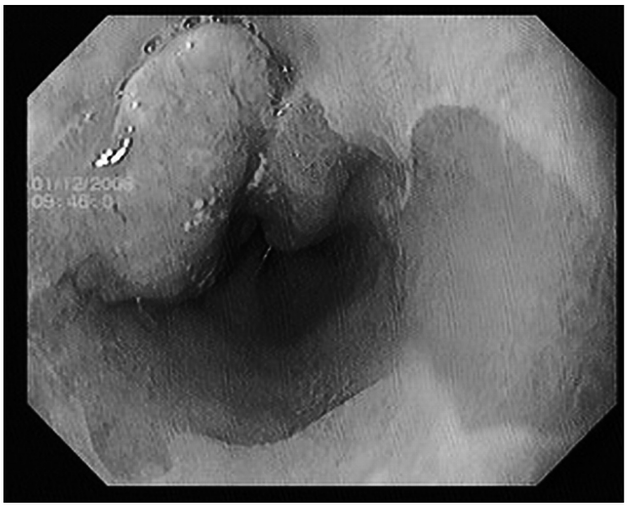
49 (23,7%) пациентов были подвергнуты аргоноплазменной деструкции в сочетании с терапией ингибиторами протонной помпы. В эту группу вошли пациенты, которым невозможно было выполнить антирефлюксную операцию в связи с сопутствующей патологией и пациенты с ультракоротким сегментом с метаплазией желудочного типа.



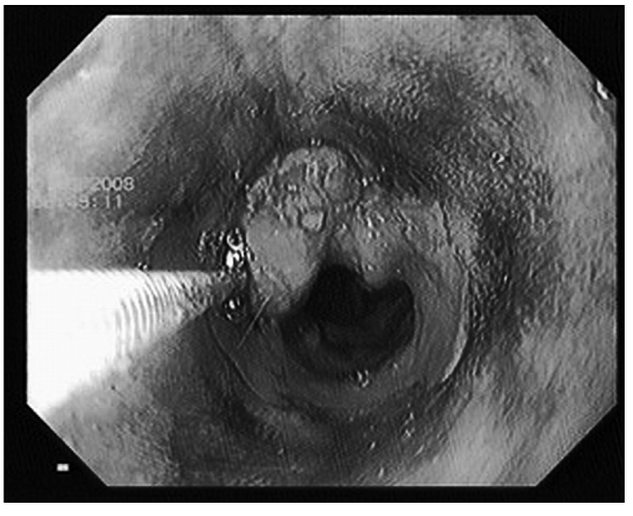
Эндофото 4. **Гетерогенный сегмент пищевода Барретта**



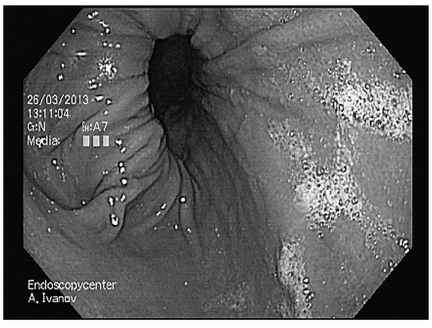
Эндофото 5. **Извилистый тип (желудочный) в сочетании с гребневидным (кишечный) и участками деформированной слизистой (дисплазией легкой степени)**



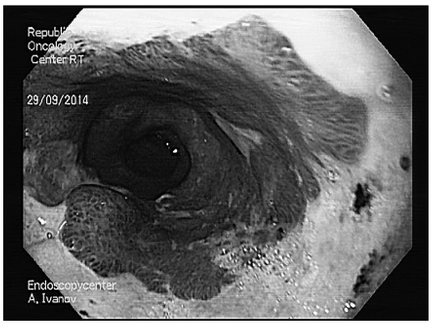
Эндофото **6. Аденокарцинома на фоне пищевода Барретта**



Эндофото **7. Аденокарцинома на фоне пищевода Барретта. Окраска раствором Люголя 0,25%. Щипцовая биопсия**



Эндофото 8. **Хиатальное отверстие диафрагмы на 3 см ниже пищеводно-желудочного перехода**



Эндофото 9. **Аденокарцинома пищевода на фоне Пищевода Барретта**

Эндофото 10. **Поверхностные рубцы после аргоноплазменной деструкции и фундопликации по поводу ГПОД и Пищевода Барретта C0M4**

Результаты

133 (86,6%) пациента в первой группе были излечены полностью. У 20 пациентов (13,4%) случился рецидив ГПОД в сочетании с рецидивом ГЭР в первой группе. 8 пациентов (4,6%) имели рецидив пищевода Барретта, который всегда сочетался с рецидивом ГПОД. 3 пациента (2%) после проведения аргоноплазменной деструкции получили рубцовые стенозы, которые были излечены эндоскопически.

Во второй группе у 40 (82%) пациентов был достигнут эффект элиминации пищевода Барретта (у всех был короткий сегмент). 9 (18%) пациентам удалить метаплазию не удалось.

Выводы

Пищевод Барретта — патология, которая должна быть подвергнута дальнейшему изучению, а результаты лечения пациентов должны подвергаться самому серьезному анализу.

Необходимо наладить разработанную нами систему диспансерного наблюдения по всей России, т.к. количество пациентов с симптомами изжоги неуклонно растет.

В связи с тем, что система диспансеризации налажена в Республике Татарстан, заболеваемость аденокарциномой пищевода снизилась в 2,5 раза.

За 11 лет работы нашему учреждению удалось четко сформулировать диагностический и лечебный алгоритм, а также внедрить его в первичную лечебную сеть и сделать его руководством к действию для хирургов, онкологов, гастроэнтерологов и эндоскопистов.

Литература:

1. Алексеенко А. В., Рева В. Б., Соколов В. Ю. Выбор способа пластики при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы // Хирургия.— 2000.— № 10. С. 12–14.
2. Белоусов С. С., Муратов С. В., Ахмад А. М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и дуоденогастральный рефлюкс.— Н. Новгород: НГМА, 2005.— 118 с.
3. Василенко В. Х., Гребнев А. Л. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.— М.: Медицина, 1978.— 224 с.
4. Галлингер Ю. И., Годжелло Э. А. Оперативная эндоскопия пищевода.— М.: Медицина, 1999.— 274 с.
5. Давыдов М. И., Поддубный Б. К., Кувшинов Ю. П. Современные возможности диагностики и лечения пищевода Барретта // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина.— 2003.— № 1.— С. 61–66.
6. Пучков К. В., Филимонов В. Б. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.— М.: Медпрактика-М, 2003.— 172 с.
7. Goda K., Tajiri H., Ikegami M. et al. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow band imaging for the detection of specialized intestinal metaplasia in columnar-lined esophagus and Barretts adenocarcinoma // Gastrointest. Endosc.— 2007.— Vol. 65, № 1.— P. 36–46.
8. Guindi M., Riddell R. H. Dysplasia in Barrett's esophagus // Chest. surg. clin. North. Am. 2002.
9. Lundell L., Miettinen P., Myrwold H. E. et al. Longterm management of gastroesophageal reflux disease with omeprazole or open antireflux surgery: results of a prospective, randomized clinical trial. The Nordic GORD Study Group // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 2000.— Vol. 12.— P. 879–887.

JOURNAL
OF MALIGNANT
TUMOURS

Современные аспекты лечения стенозов гортани и трахеи после функционально-щадящих операций

КОЖАНОВ Л. Г. проф. д.м.н., (1) СОКОЛОВ В. В. проф. д.м.н., (2) БЕКОВ М. Т. (1), КОЖАНОВ А. Л. (2)
(KozhanovL.G., SokolovV.V., BekovM.T.KozhanovA.L.)

ГБУЗ ОКД № 1 ДЗ г. Москвы (1), МНИОИ им. П. А. Герцена (2)

Лечение и реабилитация больных раком гортани является сложной проблемой, так как большинство больных (60–70%) поступают на лечение в 3 и 4 стадиях заболевания.

Основным видом хирургического вмешательства является ларингэктомия которая приводит к нарушению функций органа и инвалидизации.

Известно, что при местно – распространенных опухолях гортани возможно выполнение резекций.

Однако после этих операций н удается реабилитировать от 22 до 57% больных вследствие трудностей при создании достаточного просвета гортани, развития хондроперихондрита, роста грануляций, образования рубцов и стеноза этого органа. (Л. А. Бухман 1982г, П. Т. Битюцкий 1990, Park H. Y., 2009; SoYeonLimatal., 2012 и др. соавторы).

Стенозы гортани и трахеи приводят к нарушению дыхательной и голосовой функций.

Резекция гортани предусматривает: онкологическую адекватность и восстановление функций органа.

Применение эндоскопической техники в сочетании с лазерной хирургией и аргоно-плазменной коагуляцией расширяют возможности лечения стенозов гортани и трахеи после органосохранных операций по поводу рака, в связи с возможностью прицельного и контактного воздействия на разные участки гортани и трахеи.

Наш опыт основан на применении различных методик эндоскопического лечения стенозов гортани и трахеи после фронто-латеральных резекций у 45 больных.

Нами разработана и использована в клинической практике рабочая классификация стенозов оперированной гортани и трахеи в зависимости от вида, протяженности локализации:

Вид стеноза:	**Протяженность стеноза:**
1. Воспалительный	1. 2–3 мм
2. Рубцовый	2. 4–6 мм
3. Смешанный	3. 7–15 мм
4. Инспираторный	4. более 15 мм
5. Опухолевый	

Локализация стеноза – поражение отделов гортани и трахеи:

1. Поражение вестибулярного отдела гортани
2. Среднего отдела гортани
3. Подскладкового отдела гортани
4. Двух отделов гортани
5. Трех отделов гортани
6. Локализация стеноза гортани и трахеи
7. Стеноз трахеи на уровне верхнего края трахеостомической трубки
8. Стеноз трахеи на уровне нижнего края трахеостомической трубки
9. Стеноз трахеи на уровне верхнего и нижнего краев трахеостомической трубки

В зависимости от вида стеноза мы выделяли воспалительный стеноз, который был представлен отеком и грануляциями. Этот вид стеноза установлен у 35,6% больных.

Рубцовые стенозы были представлены сужением просвета органа на 1/4, ½ или в виде мембраны у 31,1% больных.

При смешанном стенозе были выявлены как воспалительные, так и рубцовые изменения (26,7%). Особую группу составили инспираторные стенозы (4,4%), при которых происходят дистрофические изменения хрящевой ткани трахеи. Эти стенозы очень трудно поддаются лечению.

Опухолевый стеноз указывал на рецидив злокачественного заболевания (2,2%).

По протяженности стенозы были разделены от 2 до 15 мм и более. Наиболее сложную группу составили больные с протяженностью стеноза более 15 мм.

В зависимости от локализации нами были установлены стенозы как гортани, так и трахеи. Стенозы локализовались, в основном в вестибулярном, среднем, подскладковом отделах гортани, а у ряда больных занимали 2 или 3 отдела органа и распространялись на трахею.

Стенозы трахеи были разделены в классификации в зависимости от расположения их по отношению к трахеостомической трубке: на уровне верхнего, нижнего краев, или верхнего и нижнего краев одновременно.

Эта классификация является основанием для выбора оптимального метода эндоскопического лечения стенозов.

В лечении стенозов гортани и трахеи мы применяли комплексный подход: противовоспалительное воздействие лазера, лазерная и аргоно -плазменная хирургия, лазерная абляция + временный стент.

Для лечения стенозов гортани мы применяли следующую аппаратуру: ND: YAG ЛАЗЕР (unilas 60, длина волны – 1064 nm, p 60–80 w), аргоно-плазменную коагуляцию (apcerbe), лазеры низкой интенсивности (633,511,570,890 nm). Доставку лазерного излучения и аргоно-плазменного потока осуществляли с помощью видеобронхоскопаOLIMPUSQ180 EXERIAIIширококанальногобронхоскопа (BF-1T 30) с использованием кварцевых световодов (400 microns) и гибкого термозонда (2 mm), операционного ларингоскопа (KARL STORZ)

Нами разработаны показания к применению лазеров иаргоно-плазменной коагуляции.Лазеры низкой интенсивности применяются для лечения воспалительных стенозов, профилактикирестенозирования (570 nm -желтый лазер); ND: YAG лазер (импульсный) для рассечения и выпаривания рубцов в гортани; аргоно-плазменная коагуляция для удаления грануляций и фиброзной ткани в трахее и гортани.

Кроме того, мы применяли протезы в виде силиконовой пластинки, Т-образной трубки и стентДюмона.

Показанием к применению силиконовой пластинки являлись стенозы передних отделов гортани в виде мембраны, которая подвергалась лазерной абляции с последующей установкой стента.

Протез в виде Т-образной трубки применялся при распространенных стенозах гортани и трахеи после их иссечения и формирования просвета ораганов на стенте.

Показанием к применению стентаДюмона являлась трахеомаляция.

Мы использовали следующие виды обезболивания: местная анестезия (гибкий эндоскоп) – 91% пациентов, общая анестезия – высокочастотная вентиляция (операционный ларингоскоп + гибкий эндоскоп) – 9% пациентов.

Результатом лечения стенозов после резекции гортани у 45 больных явилось восстановление просвета гортани и трахеи. Впоследствиидеканюлировано88,9%, неудалось деканюлировать 11,1% больных. Причинами явилась трахеомаляция (2 человека), рестенозирование (рубцовый стеноз у 2 человек, опухолевый у 1).

Успех лечения стенозов гортани и трахеи обусловлен комплексным подходом с применениемлазерной терапии, лазерной и аргоно – плазменной хирургии, временного эндопротезированиягибкой эндоскопической техники.Предлагаемые методикиэндоскопического лечениястенозов гортани и трахеи являются высокоэффективными, малотравматичными и могут выполняться под местной анестезией.

Литература

1. Богомильский, М. Р. Диагностика и хирургическое лечение хронических стенозов гортани у детей / М. Р. Богомильский, А. Ю. Разумовский, З. Б. Митупов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 80 с.
2. Битюцкий П. Г., Функционально-щадящие операции при комбинированном лечении рака гортани. – Автореф. дис. докт. – М., 1990
3. Бакумов, В. Н. Эндоларингеальная микрохирургия в лечении патологии гортани / В. Н. Бакумов, В. М. Егоров, Е. А. Набатова // Российская оториноларингология. 2002. – № 1. – С. 15–16.
4. Елезов А. А., Русаков М. А., Паршин В. Д. Эндоскопическое эндопротезирование рубцовых стенозов трахеи И Груди, и сердеч. сосуд. хир. –2004. – т.
5. Козлов К. В., Коржук Н, С., Краля И. В. Хирургическая коррекция стенозов трахеи. 3-я Моск. межд. конф. по торак. хир. М., 2005. – С. 57–60.
6. Миронов А. В» Абакумов М. М., Картаенко В. И. Роль трахеофибробронхоскопии в диагностике и лечении стенозов трахеи // Груди, и сердеч. – сосуд. хнр. 2002. – № 1. – С. 45–47.
7. Мироторцева А. Ю. Эндоскопические методы профилактики осложнений при трахеостомии и ИВЛ, Профилактика и лечение рубцовых стенозов трахеи // Тез. науч -практ, конф. М., 1999, – С. 32–33.
8. Новиков С. Н., Перепелицын В, Н. Эндоскопическая коррекция декомпенсированных органических стенозов трахеи К Сб. наук тр. 7-го Моск. межд, контр, по эндоск. хир. М» 2003. – С. 270–272.
9. Панферова А, В. Эндоскопические методы диагностики и лечения больных со стенозами гортани и трахеи различной этнологии: Автореф. канд. мед. наук. М. 2003. – 120 с.
10. Плужников М С., Рябова М. А., Карпищенко С, А., и лр. Лазерная хирургия рубцовых стенозов гортани II Вест, оториноларинг. 2003- – № 1. – С. 4–8.
11. Сотников В. Л. Фоломеев В. Н. Состояние гортани и трахеи у больных, перенесших различные сроки ИВЛ //Вести, нон. мед. технол. –2005 \ С. 44–45,
12. Ультразвуковое исследование гортани: возможности, перспективы, ограничения / Е. Б. Ольхова и др. // Вестник оториноларингологии. 2009. – № 5. – С. 9–12.
13. Фоломеев В. Н., Панферова А, В., Мальцева И, М, Трахеостомия в отделении реанимации. Показания, противопоказания, методика. Осложнения и их профилактика. Клин, анестезиол. и реаниматол. 2004. – Т. 1, № 2- – С, 50–54.
14. Хасанов У. С. Этиология и патогенез постинтубационных рубцовых стенозов гортани и трахеи // Вест, оториноларингологии 2005. – № 4, – С. 56–58.
15. Паршин В. Д., Русаков М. А. «Управляемая чрескожная дилатационнаятрахеостомия под эндоскопическим контролем» // Об. науч. тр. 5-го Моск. межд. контр. по эндоск. хир. М,, 2001. – С. 28~30,
16. Davies, D. G. Surgery for voice / D. G. Davies // Hosp. Med. 1999. – Vol. 60, № 3. – P. 196–201.
17. Цыганов А. И., Бухман Л. А. Функциональные резекции гортани при раке. – Киев: Здоровье, 1976. –118с.
18. Monnier P., Lang F. Triatment des stenoses sous glottigues de t enfant par resection crico-tracheale // Ann. Otolaryngologic, 2001. – Vol. 118, N5. – P. 299–305.
19. Pou, A. M. Tracheoesophageal voice restoration with total laryngectomy / A. M. Pou // OtolaryngolClin North Am. 2004. Jun. – Vol. 37 (3). – P. 531–45.
20. Laser cordotomy for the treatment of bilateral vocal cord paralysis in infants / A. Lagier et al. // Laryngoscope. –2009. – Vol.73. – P.9–13.
21. Eze N. N. The role of the anterior cricoid split in facilitating extubationin infants / N. N. Eze, M. E. Wyatt, B. E. Hartley // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. –2005. – Vol.69. – P. 843–846.
22. Yumoto, E. Three-dimensional endoscopic images of vocal fold paralysis by computed tomography / E. Yumoto, T. Sanuki, M. Hyodo // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1999. – Vol. 125, № 8. – P. 883–890.
23. Zealear, D. L. Neurophysiology of vocal ford paralysis / D. L. Zealear, C. R. Billante // OtolaiyngolClin North Amer. 2004. – Vol. 37, № 1. – P. 1–23.
24. Эндоскопические методы лечения рубцовых стенозов трахеи http://www.pirogov-center.ru/specialist/diseases/detail.php? ID=554
25. Способ лечения избыточной грануляционной ткани гортани и трахеи http://www.findpatent.ru/patent/225/2252025.html
26. Лазерная хирургия рубцовых стенозов гортани http://www.mediasphera.ru/journals/detail/8740/

JOURNAL
OF MALIGNANT
TUMOURS

Гипофибринолиз как основной фактор риска тромбоэмболических осложнений у онкологических пациентов

ПЕТРОВА О. Ю., СУХАНОВ В. А., ЛЕВИТ Д. А.

Введение: Частота венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у онкологических пациентов (ОП) увеличивается на 10% во время химиотерапии (ХТ). Сочетание системной гиперкоагуляции крови и гипофибринолиза являются наиболее опасными рисками ВТЭО.

Целью данного исследования было оценить параметры тромбоэластографии (ТЭГ) (гиперкоагуляция и гипофибринолиз) для оценки антитромботического эффекта низкомолекулярного гепарина (НМГ).

Методы: Мы изучали 78 ОП (женщины – 47, средний возраст – 56 лет) с высоким риском ВТЭО по шкале Khorana до ХТ (⩾3 балла). Исследования крови делали до и через 3–4 часа после инъекции НМГ (дальтепарин натрий 5000 МЕ в сутки). Изучали следующие ТЭГ параметры (TEG 5000, США): R – время начала реакции (наша модификация, патент РФ № 2015515, норма=660–970 с), фибринолиз (наша модификация, патент РФ № 2358657, норма=60–120%). Чтобы оценить комплексно взаимодействие этих двух параметров, мы решили ввести бальную оценку. Мы присвоили: 1 балл когда параметр R был менее 500 сек и 1 балл при фибринолизе менее 40%. В случае укорочения этих показателей ниже означенных значений начинали терапию НМГ.

Результаты: До назначения НМГ в 38% ОП имели умеренную/выраженную гиперкоагуляцию крови (средний балл=0,5), и в 80% – умеренное/выраженное угнетение фибринолиза (средний балл = 0,95): общий балл (ОБ) составил 1,45. Следовательно, угнетение фибринолиза является ведущим фактором риска ВТЭО у ОП. На пике действия НМГ ОБ снизился на 64% ($p < 0,01$). У 10% больных с ОБ = 1,0 мы увеличили дозу НМГ до 5000 МЕ х 2 раза в день. В результате, контроль параметров ТЭГ показал сокращение ОБ на 14% от первоначального. Таким образом, дополнительная медикаментозная коррекция системы гемостаза и фибринолиза снижает ОБ на 78% от первоначального.

Выводы: Гипофибринолиз является одним из основных рисков ВТЭО. Комбинированная оценка гиперкоагуляции крови и гипофибринолиза позволит лучше оценить риск развития ВТЭО у ОП. Предлагаемые параметры ТЭГ являются наиболее подходящими для оценки антитромботического эффекта НМГ.

Ключевые слова: онкология, венозная тромбоэмболия, химиотерапия, тромбоэластография, низкомолекулярный гепарин.

Контактная информация:
Петрова Ольга Юрьевна, ГБУЗ СО «СООД», olgapetrova@mail.ru, +79193768288
Суханов Владимир Александрович, ГБУЗ СО «СОКБ № 1», valex.s@mail.ru, +79221490722
Левит Дмитрий Александрович, ГБУЗ СО «СОКБ № 1», lal@okb1.ru, +79222022212

Введение

Более 200 лет назад Жан-Батист Буйо (1796–1881), затем его знаменитый ученик Арман Труссо (1801–1867) и далее германский хирург Теодор Бильрот (1829–1894) предположили и подтвердили связь между раком и венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) [1, 2, 3]. В дальнейшем тесная связь ВТЭО с онкологическими заболеваниями была окончательно подтверждена [4, 5, 6, 7].

Особенностью течения ВТЭО у онкологических пациентов (ОП) является очень высокий риск как рецидива тромбоэмболий, несмотря на проведение стандартной антикоагулянтной профилактики, так и фатального кровотечения. Так, по данным Khorana A. A. ежегодный риск рецидива тромбоза у ОП составляет 21%, а риск фатального кровотечения – 12% [8]. Все описанное выше послужило причиной того, что ВТЭО у ОП были выделены в особую группу тромбозов, а именно, cancer-associated thrombosis, и в 2003 году была создана международная программа Frontline (Fundamental Research in Oncology and Thrombosis). В России термин онкотромбоз впервые был использован З. С. Баркаганом в 1996 году [9]. Начиная с 2001 года на регулярной основе каждые 2 года проводят международную конференцию, посвященную онкотромбозам (The International Conference on Thrombosis and Hemostasis Issues in Cancer). В России 1-я подобная конференция состоялась в Москве в 2010 году (Научно-практическая конференция «Профилактика и лечение тромбозов вен и тромбоэмболий у больных с онкологическими заболеваниями»).

Эпидемиологические исследования показали, что химиотерапия (ХТ) является независимым и очень важным фактором риска возникновения ВТЭО у ОП [10, 11, 12, 13, 14, 15]. Так, исследование более чем 17000 ОП в США выявило, что ВТЭО имели место у 12,6% в течение 12 месяцев после начала ХТ в сравнении с 1,4% у больных без ХТ [16].

В исследовании Heit J. A. et al. ХТ увеличивала частоту ВТЭО в 6,5 раз у 625 ОП, наблюдавшихся с 1976 по 1990 год [13]. Указывается, что все события ВТЭО были зарегистрированы во время проведения ХТ [14]. В своей докторской диссертации Swystun L. L. (2011 г.) показала, что химиопрепараты непосредственно активируют свёртывание крови путём повышения генерации тромбина и снижения активности естественных антикоагулянтов (активированного протеина С) [17]. У женщин с раком молочной железы риск ВТЭО значительно снижался по завершении ХТ [14, 15].

В 2007 году Khorana A. A. et al. продемонстрировали, что ВТЭО явились ведущей после основного заболевания причиной смерти (9,2%) у 4466 амбулаторных ОП, получавших ХТ [18]. Ранее проведенное перспективное исследование 4000 пациентов также показало, что ВТЭО являются независимым фактором риска смерти именно в первые циклы ХТ [19].

За последнее время наблюдается явный прирост ОП, получающих ХТ (ОПХТ). Так, только по данным отчетов нашей клиники (ГБУЗ СО «СООД»), за 2013 г. проведено на 34% больше циклов химиотерапии, чем в 2011 г. Рост ОПХТ связан в основном с внедрением в клиническую практику новых химиотерапевтических препаратов и препаратов сопровождения, способных продлить жизнь ОПХТ и улучшить качество их жизни [20, 21].

Таким образом, ОПХТ представляют собой многочисленную группу пациентов, которым показана медикаментозная тромбопрофилактика. В эту группу входит очень большая когорта амбулаторных ОП (примерно 22%) во время или между курсами ХТ [20, 22].

Факторы риска ВТЭО у ОП

Были проведены многочисленные исследования для идентификации факторов риска ВТЭО у ОП. В результате определены следующие группы факторов риска: клинические и биомаркеры. Клинические факторы риска подразделяются на связанные с пациентом, основным заболеванием и с лечением опухоли.

К факторам риска, связанных с пациентом относят: пожилой возраст (≥65 лет), пол (чаще женщины), раса (чаще афро-американцы), сопутствующие заболевания, ВТЭО в анамнезе, ожирение (ИМТ≥35 кг/м2) [23, 24, 25]. У ОП, как и у больных общей популяции, наличие ВТЭО в анамнезе сопряжено с повышенным риском рецидива тромбоза [26, 27, 28, 29].

К факторам риска, связанным с основным заболеванием относят: локализацию опухоли, гистологический тип, стадию заболевания, время от начала постановки диагноза рака. Первичная локализация расценивается как основной фактор из выше перечисленных.

Наиболее тромбоопасны опухоли поджелудочной железы, головного мозга, желудка [23, 30, 31, 32]. Опухоли почек, матки, яичников, лёгкого, мочевого пузыря, прямой кишки и онкогематология имеют относительно меньший риск ВТЭО. Еще меньший риск ВТЭО отмечен у больных раком молочной железы и простаты [33].

Считается, что риск ВТЭО повышен у больных с высоко агрессивными типами опухоли [32]. Состояние агрессивности опухоли оценивают с помощью гистологической градации новообразования. Согласно гистологическому диагнозу к высоко агрессивным относят опухоли с градацией G 3 и G 4. В своем анализе Ahlbrecht J. et al. показали, что больные с градацией G 3–4 имеют в 2 раза больше событий, связанных с ВТЭО, по сравнению с опухолями с градацией G 1–2 [34].

Стадия заболевания также имеет существенное значение [33]. В большом эпидемиологическом исследовании было показано, что ОП с отдаленными метастазами имеют риск ВТЭО в 20 раз больше, чем без них. Регионарные метастазы также могут увеличивать риск ВТЭО. Так, кумулятивная вероятность ВТЭО после 6 месяцев наблюдения у ОП с локальной опухолью, регионарными и отдаленными метастазами составила 2,1%, 6,5% и 6%, соответственно, т.е. была в 3 раза больше при метастазировании (p=0,002) [35].

Первые 3 месяца после постановки диагноза рака являются наиболее опасным сроком для развития ВТЭО. Исследование Blom J. et al. показало, что в этот период риск ВТЭО превышает 50% [33].

Проводимое специфическое лечение онкозаболевания, а именно, хирургическое лечение, ХТ и лучевая терапия, а также терапия сопровождения (использование эритропоэтинов и стимуляторов гранулоцитопоэза, установка центральных венозных катетеров или кава-фильтра) могут в значительной степени повышать риск ВТЭО. Также следует отметить, что с внедрением в клиническую практику новых химиопрепаратов значительно повысилась агрессивность ХТ относительно риска ВТЭО [20, 27, 36, 37, 38, 39].

В качестве потенциальных биомаркеров ВТЭО были идентифицированы следующие показатели: тромбоцитоз, лейкоцитоз, анемия, Д-димеры, продукты деградации протромбина (F1+F2), Р-селектин, тест генерации тромбина, микрочастицы с тканевым фактором (ТФ) [40]. Несмотря на большое количество сообщений, описывающих связь выше перечисленных факторов риска ВТЭО у ОБ, попытка использовать их изолированно как руководство к медикаментозной тромбопрофилактике не оправдалась [41]. В результате ASCO (American Society of Clinical Oncology) в своём последнем издании не рекомендует использовать единичные факторы риска для оценки опасности развития ВТЭО [42].

Согласно рекомендациям RUSSCO (Профессиональное Общество Онкологов-Химиотерапевтов) следует выделять дополнительные факторы риска ВТЭО у ОП как хирургического профиля, так и больных, получающих противоопухолевую терапию. К этим факторам риска относятся: клинические (возраст старше 40 лет, инфекция, ВТЭО в анамнезе, варикозная болезнь, сопутствующие заболевания: болезни сердца, сосудов, почек, ожирение, и др.), гемостазиологические (гиперкоагуляция: фибриноген > 400 мг/мл, Д-димер > 0,5 мкг/мл), тромбоцитоз (> 350 × 109/л), лейкоцитоз (> 11 ×109/л), анемия (Hgb < 100 г/л), назначение эритропоэтина [43].

Шкалы риска оценки ВТЭО у ОБ

В соответствии с факторами риска ВТЭО у ОП были созданы оценочные шкалы, согласно которым выделяют ОП с низким, умеренным и высоким риском ВТЭО [25, 44, 45].

Таблица 1. **Прогностическая модель расчета риска ВТЭ при проведении химиотерапии (Khorana AA et al. Blood 2008; 111 (10):4902–4907)**

Фактор риска	Число баллов
Рак желудка, поджелудочной железы	2
Рак легкого, лимфома, опухоли женской репродуктивной системы, мочевыделительной системы	1
Рак молочной железы, колоректальный рак, опухоли головы и шеи	1
Содержание тромбоцитов в крови до начала химиотерапии ⩾350×109/л	1
Гемоглобин <100 г/л и/или использование эритропоэтинов	1
Содержание лейкоцитов в крови >11×109/л	1
Выраженное ожирение (индекс массы тела выше ⩾35 кг/м2)	1
Риск ТГВ	**Сумма баллов**
• низкий (ожидаемая частота около 0,3%)	0
• средний (ожидаемая частота около 2%)	1–2
• высокий (ожидаемая частота около 6,7%)	⩾3

В 2008 году Khorana A. A. et al. опубликовали работу, в которой предложили шкалу комплексной оценки риска ВТЭО у ОПХТ (Табл. 1). Впоследствии эту шкалу стали называть «Khorana-Score», которая получила мировое признание [25]. ASCO рекомендует использовать именно Khorana-Score в качестве оценки риска ВТЭО у ОПХТ [42].Табл. 1

В 2010 году другая группа исследователей the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS) предложила включить в оригинальную Khorana-Score два дополнительных биомаркера: Д-димер и Р-селектин [44]. По предлагаемой шкале CATS через 6 месяцев наблюдения у ОБ, имеющих ≥ 5 баллов, ВТЭО обнаружили у 35% больных, 3 балла – у 10,3% и, 0 баллов – у 1%. В скором времени ожидается окончательная оценка этой шкалы. Однако, следует отметить, что, если Д-димеры технически может определять почти любая лаборатория, то Р-селектин мало доступен для рутинной лабораторной практики.

Исследователи группы PROTECHT (PROphylaxis of ThromboEmbolism during CHemoTherapy) предложили свою модификацию Khorana-Score, которая в настоящий момент находится на стадии изучения [46].

Выводы. Несмотря на последние позитивные достижения в плане создания комплексных оценочных шкал риска ВТЭО у ОП, использование их для прогноза далеко не оптимальное. Консенсус относительно оценки риска онкотробоза – это приоритетное направление в терапии сопровождения ОПХТ. Особенно важным является создание дополнительных оценочных шкал, которые позволили бы не только улучшить качество прогноза развития ВТЭО, но и определить адекватность назначенной медикаментозной тромбопрофилактики.

В России нет своих шкал риска, нет рекомендаций онкологических сообществ по использованию имеющихся шкал. Ассоциация Флебологов России предлагает использовать Khorana-Score для оценки риска ВТЭО у ОПХТ [43].

Патофизиология ВТЭО у ОБ

Детальный механизм ВТЭО у ОП недостаточно хорошо изучен из-за гетерогенности данной группы пациентов. Однако, как со времен Вирхова, так и по настоящее время, одним из основным пусковых моментов считается гиперкоагуляция крови (ГкК), а уже затем – снижение синтеза естественных антикоагулянтов, стимуляция агрегационных свойств тромбоцитов и повреждение эндотелия [33]. Значение ГрК в развитии ВТЭО подтверждается хотя бы тем, что назначение антикоагулянтов,– препаратов, удлиняющих время свертывание крови, значительно снижает частоту развития ВТЭО [20].

Дословно под гиперкоагуляцией крови понимают укорочение времени свертывания крови [47]. Антонимом (противоположным значением) гиперкоагуляции является слово гипокоагуляция крови, т.е. удлинение времени свертывания крови. К сожалению, в последнее время происходит подмена временно́го понятия ГрК в силу того, что изменения в рутинных тестах коагулограммы (АПТВ, ПВ, ТТ, фибриноген) в сторону укорочения свертывания крови составляют 1–3 сек. Это не может служить достоверной основой для диагностики ГрК [48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55]. Дополнительным существенным недостатком этих тестов является то, что они позволяют оценивать только плазменный гемостаз без учета клеточных элементов крови. В то время как известно огромное значение тромбоцитов, лейкоцитов и, даже, эритроцитов в развитии ВТЭО, особенно у ОП [25, 57]. Кроме того, полностью игнорируется вклад системы фибринолиза в развитие ВТЭО [56, 57, 58, 59, 60].

В последнее время в качестве показателей ГрК или претромботического состояния используют такие показатели, как: повышение концентрации факторов свертывания крови (фибриноген, FVIII и т.д.), маркеры тромбинемии (растворимый фибрин, Д-димер, тромбин-антитромбиновый комплекс, фрагменты 1+2, фибри-

нопептид А, Р-селектин и т.д.), приобретенную резистентность к протеину С и/или повышенную концентрацию микрочастиц (тканевой фактор), высвобождаемыми клетками опухоли и тромбоцитами [61, 62, 63, 64, 43].

Возникает вопрос, применять ли медикаментозную антитромботическую профилактику, у больных с высокой концентрацией продуктов действия тромбина (современное понимание ГрК) при наличии удлинения времени свертывания крови (истинная гипокоагуляция крови)? По последним рекомендациям АССР высокий риск кровотечения (замедление времени свертывания крови) или присутствие геморрагического осложнения (все эти термины подходят под понятие гипокоагуляции крови или гемофилия) являются противопоказанием к назначению антикоагулянтов [65].

В настоящее время в медицине РФ нет стандартов об объеме исследования системы гемостаза, в том числе, у ОП. Рутинные тесты исследования системы гемостаза – это и сложившаяся практика и требование медикоэкономических стандартов (последние 2012 г.), на которые, хоть они и не являются обязательными, ориентируются сейчас и лечащие доктора и страховые организации. Данные тесты могут свидетельствовать о дефиците фактора/ов свертывания крови и опасности кровотечения, об опасности же тромбоза они не сигнализируют.

Таким образом, оценка такого интегрального показателя как время свертывания крови по тромбинемии и/или концентрации отдельно взятых факторов свертывания крови, и/или по результатам рутинных тестов, выполняемых в плазме, лишенной форменных элементов крови, без учета влияния фибринолиза на процесс гемостаза, лишена перспективы как в плане диагностики риска, так и в плане профилактики ВТЭО.

В последнее время все больше позиционируется индивидуальная диагностика риска ВТЭО на основании комплекса интегральных показателей системы гемостаза и фибринолиза (так называемая «precision medicine» – высокоточная медицина) [66, 67].

Наиболее объективным и приближенным к клинике лабораторным тестом оценки системы гемостаза и, соответственно, риска ВТЭО считают тромбоэластографию или тромбоэластометрию крови (ТЭГ) [57, 68, 69, 70]. ТЭГ была предложена Hartet H. в 1948 году и определяла вязкоэластические свойства крови во время процесса её свертывания (рис.1) [71]. Основной причиной долгой непопулярности ТЭГ являлось непонимание того, как нарушения в различных звеньях свертывания крови комплексно влияют на параметры показателей ТЭГ [72, 73]. В 1980 году впервые было показано важное значение использования ТЭГ для диагностики сложных изменений в системе гемостаза при пересадке печени [74, 75]. С тех пор ТЭГ стал рутинно использоваться для мониторинга системы гемостаза у больных отделений интенсивной терапии [56, 57, 58, 76, 78, 79].

Уникальность ТЭГ заключается в том, что данный тест в течение 10–60 минут путём исследования цельной крови отображает наиболее полную картину состояния системы гемостаза и фибринолиза, а также их взаимодействие друг с другом [80, 81, 82, 83, 84].

Недостатком оригинального метода ТЭГ являлось то, что он был предназначен, главным образом, для диагностики опасности геморрагических осложнений у хирургических больных и целенаправленной их профилактики и терапии [85, 86]. Этот тест «не видел» ГрК.

Существует модифицированный метод ТЭГ [98], суть которого заключается в изменении соотношения объемов CaCl2 и цитратной крови в пользу увеличения объёма крови по сравнению с добавляемым CaCl2. Результатом модификации была бóльшая точность диагностики ГрК (рис. 2) [87].

Угнетение фибринолиза является независимым фактором риска ВТЭО, в том числе, и у ОП, имеющих многочисленные другие факторы риска [79, 88].

Существует достаточно много способов диагностики состояния фибринолитической системы. Суть этих способов сводится к следующему: (1) определение времени лизиса уже сформированного сгустка фибрина [89, 90,91]; (2) измерение концентрации плазминогена (предшественника плазмина), продуктов действия плазмина (продукты деградации фибриногена/фибрина), активаторов и/или ингибиторов плазминогена/плазмина в плазме крови [92]. Основным недостатком указанных аналогов служит то, что ни один из перечисленных способов не оценивает степень влияния фибринолиза на сам процесс свертывания крови. Другими словами, эти способы не предназначены для оценки прямой роли фибринолиза в нарушении свертывания крови, которое может привести к таким грозным клиническим проявлениям, как массивное кровотечение или тромбоз. Другим существенным недостатком является длительность выполне-

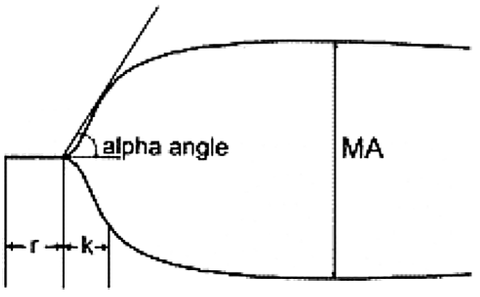


Рисунок 1. **Пример тромбоэластографии и исследуемых параметров (r)**

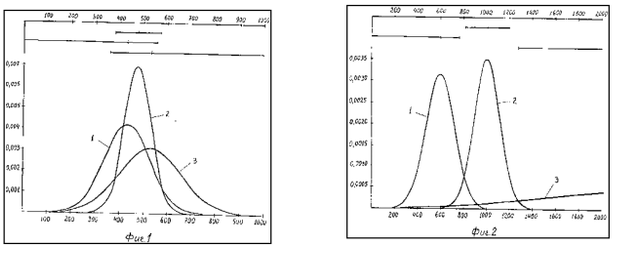


Рисунок 2. **Диагностика гиперкоагуляции (Фиг. 1. До модификации. Фиг. 2. После модификации. 1 – гиперкоагуляция; 2 – норомокоагуляция; 3 – гипокоагуляция)**

ния этих методов (1,5–24 часа) и их себестоимость, что затрудняет их использование в широкой практике.

Существует также модифицированный метод ТЭГ для оценки системы фибринолиза [99], который более наглядно позволяет выявлять как гипофифибринолиз (риск тромбоза), так и гиперфибринолиз (риск кровотечения) [93].

Предварительные сравнительные исследования (по коэффициенту корреляции Пирсона r) показаний ТЭГ (комплексная оценка выраженности ГрК и угнетения фибринолиза) с баллами по Khorana-Score выявили следующее: между бальной оценкой Khorana-Score и фибринолизом имела место выраженная отрицательная корреляция ($r = -0.62$; $p < 0.035$); в то же самое время отрицательная корреляция между показателями Khorana-Score и ГрК была менее выражена ($r = -0.49$; $p < 0.05$) [94].

Таким образом,, представляется перспективным использовать показатели ТЭГ, а именно активность фибринолиза и ГрК, в качестве рутинного интегрального метода оценки системы гемостаза и фибринолиза для выявления риска ВТЭО у ОПХТ.

Медикаментозная тромбопрофилактика у ОПХТ.

При решении вопроса о назначении медикаментозной антитромботической профилактики ВТЭО у ОПХТ наиболее логичной является комплексная оценка риска ВТЭО. В исследовании PROTECHT [46] 12% б-х имели риск ВТЭО ≥3 балла. В этой подгруппе ВТЭО имело место у 11,1%, получающих плацебо и 4,5% в группе б-х, получающих надропарин. У б-х, имеющих низкий риск ВТЭО (≤1 балла), преимущество медикаментозной тромбопрофилактики было минимальным. Аналогично, в исследовании George et al. было показано, что в подгруппе высокого риска ВТЭО (ВТЭО ≥3 балла) применение семулопарина приводило к снижению ВТЭО с 5,4% до 1,4%. А в группе низкого риска (≤1 балла) не было статистически достоверной разницы между исследуемой и контрольной (плацебо) группой больных (1% против 1,3%) [95]. В обоих исследованиях не было значимой разницы по опасности кровотечения. Был сделан вывод, что нецелесообразно включать в исследования по медикаментозной профилактике ВТЭО пациентов с изначально низким риском данного осложнения по известным шкалам. Несмотря на положительные данные использования этих шкал риска ВТЭО у больных раком, авторы считают необходимым дальнейший поиск возможности индивидуализации риска ВТЭО для данной группы пациентов [41].

ASCO, NCCN и ESMO недавно опубликовали свои рекомендации по онкоассоциированным тромбозам [42, 96, 97]. ASCO (2013) рекомендует оценивать риск ВТЭО с помощью бальной шкалы до начала ХТ и в процессе лечения. Рекомендации NCCN предлагают оценивать соотношение риск/польза медикаментозной профилактики ВТЭО у ОПХТ с риском ≥ 3 балла. ESMO рекомендует брать во внимание возможность медикаментозной тромбопрофилактики у амбулаторных ОП с высоким риском ВТЭО. Целевая тромбопрофилактика, основанная на надлежайшей оценке риска ВТЭО,– это явный шаг вперед.

С целью возможности индивидуализированной оценки ВТЭО у ОП мы решили оценить параметры ТЭГ (ГрК и гипофибринолиз) для определения антитромботического эффекта низкомолекулярного гепарина (НМГ).

Методы: Мы изучили 78 ОП (женщины – 47, средний возраст – 56 лет) с высоким риском ВТЭО по Khorana-Score (≥3 балла) до ХТ. Исследования крови делали до и через 3–4 часа после инъекции НМГ (дальтепарин натрий 5000 МЕ в сутки). Изучали следующие ТЭГ параметры (TEG 5000, США): R – время начала реакции (наша модификация, патент РФ № 2015515, норма=660–970 с), фибринолиз (наша модификация, патент РФ № 2358657, норма=60–120%). Чтобы оценить комплексно взаимодействие этих двух параметров, мы решили ввести бальную оценку. Мы присвоили: 1 балл когда параметр R был менее 500 сек и 1 балл при фибринолизе менее 40%. В случае укорочения этих показателей ниже означенных значений начинали терапию НМГ.

Результаты: До назначения НМГ в 38% ОП имели умеренную/выраженную ГрК (средний балл=0,5), и в 80% – умеренное/выраженное угнетение фибринолиза (средний балл = 0,95): общий балл (ОБ) составил 1,45. Следовательно, угнетение фибринолиза является ведущим фактором риска ВТЭО у ОП. На пике действия НМГ ОБ снизился на 64% ($p < 0,01$). У 10% больных с ОБ = 1,0 мы увеличили дозу НМГ до 5000 МЕ х 2 раза в день. В результате, контроль параметров ТЭГ показал сокращение ОБ на 14% от первоначального. Таким образом, дополнительная медикаментозная коррекция системы гемостаза и фибринолиза снижает ОБ на 78% от первоначального уровня.

Выводы: Гипофибринолиз является одним из основных рисков ВТЭО. Комбинированная оценка гиперкоагуляции крови и гипофибринолиза позволит лучше оценить риск развития ВТЭО у ОП. Предлагаемые параметры ТЭГ являются наиболее подходящими для оценки антитромботического эффекта НМГ.

Таким образом, консенсус относительно оценки риска онкотромбозов – это приоритетное направление в терапии сопровождения ОПХТ. Несмотря на последние достижения, следует отметить, что позитивные значения существующих прогностических шкал риска ВТЭО у ОПХТ являются субоптимальными. Особенно важным является создание дополнительных оценочных шкал в зоне умеренного риска ВТЭО у ОПХТ. Возможно, более широкое использование параметров ТЭГ позволит решить эту проблему. Также необходимо учитывать риск кровотечения, чтобы рассчитать соотношение польза/риск проводимой тромбопрофилактики у индивидуального больного. Все это позволит осуществить профилактику ВТЭО по принципу «precision medicine» (высокоточная медицина), что в настоящее время является краеугольным камнем новой антираковой системной терапии.

Литература:

1. Boillaud J. B. De la obliteration des veines et de son influence sur la formation des hidropisies partielles: consideration sur la hydropisies passive et general // Arch. Gen. Med.– 1823 – Vol. 1 – P. 188–204.
2. Trousseau A. Phlegmasia Alba Dolens // In.: Balliere J. B. Ed. Clinique Medicale de 1'Hotel Dieu de Paris, 2nd edition. Paris, Balliere.– 1865.– Vol. 3: – P 654–712.
3. Billroth T. Lectures on surgical pathology and therapeutics: a handbook for students and practitioners. // 8th ed. London: The New Sydenham Society – 1878.– P. 1877–8.
4. Баркаган З. С. Патогенез и терапия нарушений гемостаза у онкологических больных // Поддерживающая терапия у онкологических больных. Европейская школа по онкологии / Под ред. Личиницер М.– М.: Арго, 1996.– С. 217–224.
5. Фокин А. А., Важенин А. В. Венозный тромбоэмболический синдром у онкологических больных: диагностическое значение и меры профилактики // Третья конференция ассоциации флебологов России: Материалы. Ростов-на-Дону, 2001.– С. 186.
6. Monreal M., Fernandez-Llamazares J., Perandreu J. et al. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers // Thromb. Haemost.– 1997.– Vol. 78 (5).– P. 1316–1318.
7. Heit J. A., O'Fallon W.M., Petterson T. M. et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study // Arch. Intern. Med.– 2002.– Vol. 162 (11).– P. 1245–1248.
8. Khorana A. A. Venous thromboembolism and prognosis in cancer // Thromb. Res.– 2010.– Vol. 125 (6).– P. 490–493.
9. Баркаган З. С. Патогенез и терапия нарушений гемостаза у онкологических больных // Поддерживающая терапия у онкологических больных. Европейская школа по онкологии / Под ред. Личиницер М.– М.: Арго, 1996.– С. 217–224.
10. Nadir Y., Hoffman R., Brenner B: Drug-related thrombosis in hematologic malignancies // Rev. Clin. Exp. Hematol.– 2004.– Vol. 8 (1).– E. 4.
11. Silverstein M. D., Heit J. A., Mohr D. N. et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study // Arch. Intern. Med.– 1998.– Vol. 158.– P. 585–593.
12. Moor RA, Adel N, Riedel E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis // J. Clin. Oncol.– 2011. Vol. 29.– P. 3466–73.
13. Heit J. A., Silverstein M. D., Mohr D. N. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study // Arch. Intern. Med.– 2000. Vol. 160.– P. 809–815.
14. Levine M. N., Gent M., Hirsh J. et al. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer // N. Engl. J. Med.– 1988. – Vol. 318.– P. 404–407.
15. Saphner T., Tormey D. C., Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer // J. Clin. Oncol.– 1991.– Vol. 9.– P. 286–294.
16. Khorana A. A., Dalal M., Connolly G. C. et al. Incidence and Predictors of Venous Thromboembolism (VTE) Among Ambulatory High-Risk Cancer Patients Undergoing Chemotherapy in the United States // http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.27772/pdf.
17. Swystun L. L. Modulation of hemostatic pathways by breast cancer chemotherapy agents // A Thesis for the Degree Doctor of Philosophy. McMaster University. August, 2011.
18. Khorana A. A., Francis C. W., Culakova E. et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy // J. Thromb. Haemost.– 2007.– Vol. 5 (3).– P. 632–634.
19. Sørensen H. T., Mellemkjær L., Olsen J. H. et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism // N. Engl. J. M.– 2000. Vol. 343 (25).– P. 1846–1850.
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 1.201.
21. McKarney L. Advances in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer // NE Oncology Issue – 2006 // http://www.newevidence.com/oncology/entries/Advances_in_the_Treatment_of_Metastatic/
22. Fitch K. and Pyenson B. Cancer Patients Receiving Chemotherapy: Opportunities for Better Management // http://publications.milliman.com/research/health-rr/pdfs/cancer-patients-receiving-chemotherapy.pdf.
23. Khorana A. A., Conolly G. C. Assessing risk of venous thromboembolism in the patients with cancer // J. Clin. Oncol.– 2009.– Vol. 27 (29).– P. 4839–4847.
24. Khorana A. A., Francis C. W., Culacova E. et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients // Cancer.– 2007. Vol.– 110. P. 2339–2346.
25. Khorana A. A., Kuderer N. M., Culacova E. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis // Blood.– 2008.– Vol. 111.– P. 4902–4907.
26. Heit J. A., Mohr D. N., Silverstein M. D. et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study // Arch. Intern. Med.– 2000.– Vol. 160.– P 761–768.
27. Kröger K., Weiland D., Ose C. et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients // Ann. Oncol.– 2006.– Vol. 17.– P.297–303.
28. Mandala M, Clerici M, Corradino I, et al. Incidence, risk factors and clinical implications of venous thromboembolism in cancer patients treated within the context of phase I studies: the «SENDO experience» // Ann. Oncol.– 2012. Vol. 23. P. 1416–1421.
29. Tateo S., Mereu L., Salamano S. et al. Ovarian cancer and venous thromboembolic risk // Ginecol. Oncol.– 2005. Vol. 99.– P. 119–25.
30. Chew H. K., Wun T., Harvey D., et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers // Arch. Intern. Med.– 2006. Vol. 166 (4).– P. 458–64.
31. Khorana A. A., Francis C. W., Culacova E. et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy // J. Thromb. Haemost.– 2007.– Vol. 5.– P. 632–4.
32. Wun T., White R. H. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism // Best. Pr. Res. Clin. Haematol.– 2009. Vol. 22.– P. 9–23.

33. Blom J., Doggen C. Malignancies, prothrombotic mutation, and the risk of venous thrombosis // JAMA.– 2005.– Vol. 293.– P.715–722.
34. Ahlbrecht J., Dickmann B., Ay C. et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results the Vienna Cancer and Thrombosis Study // J. Clin. Oncol.– 2012. Vol. 30.– P. 3870–5.
35. Dickmann B., Ahlbrecht J., Ay C. et al. Regional lymph node metastases are strong risk factor for venous thromboembolism: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study // Haematologica.– 2013. Vol. 98. P. 1309–1314.
36. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients with bevacizumab // J. Surg. Oncol.– 2005.– Vol. 91.– P. 173–180.
37. Choueri T. K., Schutz F. A., Je Y. et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // J. Clin. Oncol.– 2010.– Vol. 28.– P. 2280–2285.
38. Cavo M., Zamagni E, Cellini C. et al. Deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy // Blood.– 2002.– Vol. 100.– P. 2272–2273.
39. Petrelli F., Cabiddu M., Borgonovo K. et al. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials // Ann. Oncol.– 2012. Vol. 23.– P.1672–1679.
40. Pabinger I., Thaler J., Ay C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer // Blood.– 2013. – Vol. 122.– P. 2011–2018.
41. Khorana A. A., McCrae K. R. Risk stratification strategies for cancer-associated thrombosis: an update // Thromb. Res.– 2014.– Vol. 133 (S2).– P 35–38.
42. Lyman G. H., Khorana A. A., Kuderer N. M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update // J. Clin. Oncol.– 2013.– Vol. 31. P. 2189–2204.
43. RUSSCO. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных // Практические рекомендации.– Версия 2013.– С.372–376.
44. Ay C., Dunkler D., Marosi C. et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients // Blood.– 2010.– Vol. 116.– P. 5377–5382.
45. Königsbrügge O., Pabinger I., Ay C. Risk factors for venous thromboembolism in cancer: novel findings from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS) // Thromb. Res.– 2014.– Vol. 133 (S2).– P. 39–43.
46. Verso M., Agnelli G., Barni S. et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score // Intern. Emerg. Med.– 2012.– Vol. 7.– P. 291–292.
47. translate.academic.ru
48. Шилова Ю. Н., Шилова А. Н., Кармадонова Н. А. и др. Изменение показателей коагуляционного гемостаза у онкологических больных // Сибирский онкологический журнал.– 2013.– Приложение 1.
49. Sun N. C., McAfee W.M., Hum G. J. Hemostatic abnormalities in malignancy, a prospective study of one hundred eight patients. Part I. Coagulation studies // Am. J. Clin. Pathol.– 1979.– Vol. 7.– P. 10–6.
50. Nand S, Fisher SG, Salgia R, Fisher RI. Hemostatic abnormalities in untreated cancer: incidence and correlation with thrombotic and hemorrhagic complications // J. Clin. Oncol.– 1987.– Vol. 5.– P. 1998–2003.
51. Buccheri G., Ferrigno D., Ginardi C. et al. Haemostatic abnormalities in lung cancer: prognostic implications // Eur. J. Cancer.– 1997.– Vol. 33.– P. 50–55.
52. Johnson M.J, Walker I. D., Sproule M. W. et al. Abnormal coagulation and deep venous thrombosis in patients with advanced cancer // Clin. Lab. Haematol.– 1999. – Vol. 21.– P. 51–54.
53. Sallah S., Wan J. Y., Nguyen N. P. et al. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study // Thromb. Haemost.– 2001.– Vol. 86. – P. 828–233.
54. Sallah S, Husain A, Sigounas V et al. Plasma coagulation markers in patients with solid tumors and venous thromboembolic disease receiving oral anticoagulation therapy // Clin. Cancer. Res.– 2004.– Vol. 10. – P. 7238–7243.
55. Miller G. J., Bauer K. A., Howarth D. J. et al. Increased incidence of neoplasia of the digestive tract in men with persistent activation of the coagulant pathway // J. Thromb. Haemost.– 2004.– Vol 2.– P. 2107–2114.
56. Суханов В. А. и др. Принципы мониторинга системы гемостаза и медикаментозной коррекции свертывания крови у реанимационных больных // Интенсивная терапия.– 2009.– 3 (17) – С. 176–178.
57. Haas C. E. Monitoring Anticoagulation Therapy in the Critically Ill // The Society of Critical Care Medicine (SCCM).– April 2008.
58. Суханов В. А., Петрова О.Ю, Левит А. Л. Значение клинической гемостазиологии в интенсивной терапии // Интенсивная терапия и анестезия.– 2014. – № .1 (6).– С. 43–46.
59. Moore H. B., Moore E. E., Gonzalez E. et al. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: The spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy // J. Trauma Acute Care. Surg.– 2014.– Vol. 21.– Epub ahead of print.
60. Sukhanov V. A., Petrova O. Y. Application of thromboelastography parameters for the prediction of venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy // Thromb. Res.– 2014.– Vol. 133 (S2).– S 203.
61. Rickles F. R., Falanga A. Activation of clotting factors in cancer // Cancer Treat. Res.– 2009.– Vol. 148.– P. 31–41.
62. Falanga A., Russo L. Epidemiology, risk and outcomes of venous thromboembolism in cancer // Hamostaseologie.– 2012.– Vol. 32.– P. 115–125.
63. Falanga A., Tartari C.J,. Marchetti M.. Microparticles in tumor progression // Thromb. Res.– 2012.– Vol. 129 (Suppl. 1).– S132–6.
64. Наместников Ю. А. Диагностика гиперкоагуляции с помощью теста генерации тромбина // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.– Санкт-Петербург. Февраль 2012 г.
65. Guyatt G. H., Akl E. A., Crowther M. et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis.– 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest.– 2012.– 141.– 7S-47S.
66. Kinasewitz G. Coagulopathy of the critically ill // XXIV ISTH Congress. Amsterdam, June 29 – July 4, 2013.
67. Johansson P. I., Sørensen A.M et al. Disseminated intravascular coagulation or acute coagulopathy of trauma shock early after trauma? An observational study //

Critical Care.– 2011.– Vol. 15.– R272 http://ccforum.com/content/15/6/R272.
68. Marchal G., Leroux M.E., Samama M.– Atlas de Thrombodynamographie: Editeur SPEI. Paris, 1960.
69. Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, et al. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of bedside thrombelastography (ROTEM) // Eur J Cardiothorac Surg.– 2007.– Vol. 31.– P. 1052–1057.
70. Bowbrick V.A., Mikhailidis D.P., Stansby G. Value of Thromboelastography in the Assessment of Platelet Function // Clin. Appl. Thromb. Hemos.– 2003.– Vol. 2. – P. 137–142.
71. Hartet H. Blutgerinnungstdien mit der Thromboelastograhie, einem neun Untersuchingsverfahen // Klin Wochenscr.– 1948.– Vol. 26.– P. 577–583.
72. Hunt and B.J., Lyons G. Thromboelastography should be available in every labour ward // Int. J. Obst. Anesth.– 2005. Vol. 14.– P. 324–327.
73. Salooja N., Perry D.J. Thrombelastography // Blood. Coagul. Fibrinolysis – 2001.– Vol. 12.– P. 327–337.
74. Kang Y.G. et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thromboelastographic monitoring in liver transplantation // Anesth. Analg.– 1985.– Vol. 64.– P. 888–896.
75. Wohlauer M.V., Moore E.E., Harr J. et al. A standardized technique for performing thromoelastography in rodents // SHOCK.– 2011.– Vol. 36 (5).– P. 524–526.
76. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anesthesiology // EJA.– 2013.– Vol. 30 (6).– P.270–382.
77. Schlimp C.J. Chances and problems of whole blood testing and other options to estimate functional fibrinogen and coagulopathy in practice // 22nd International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis. Marseille, France. 6–9 July 2014. Book of abstracts.– IS13.
78. Samama S.M. Perioperative management of massive bleeding // 22nd International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis. Marseille, France. 6–9 July 2014. Book of abstracts.– IS14.
79. Sukhanov V., Petrova O.. Fibrinolysis and osmolar GAP in critically ill patients. // 22nd International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis. Marseille, France. 6–9 July 2014. Book of abstracts.– P. 13.
80. Gorlinger K., Dirkmann D., Solomon C. et al. Fast interpretation of thromboelastometry in non-cardiac surgery: reliability in patients with hypo-, normo-, and hypercoagulability // Br. J. Anaesth.– 2012. P. 1–9. doi:10.1093/bja/aes374 / http://bja.oxfordjournals.org/content/early/2012/10/30/bja.aes374.full.pdf+html /.
81. Tanakaa K.A., Badera S.O., Gorlingerb K. Novel approaches in management of perioperative coagulopathy // Curr. Opin. Anesthesiol.– 2014.– Vol. 27.– P. 1–9.
82. Weber C.F., Gorlinger K., Meininger D. et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. // Anesthesiology.– 2012.– Vol. 117.– P. 531–547.
83. Lee J.W., Yoo Y.C., Park H.K. et al. Fresh frozen plasma in pump priming for congenital heart surgery: evaluation of effects on postoperative coagulation profiles using a fibrinogen assay and rotational thromboelastometry // Yonsei. Med. J.– 2013. Vol. 54.– P. 752–762.
84. Dekker S.E., Viersen V.A., Duvekot A. et al. Lysis onset time as diagnostic rotational thromboelastometry parameter for fast detection of hyperfibrinolysis // Anesthesiology.– 2014.– Vol. 121 (1).– P. 89–97. doi: 10.1097/ALN.0000000000000229.
85. Ronald A. and Dunning J. Can the use of thromboelastography predict and decrease bleeding and blood and blood product requirements in adult patients undergoing cardiac surgery? // Interact. CardioVasc. Thorac. Surg.– 2005. Vol.4.– P.456–463; originally published online Jul 11, 2005. DOI: 10.1510/icvts.2005.115154.
86. Gabrielli A. et al. Civetta, Taylor, and Kirby's Manual of Critical Care.– 2012 by LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, a WOLTERS KLUWER business.
87. Суханов В.А. и Коряков И.О. Способ определения гиперкоагуляции крови // Лабораторное дело.– 1985. – N 12.– с. 722–724.
88. Spiezia L., Campello E., Rossetto V. et al. Hypofibrinolysis in patients with venous thromboembolism and cancer // Tromb. Res.– 2010.– Vol. 125.– P166–191.
89. Перлик Э. Метод фибриновых пластинок по Аструпу и т.д. Антикоагулянты.– Медицина, Ленинградское отделение, 1965.– с.341–349.
90. Перлик Э. Эуглобулиновый метод. Антикоагулянты.– Медицина, Ленинградское отделение, 1965.– с.341.
91. Spalding G.J. et al. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of «bedside» thrombelastography (ROTEM) // Eur. J. Cardiothorac. Surg.– 2007.– Vol. 31. P. 1052–1057.
92. Kolde H.J. Haemostasis. Physiology, Pathology, Diagnostics.– Pentapharm Ltd., Basel/Switzerland, 2ndedition.– 2004.– P. 120–126.
93. Sukhanov V.A., Bauman N.N., Levit A.L. Hyperfibrinolysis: its express diagnosis and role in the development of haemorrhagic syndrome after cardiopulmonary bypass // Cor. Vasa.– 1988. Vol. 30 (6).– P. 442–446.
94. Sukhanov V.A. and Petrova O.Y. Application of thromboelastography parameters for the prediction of venous thromboembolism in cancer patient receiving chemotherapy // Thromb. Res.– 2014.– Vol. 133 (S.2).– PS 203.
95. George D.J., Agnelli G., Fisher W. et al. Venous Thromboembolism Prevention with Semuloparin in Cancer Patients Initiating Chemotherapy: Benefit-Risk Assessment by VTE Risk in SAVE-ONCO // Blood.– 2011.– ASH Annual Meeting Program and Proceedings.
96. Streiff M.B., et al // NCCN Clinical Practice Guidelines on Venous Thromboembolic Disease. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf; 2013.
97. Mandala M., Falanga A., Roila F. Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMP Clinical Practice Guidelines // Ann. Oncol.– 2011.– Vol. 22. – Suppl 6: vi85–92.
98. Пат. 2015515 Российская Федерация. Способ определения гиперкоагуляции крови / Суханов В.А., Коряков И.О., Амон Е.П.; заявитель Диагностический центр, патентообладатель Суханов В.А. заявл. 10.09.1991; опубл. 30.06.1994.
99. Пат. 2015515 Российская Федерация. Способ прогнозирования и диагностики гиперфибринолиза / Суханов В.А.; заявитель и патентообладатель Суханов В.А. заявл. 27.08.2007; опубл. 20.06.2009.

JOURNAL
OF MALIGNANT
TUMOURS

К вопросу о потребности больных злокачественными новообразованиями в паллиативной медицинской помощи в условиях стационара в последний год жизни

ВВЕДЕНСКАЯ Е. С.
ГБУЗНО «Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; Нижний Новгород, Россия

E. S. Vvedenskaya, CANCER PATIENTS» NEED FOR INPATIENT PALLIATIVE MEDICAL CARE IN THE LAST YEAR OF LIFE
State Budgetary Health Institution «Nizhny Novgorod Center for AIDS and Infectious Diseases Prevention and Control», 603005, Nizhny Novgorod, Russia

Резюме: В 2012 г. в Государственную программу развития здравоохранения в Российской Федерации включена программа развития паллиативной медицинской помощи (ПМП), результатом реализации которой должно стать создание в регионах полноценной инфраструктуры для оказания ПМП больным, нуждающимся в активной симптоматической терапии и психосоциальной поддержке на поздних стадиях развития неизлечимых прогрессирующих заболеваний. Целью настоящей работы было изучение объемов и места оказания стационарной медицинской помощи больным, умершим от злокачественных новообразований (ЗНО), в последний год жизни для определения их потребности в ПМП по фактическому использованию служб здравоохранения. Больные, умершие от ЗНО на дому, в последний год жизни получали стационарную медицинскую помощь на разных уровнях системы здравоохранения (69,5 госпитализаций на 100 больных в течение года), преимущественно в МО МЗ (79,77 от всех госпитализаций, (ДИ 78,9%-80,6%)), и 20,23±3,0% в областном онкологическом диспансере. 220 коек, которые используются сегодня для оказания медицинской помощи больным ЗНО в последний год жизни, можно расценивать как минимальный объем потребности больных ЗНО в ПМП, в том числе в условиях специализированного стационара (33,54 койки) при имеющихся уровнях заболеваемости и смертности от ЗНО в регионе, а также практике и эффективности системы здравоохранения, прежде всего, амбулаторно-поликлинической помощи. Число коек, используемых больными ЗНО для получения ПМП в течение последнего года жизни, составило 80,12% от всего числа коек для оказания ПМП, рассчитанного по нормативу, рекомендованному Государственной программой развития здравоохранения Российской Федерации до 2020 года.

То есть надо иметь в виду, что до 80% от числа развернутых в соответствии с нормативом коек ПМП должно быть выделено для больных ЗНО, и лишь 20% – для оказания специализированной ПМП больным с другими нозологическими формами заболеваний. Это подчеркивает актуальность разработки и использования на практике критериев отбора пациентов с хроническими прогрессирующими заболеваниями и состояниями неонкологической природы для оказания специализированной ПМП.

Ключевые слова: паллиативная медицинская помощь, объем стационарной помощи онкологическим больным, онкология, потребность в паллиативной помощи.

После включения в Государственную программу «Развитие здравоохранения Российской Федерации» до 2010 г. подпрограммы развития паллиативной медицинской помощи (ПМП), в регионах происходит планирование (создаются «дорожные карты») и начинается создание инфраструктуры для оказания ПМП больным, нуждающимся в активной симптоматической терапии и психосоциальной поддержке на поздних стадиях развития неизлечимых прогрессирующих заболеваний [1, 2, 3, 4, 5].

Сегодня медицинская помощь во многих регионах, в том числе и в Нижегородской области данному контингенту больных предоставляется традиционно существующей системой медицинской помощи населению, в том числе на уровне первичного звена.

Развитие системы ПМП в современных условиях должно происходить на всех уровнях государственной системы здравоохранения в зависимости от сложности оказываемых услуг. Существенную помощь в формировании системы ПМП на территории может оказать анализ существующей в настоящее время организации и фактических объемов оказываемой медицинской помощи больным злокачественными новообразованиями (ЗНО) 4 клинической группы. Кроме того, результаты такого анализа могут быть использованы при разработке стандартов оказания ПМП этому контингенту больных в стационарных и амбулаторных условиях, для определения потребности в различных видах ПМП.

Следует отметить, что определение потребности в отдельных видах медицинской помощи требует часто делать определенные допущения, принимать определенные условия, использовать различные подходы и методы, особенно когда идет речь о становление нового направления здравоохранения, и еще четко не определились его основные параметры. Так сегодня происходит с паллиативной медицинской помощью в России. Нами впервые сделана попытка определения потребности онкологических больных в стационарной паллиативной медицинской помощи в Нижегородской области по фактическому использованию служб здравоохранения.

В Нижегородской области впервые за многие предшествующие годы снизилась первичная заболеваемость

ЗНО. Показатель первичной заболеваемости составил в 2012 г. 409,59 на 100 тыс. населения (в 2011 г.– 420,33, но остается высокой, выше, чем в среднем по России (в 2011 г.– 364,22 на 100 тыс. населения [6, 7].

По имеющимся официальным данным в области в 2012 г. наблюдается снижение смертности от ЗНО до 220,10 на 100 тыс. населения (в 2011 г.– 224,43), но данный показатель остается выше среднероссийского (в 2011 г.– 204,44 на 100 тыс. населения).

При наметившейся тенденции к снижению остаются высокими показатели запущенности (19,80% в 2012 г., 19,51% в 2011 г. по области и 21,30% по РФ в 2011 г.) и одногодичной летальности (31,30% в 2012 г., 34,41% в 2011 г.; и 27,4% по РФ в 2011 г.) [6, 7].

Следует отметить, что на фоне роста общего числа больных, умирающих на дому от всех причин (с 55,67±0,41% в 2009 г. до 73,68±0,032% в 2011 г.) растет и число умерших на дому больных, основной причиной смерти которых явилось ЗНО.

Доля больных, умерших от ЗНО на дому, составляла в течение последних 5 лет в среднем 87,52%±0,42% от числа всех умерших по этой причине [2, 3].

Целью настоящей работы было изучение объемов и места оказания стационарной медицинской помощи больным, умершим от ЗНО, в последний год жизни для определения их потребности в ПМП по фактическому использованию служб здравоохранения (стационаров).

Материалы и методы исследования

Была произведена выкопировка данных о госпитализациях в последний год жизни (в том числе в последний месяц жизни) больных, умерших от ЗНО на дому (причина госпитализации – ухудшение состояния в связи с прогрессированием ЗНО), из 268 амбулаторных карт (Форма № 025/у-04), находившихся под наблюдением участковых врачей-терапевтов территориальных поликлиник. Необходимое расчетное число наблюдений для проведения анализа составило 260.

Исследуемую группу больных составили пациенты 18 лет и старше с диагнозом ЗНО 4 клинической группы, с равным соотношением мужчин и женщин. Метастазы имели место у 43,75%±3,1 больных. Лица старше трудоспособного возраста (СТВ) составили 85,16±2,2% от числа всех вошедших в исследование. В нашем исследовании число лиц СТВ превышало число лиц трудоспособного возраста (14,84±2,2%) в 5,7 раза.

Медицинскую помощь больные получали в территориальных поликлиниках по месту жительства, в стационарах муниципальной системы здравоохранения (городские и центральные районные больницы) и в областном онкологическом диспансере (ООД).

Проводилось изучение объема оказанной медицинской помощи больным в последний год жизни, в том числе в последний месяц, в связи с тем, что именно в этот период больные ЗНО больше всего нуждаются в ПМП, в том числе специализированной, в силу прогрессивного ухудшения состояния, появления сложных психосоциальных и экзистенциальных проблем и сложностей в оказании медицинской помощи на уровне первичного звена здравоохранения. Здесь следует отметить, что ПМП необходима больным ЗНО не только в последний год жизни.

На основании полученных данных был рассчитан фактический объем стационарной медицинской помощи, полученный в последний год жизни всеми умершими от ЗНО больными на дому (6301 человек) в течение 2012 года. Кроме того рассчитан суммарный объем полученной стационарной помощи больными, умершими от ЗНО, как на дому, так и в стационарах, с использованием информации о числе умерших от ЗНО в стационарах Нижегородской области из статистической Формы № 14 «Сведения о деятельности стационара». Статистическая обработка информации проводилась с использованием программных продуктов BIOSTAT (Primer of Biostatics 4.03 by Stanton A. Glantz) [8] и Excel. Доверительные интервалы (ДИ) рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона. Уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Результаты

В течение года было осуществлено 178 госпитализаций 256 больных в стационары круглосуточного пребывания области. Таким образом, на 100 больных пришлось 69,5 госпитализации в медицинские организации (МО) разного уровня системы оказания медицинской помощи или 10,41 койко-дня на одного больного.

В ПМЖ было осуществлено 38,3 госпитализации на 100 больных или 0,383±0,03 госпитализации и 3,23±1,1 койко-дня на одного больного.

Подавляющее число госпитализаций было осуществлено в МО по месту жительства – 79,77% (ДИ 78,9%-80,6%), без статистически значимой разницы по полу в обоих случаях (50,70%; ДИ 47,6%-53,8%; мужчин и 49,3%; ДИ 46,2%-52,5%; женщин). Одна пятая числа всех госпитализаций (20,23%; ДИ 17,8%-22,8%) осуществлялась в ООД.

Следует обратить внимание, что больше половины госпитализаций (55,06%; ДИ 52,0%-58,2%) больных было осуществлено в ПМЖ больных, 60,56%; ДИ 57,5%-63,6% – в МО муниципального здравоохранения (МЗ).

Продолжительность госпитализации в МО разных уровней оказания медицинской помощи составила: в МО МЗ 15,50±2,64 койко-дня, в ООД – 12,87±2,70 койко-дня с существенной разницей по полу. Разность показателей средних величин продолжительности госпитализации в течение года и в ПМЖ в МО различного уровня у женщин достоверно больше, чем у мужчин ($p<0,1$; $t \geq 3,6$).

В ПМЖ продолжительность госпитализации была в 1,8 раза меньше, чем в среднем в течение года (8,43±1,64 койко-дня), с большей продолжительностью госпитализации у женщин (9,10±1,95 койко-дня), чем у мужчин (7,62±1,39 койко-дня) в МО МЗ и соответственно 13,0±2,56 против 2,8±0,84 койко-дня – в ООД ($p<0,01$; $t \geq 3,6$).

Полученная информация позволила определить объем оказанной в течение года стационарной помощи больным ЗНО, умершим на дому. В течение года больными было использовано 2664,32 койко-дней, из которых 2201,0 койко-дня (82,61±2,84%) – МО по месту жительства.

Таблица 1. **Расчетный объем оказанной стационарной медицинской помощи всем больным, умершим от ЗНО на дому, в последний год жизни с учетом вида медицинской организации**

	Объем оказанной стационарной медицинской помощи					
	Госпитализации		Койко-дни		Больничные койки	
Медицинские организации	Абс. Число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Муниципального здравоохранения	3495,10	79,77	54174,05	82,61	159,34	82,61
Онкологический диспансер	886,10	20,23	11404,11	17,39	33,54	17,39
Всего	4381,20	100,0	65578,16	100,0	192,88	100

Таблица 2. **Расчетный объем оказанной стационарной медицинской помощи всем больным, умершим от ЗНО на дому, в последний месяц жизни с учетом вида медицинской организации**

Место оказания помощи	Объем оказанной стационарной медицинской помощи			
	Госпитализации (абс. число)	Койко-дни		Койки (абс. число)
		абс. число	%	
Онкологический диспансер	295,66	2492,41	12,26	7,33
Муниципального здравоохранения	2116,63	17843,19	87,74	52,48
Всего	2412,29	20335,56	100,0	59,81

При условии, что число дней работы койки в году в Нижегородской области составило 340 дней, для всех больных изучаемой группы потребовалось всего 7,83 койки, в том числе в МО МЗ – 6,47 коек. В ООД было использовано 463,32 койко-дня или 1,36 больничные койки.

В ПМЖ больными изучаемой группы было использовано 826,14 койко-дня, из которых 724,98 койко-дня – в МО МЗ (87,75±2,45%) и в ООД – 101,16 койко-дня (12,25±4,46%). Для оказания этого объема помощи были использованы 2,43±2,75 больничных койки, из которых 2,13 – в МО МЗ, и 0,30 койки – в ООД.

Число использованных койко-дней в ПМЖ составило 31,0±3,46% от всего числа использованных койко-дней в течение года.

Если допустить, что все больные ЗНО, умершие на дому в течение года получали стационарную медицинскую помощь в тех же объемах и в МО того же уровня (как в нашем исследовании), то всеми больными (6301), умершими на дому в течение года, было использовано 65578,16 койко-дней (4381,20 госпитализации), из которых в МО МЗ – 54174,05 койко-дней (3495,10 госпитализации), в ООД – 11404,11 койко-дня.[1] (табл. 1).

Такой объем помощи был осуществлен при использовании 192,88 больничных коек: в МО МЗ – 159,34 больничных коек (82,61±2,36%) в течение года, в ООД – 33,54 больничные койки (17,39±5,61%) (табл. 1).

В ПМЖ при принятых условиях расчета было осуществлено 2412,29 госпитализаций, из которых 2116,63 – в МО МЗ (87,74±0,71%) и 295,29 – в ООД (12,26±1,91%).

Всеми больными в ПМЖ было использовано всего 20335,56 койко-дня, из которых 17843,19 – в МО МЗ. Таким образом, использовано было 52,48 больничных койки в МО МЗ и 7,33 – в ООД (табл. 2).

В ПМЖ на одного больного было осуществлено 38,3 госпитализации на 100 больных или 0,383 госпитализации и 3,23 койко-дня на одного больного. Расчетное число койко-дней, использованных в ПМЖ, составило 31,0% от всего числа использованных в течение года.

Нам известно, что в 15,1±1,07% случаев летальный исход у больных ЗНО наступил в стационаре. На основании клинического опыта и данных литературы, позволим себе сделать допущение, что все эти пациенты нуждались в ПМП во время госпитализации или в предшествующий ей период в течение года. Тогда с использованием информации о числе умерших в стационарах в 2012 году (1119 человек) при принятых нами условиях расчета этими больными было использовано 9433,17 койко-дня (или 27,74 больничных койки).

Таким образом, все больные, умершие от ЗНО на дому и в стационарах, в течение года использовали 75011,33 койко-дня или 220,62 койки (умершие на дому – 65578,16 койко-дня, умершие в стационаре – 9433,17 койко-дня). Объем стационарной медицинской помощи больным, умершим на дому, в течение года составил 87,42±0,43%, а умершим в стационаре – 12,58±0,98%, соответственно такое же соотношение наблюдается и при использовании больничных коек.

В последний месяц жизни суммарный объем использованной стационарной медицинской помощи (оказанной всем умершим больным от ЗНО в течение года) составил 87,54 койки. В этом случае доля использованных коек в ПМЖ составила 39,68±0,58% от общего числа койко-дней в году.

[1] В 2012 г. в Нижегородской области умерло от ЗНО 7439 больных, в том числе 19 детей. Из взрослых больных (7420) умерли на дому 6301, в стационаре – 1119.

Обсуждение

Как показало наше исследование, больные ЗНО в Нижегородской области чаще умирают на дому. Так в 2012 г. доля умерших на дому составила 84,9% (ДИ 78,9%-80,6%) от всех умерших по этой причине (6301 из 7420).

Больные, умершие от ЗНО на дому, **в последний год жизни** получали стационарную медицинскую помощь на разных уровнях системы здравоохранения (69,5 госпитализаций на 100 больных в течение года), преимущественно в МО МЗ (79,77% от всех госпитализаций ДИ 77,2%-82,3%), и 20,23% (ДИ 17,8%-22,8%) – в ОДД.

Несмотря на то, что больные умерли дома, они использовали 87,43% всего объема оказанной стационарной медицинской помощи всем умершим больным от ЗНО в течение года, что составило 65578,16 койко-дня или потребовалось **192,88** койки.

Следует обратить внимание, что в это число вошли **33,54** стационарные койки ООД (17,39%), что свидетельствует о том, что онкологическим больным 4 клинической группы в течение последнего года жизни была необходима ПМП в условиях специализированного учреждения 3 уровня.

Значительная доля госпитализаций больных, умерших от ЗНО на дому, (55,06%, ДИ 51,9%-58,2%) приходилась на **последний месяц жизни** больных, при этом 60,56 (ДИ 57,5%-63,6%) из них были госпитализированы в МО МЗ. В последний месяц больными было использовано 20335,56 койко-дня (59,81 койки), что составило 31,0% (ДИ 28,1%-34,0%) от всего объема, осуществленного в течение года. Кроме того специализированная помощь оказывалась больным в последний месяц жизни и в ООД (7,33 койки). Это говорит о том, что в связи с прогрессивным ухудшением состояния больных в последний месяц жизни возрастают потребности больных в активной симптоматической терапии и проведении медицинских вмешательств, то есть в специализированной ПМП, следствием чего является их госпитализация в МО МЗ, а также в ООД. Это в свою очередь является следствием недостаточных возможностей оказания квалифицированной ПМП больным на дому.

В совокупности больные, умершие от ЗНО, вне зависимости от места смерти, в течение последнего года жизни получали медицинскую помощь в стационарах МО Нижегородской области, занимая **220,62** больничных койки.

В 2012 г. в Нижегородской области имелась 25331 койка в круглосуточных стационарах для взрослого населения. Расчетное число занятых коек (220,62) для оказания ПМП онкологическим больным составило 0,90% (ДИ 0,4%-1,7%) от имеющегося фонда.

Это число коек, используемое сегодня для оказания медицинской помощи больным ЗНО преимущественно 4 клинической группы в **последний год жизни**, можно расценивать как минимальный объем потребности в ПМП больным ЗНО в условиях стационара, в том числе специализированного (33,54 койки) при имеющих место в регионе уровнях заболеваемости и смертности от ЗНО, а также практике и эффективности оказания амбулаторно-поликлинической помощи[2].

Это число коек уже сегодня можно использовать при форматировании системы ПМП в области (нет необходимости разворачивания дополнительных коек), осуществляя структурные преобразования в соответствии с Порядком оказания ПМП взрослому населению и адаптируя к местным условиям[3].

Заключение

Таким образом, впервые в результате научного исследования определена минимальная потребность больных ЗНО в стационарной ПМП на основе фактического использования стационаров (один из подходов оценки потребности населения в ПМП).

Изучение объема фактически оказываемой стационарной помощи инкурабельным больным ЗНО в последний год жизни дает нам информацию, которую необходимо учесть при планировании и организации ПМП в регионе.

Исходя из того, что оказание специализированной ПМП требуется больным ЗНО не только в последний год жизни, полученное нами расчетное число следует считать минимальным. Необходимое число коек будет в значительной степени определяться эффективностью оказания ПМП на уровне первичного звена, для чего необходимо проведение существенных преобразований в работе амбулаторно-поликлинической службы.

Определенный объем фактически оказанной стационарной помощи больным, умершим от ЗНО, в течение года составил 80,12% от объема, рассчитанного по нормативу, рекомендованному Государственной программой развития здравоохранения Российской Федерации до 2020 года (Подпрограмма 6) [1]. То есть надо иметь в виду, что 80% от числа развернутых коек ПМП в современных условиях должно быть выделено для больных ЗНО, и лишь около 20% – для оказания специализированной ПМП больным с другими нозологическими формами заболеваний.

Очевидно, что существует группа онкологических больных с серьезными медицинскими проблемами, нуждающихся в специализированной ПМП, которая может быть им предоставлена на базе онкологических диспансеров (вполне оправдано создание отделения специализированной ПМП в структуре ООД) или в отделениях специализированной ПМП при обязательном участии специалистов-онкологов.

[2] Общепризнанно, что больные нуждаются в ПМП не только в течение последнего года жизни.

[3] В рамках территориальной программы развития ПМП в Нижегородской области открытие стационарных отделений ПМП запланировано только с 2015 г. Одно отделение на 35 коек планируется открыть в 2015 г. и 5 отделений общей мощностью 70 коек в 2016 г.

Литература

1. Распоряжение Правительства РФ № 2511-р от 24 декабря 2012 года об утверждении «Государственной программы развития здравоохранения Российской Федерации» [Интернет]. 2012 [cited 2013 Feb 28]. Available from: http://www.rosminzdrav.ru/health/72
2. Приказ министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 декабря 2012 г. N 1343н «Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению» [Интернет]. 2012 [cited 2013 June 17]. Available from: http://www.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/oders/1401.
3. Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Интернет]. 2012 [cited 2013 Feb 28]. Available from: http://www.minzdravsoc.ru/docs/laws/104.
4. Эккерт Н. В., Новиков Г. А., Хетагурова А. К., Шарафутдинов М. Г. Методические рекомендации по организации паллиативной помощи. Москва: ММА им. И. М. Сеченова; 2008. 58 с.
5. Введенская Е. С. О важности принятия рабочего определения паллиативной помощи и ее содержания в преддверии становления служб в регионах. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2013; 1: 24–29.
6. Основные показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Нижегородской области за 2012 год: Статистический сборник. Нижний Новгород: Министерство здравоохранения Нижегородской области. ГУЗ НО «МИАЦ». 2011. С. 59–62.
7. Состояние онкологической помощи населению России в 2011году. Сборник под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздравсоцразвития России. 2012. 240 с.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. М.: «Практика». 1999. 459 с.

References

1. The Russian Federation Government Decree No 2511-p of 24 December 2012 «On the approval of the «State Program of Health of the Russian Federation». 2012. Available at: http://www.rosminzdrav.ru/health/72 (accessed 28 February 2013) (in Russian).
2. The order of the Health Ministry of the Russian Federation of 21 December 2012 N 1343n «On the approval of the Order on palliative medical care providing for adults». 2012 Available at: http://www.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/oders/1401 (accessed 28 February 2013) (in Russian).
3. On the basic principles of population health protection in the Russian Federation. The Federal Law of the Russian Federation of 2011 November 21 N 323-FZ. 2011. Available at: http://www.minzdravsoc.ru/docs/laws/104 (accessed 13 April 2013) (in Russian).
4. Ekkert NV, Novikov GA, Khetagurova AK, Sharafutdinov MG. Methodic recommendation on palliative health care. Moscow: I. M. Sechenov Moscow Medical Academy; 2008. 58 p. (in Russian).
5. Vvedenskaya E. S. On the importance of adopting a working definition of palliative care and its content in anticipation of the palliative care services establishment in the regions. Problemy standartizacii v zdravoohranenii. 2013; 1: 24–29. (in Russian).
6. The key indicators of public health and health-care institutions activity in the Nizhny Novgorod region in 2012: Statistical Yearbook. Nizhny Novgorod: The Ministry of Health of the Nizhny Novgorod region. GUZ NO «MIAC». 2011. P. 59–62. (in Russian).
7. State of the art of the oncology care in Russia in 2011. Sbornik pod red. V. I. Chissova, V. V. Starinskogo, G. V. Petrovoj. Moscow.: FGBU «MNIOI after P. A. Gercen» Minzdravsocrazvitija Rossii. 2012. 240 p. (in Russian).
8. Glantz S. Biomedical Statistics: transl. from English. Moscow: «Praktika». 1999. 459 p.

Инфекции мочевыводящих путей у онкологических больных

ПЕТУХОВА И.Н, ДМИТРИЕВА Н. В.

Абстракт: Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) ввиду недооценки их распространенности и значимости, особенно при наличии мочевых катетеров, становятся источником мультирезистентных микроорганизмов в стационаре. Особенную проблему представляют резистентные к фторхинолонамграмотрицательные возбудители ИМП, а также энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра действия. Знание современных тенденций развития резистентности микроорганизмов и рациональное применение антибиотиков поможет врачам онкологам в оказании квалифицированной помощи пациентам, у которых развилась ИМП.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, мультирезистентные микроорганизмы, бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), фторхинолоны, карбапенемы

Контактная информация:
Петухова Ирина Николаевна, ФГБУ «Российский Онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, irinapet@list.ru, тел. 8–903–256–35–00, PetukhovaIrinaNikolayevna;
Дмитриева Наталья Владимировна, ФГБУ «Российский Онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, prof.ndmitrieva@mail.ru, тел. 8–926–677–26–64, DmitrievaNataliaVladimirovna

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) составляют до 40% всех госпитальных инфекций во всем мире. После инструментальных вмешательств и катетеризации мочевых путейони возникают в 66–86% случаев, а в 1–5% случаев могут развитьсядаже после однократной катетеризации мочевых путей. При наличии постоянного уретрального катетера с открытой дренажной системой, установленного более 4 суток назад, ИМП имеют место у 100% больных [6].

Госпитальные ИМП часто рефрактерны к антимикробной терапии. Одной из основных причин этого является высокая частота формирования микробных биопленок на слущенных клетках уротелия, инородных телах (катетеры, камни). Причем, подавляющее большинство входящих в биопленку микроорганизмов находится в покоящемся состоянии (не размножается), благодаря чему резко повышается их устойчивость к антибиотикам. Мочевые катетеры облегчают проникновение бактерий в мочевыводящие пути восходящим путем по наружной или внутренней стенке катетера.При этом катетер-ассоциированные ИМП ввиду трудности эрадикации возбудителей на фоне длительного стояния катетеров становятся основным источником резистентных микроорганизмов в стационаре [4, 5].

Резистентность микроорганизмов – возбудителей ИМП у онкологических больных

Как правило, ведущими возбудителями госпитальных ИМП являются Escherichiacoli, клебсиеллы, другие энтеробактерии, псевдомонады (в т.ч. синегнойная палочка), энтерококки, реже – стафилококки и грибы рода Candida.

В последние годы наблюдается неуклонный рост резистентности возбудителей госпитальных ИМП к фторхинолонам. Так, по данным глобального исследования SMART (2009–2010), в котором была проанализирована резистентность возбудителей ИМП в 33 странах, было показано, что устойчивость возбудителейв различных странах варьирует от 6 до 75%, что заставило зарубежных специалистов сделать вывод о том, что фторхинолоны нельзя использовать в первой линии лечения грамотрицательных ИМП у госпитализированных больных [7].

Параллельно с ростом резистентности к фторхинолонам, являвшихся в течение последних десятилетий основными препаратами для лечения уроинфекций, наблюдается рост резистентности возбудителей госпитальных ИМП к цефалоспоринам 3 поколения в результате продукции бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС). Нередко наблюдается корезистентность к фторхинолонам и цефалоспоринам 3 поколения.

Так, среди возбудителей госпитальных ИМП у онкологических больных различного профиля один из основных возбудителей – E.coli – в 24% случаев продуцировал БЛРС. Подобные штаммы микроорганизмов были резистентны к большинству препаратов, за исключением пиперациллина/тазобактама и карбапенемов (эртапенем, имипенем, меропенем) (ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» РАМН, 2011–2013 гг., неопубликованные данные).

В онкоурологических стационарахспектр выделяемых возбудителей, как правило, шире, а резистентность выше, чем в других клиниках.

Так, в Московской городской больнице (МГОБ) № 62 по данным за 2005–2006 гг. госпитальные ИМП развивались у 11% больных раком почки, 22% больных раком мочевого пузыря и 39% больных, перенесших простатэктомию.При этом до 40% кишечных палочек и клебсиелл продуцировали БЛРС и были чувствительны только к препаратам из группы карбапенемов [3].

По неопубликованным данным ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН в 2011–2013 гг. (110 штаммов) резистентность к цефалоспоринам 3 поколения за счет про-

дукции БЛРС составляла 54,5% среди E.coli, 70,0% среди K.pneumoniae и Enterobacterspp., 64,3% среди прочих энтеробактерий. Резистентность к фторхинолонам в тот же период времени составляла 78,8% среди E.coli, 80% среди K.pneumonie, 70% среди Enterobacterspp., 57,1% среди прочих энтеробактерий, 57,9% среди синегнойных палочек. Кроме того, среди синегнойных палочек, ацинетобактера и клебсиелл встречалисьмультирезистентные микроорганизмы, устойчивыев том числе к карбапенемам. Частота корезистентных штаммов к фторхинолонам и продуцентов БЛРС составила 55,8%. Среди грамположительных микроорганизмов резистентными были только коагулазонегативные стафилококки (метициллин-резистентные штаммы составляли 92%). Обращает на себя внимание, что среди возбудителей кандидурии 70% составлялинon-albicansCandida, резистентные к флуконазолу.

Причинами столь высокой резистентности могут быть «сложный» контингент больных (наличие онкологического заболевания, пожилой возраст, неоднократные госпитализации в стационар и др.), колонизация резистентной микрофлорой после операции в период пребывания в ОРИТ, чрезмерное использование фторхинолонов в стране, как в урологической практике, так и для лечения легочных инфекций, и чрезмерное использование цефалоспоринов 3 поколения в стационаре, способствующее селекции продуцентов БЛРС.

Отягчающим фактором у онкологических пациентов является снижение иммунитета в связи с наличием опухолевого заболевания и проведением лучевой и/или химиотерапии.

Вышеуказанные данные, характеризующие высокую резистентность основных возбудителей госпитальных ИМП, в значительной степени поколебали позиции фторхинолонов, назначение которых в первой линии эмпирической терапии возможно лишь в отдельных стационарах, в которых резистентность к ним не превышает 20%.

Использование цефалоспоринов III поколения в первой линии лечения возможно лишь в стационарах с низкой частотой выделения микроорганизмов, продуцирующих БЛРС.

Выбор антибиотика для профилактики ИМП у онкоурологических больных

Среди большинства онкологических больных антибиотикопрофилактика назначается лишь с целью профилактики раневых инфекций (РИ), и ее целью не является предотвращение ИМП. Профилактика ИМП возможна лишь у онкоурологических больных, у которых она одновременно является профилактикой РИ.

В условиях растущей антибиотикорезистентности обостряется проблема рационального выбора препаратов для антибиотикопрофилактики (АБП).

За рубежом большинством специалистов по-прежнему рекомендуются фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин). Обладая хорошей биодоступностью, ≥80% экскрецией с мочой (кроме моксифлоксацина) они используются с целью АБП в странах и стационарах с низкой частотой резистентности к антибиотикам (США, Канада, страны Северной и Центральной Европы), что нашло отражение в европейских и американских рекомендациях по АБП. И это несмотря на то, что, начинаяс 2012 года, опубликованы десятки работ, в которых урологи всего мира подчеркивают свое беспокойство в связи с тем, фторхинолоны «перестали работать», и задают вопрос, чем проводить антибиотикопрофилактику в этом случае?

Причинами отсутствия invitro и invivo активности фторхинолонов в некоторых стационарах стран Азии, Ближнего Востока, Южной Европы, а также нашей страны, является их длительное и чрезмерно широкое использование в лечении не только ИМП, но и инфекций респираторного тракта, а также наличие огромного числа дженериков с неизвестной активностью, которые широко применяются из-за их низкой стоимости. Еще одной причиной, по нашему мнению, является использование антибиотиков в урологии в низких дозах, что осуществлялось в течение многих лет, исходя из возможности создания высоких концентраций в моче. Однако обратной стороной применения низких доз препаратов также является развитие антибиотикорезистентности [5].

Высока резистентность и к ко-тримоксазолу, по разным данным составляющая от 25 до 65%, поэтому его активность как препарата для АБП представляется сомнительной.

Цефалоспорины 1 поколения (цефазолин) и 2 поколения (цефуроксим) предлагаются в качестве основных препаратов для АБП в хирургии. Они малотоксичны, хорошо экскретируются почками и могут применяться в различных ситуациях, требующих АБП, в том числе в онкоурологии у пациентов, ранее не страдавших ИМП. Резистентность к ним, как правило, невысока.

Цефалоспорины 3 поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим) – препараты, предназначенные для лечения, а не АБП. Спектр их действия в отношении грамотрицательной флоры существенно шире такового у цефалоспоринов 1–2 поколения. Применение цефалоспоринов 3 поколения в АБП может ограничиваться отдельными ситуациями (напр., операциями с использованием сегментов кишечника), и то в этом случае показано применение препаратов, не активных против синегнойной палочки (цефтриаксон, цефотаксим). Цефтриаксон обладает невысокой экскрецией почками и тем самым проигрывает перед цефотаксимом. Цефтазидим, активный против P.aeruginosa, не используется для АБП. Неоправданно широкое использование цефалоспоринов 3 поколения, так же как и фторхинолонов, способствуют селекции мультирезистентныхэнтеробактерий.

Несмотря на активность в отношении чувствительных штаммов энтерококков, целесообразность использования в АБП «незащищенных» аминопенициллинов (ампициллин, амоксициллин), даже в виде комбинации с другими антибиотиками, сомнительна. Ингибитор-защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) лучше защищены от гидролиза бета-лактамазами и характеризуются относительно невысоким уровнем резистентности, поэтому наряду с цефалоспоринами 1–2 поколения могут использоваться при АБП.

Ингибитор-защищенные уреидопенициллины (пиперациллин/тазобактам) и карбоксипенициллины (тикарциллин/клавуланат) обладают более широким

спектром действия по сравнению с аминопенициллинами и активны в отношении P.aeruginosa. В большинстве случаев это препараты терапевтического ряда, хотя появляются сообщения об их использовании в качестве препаратов для АБП в стационарах с высокой резистентностью к фторхинолонам и цефалоспоринам.

Аминогликозиды (гентамицин, нетилмицин, тобрамицин, амикацин) обладают хорошей экскрецией с мочой и невысоким уровнем резистентности, однако применение их при уроинфекциях лимитируется потенциальной нефротоксичностью и ототоксичностью. Несмотря на предполагаемое кратковременное использование аминогликозидов при АБП (максимально 1 сутки), следует учитывать, что в настоящее время есть более безопасные препараты (пенициллины, цефалоспорины).

Азтреонам – единственныймонобактам, обладающий активностью против грамотрицательной микрофлоры, включая синегнойную палочку. Может использоваться в терапии ИМП, целесообразность использования в АБП спорна.

Фосфомицинатрометамол – пероральный антибиотик, обладающий низким уровнем антибиотикорезистентности, и 90% экскрецией с мочой. Это подвигло отечественных специалистов рекомендовать данный препарат для АБП (пероральный прием за 3 часа до манипуляции) [1]. Однако, подобный подход вряд ли широко возможен (необходимость наркоза, достаточная длительность многих операций).

Цефалоспорины 4 поколения (цефепим), карбапенемы (эртапенем, имипенем, меропенем) являются препаратами терапевтического ряда. В отдельных случаях у больных, до операции колонизированных чувствительными только к этим препаратам микроорганизмами, возможно их применение в качестве так называемой «упреждающей» терапии. Однако это должно быть крайне редко.

При сравнении российских и международных рекомендаций обращает на себя внимание то, что в рекомендациях Американской Ассоциации Урологов (2012) наиболее часто предлагаются фторхинолоны и ко-тримоксазол, резистентность к которым на американском континенте не столь высока как в других регионах планеты, а также рекомендации назначать с целью АБП комбинации аминогликозидов (или азтреонама или цефалоспоринов) с метронидазолом (или клиндамицином) или ингибитор-защищенные пенициллины. Эти рекомендации незначительно варьируют в зависимости от процедуры.

Однако, аминогликозиды не подлежат введению во время наркоза в связи с их способностью вызывать нейромышечную блокаду с остановкой дыхательной и сердечной деятельности. Аналогично, линкозамиды (клиндамицин) также способны усиливать действие миорелаксантов вплоть до остановки дыхания. Поэтому рекомендации назначения этих двух групп препаратов в рамках АБП вызывают удивление, так же как включение в схемы антибиотикопрофилактики антианаэробного препарата метронидазола, действие которого вряд ли востребовано при операциях на мочевыводящих органах. Единственным исключением может быть трансректальная биопсия простаты, где использование метронидазола в комбинации с другими препаратами может быть хоть как-то оправдано.

В рекомендациях Европейской Ассоциации Урологов (2012) широко предлагается использование ко-тримоксазола, цефалоспоринов и защищенных пенициллинов. Исключение аминогликозидов и азтреонама оправдано ввиду потенциальной токсичности первых и нерационального использования препаратов с антисинегнойной активностью (некоторые аминогликозиды [амикацин, тобрамицин], азтреонам) для АБП. Однако, удивительно сохранение в рекомендациях ко-тримоксазола, который характеризуется высокой частотой приобретенной резистентности и поэтому вряд ли может являться препаратом первого выбора для АБП.

Национальные российские рекомендации (2012) не пропагандируют ко-тримоксазол, и чаще, чем в Европе, но реже, чем в США, рекомендуют фторхинолоны. В основном, как и в европейских рекомендациях, предлагается использовать ингибитор-защищенные пенициллины и цефалоспорины [1].

Выбор антибиотика с целью лечения ИМП у онкологических больных

К сожалению, в некоторых стационарах имеет место недооценка распространенности и значимости нозокомиальных ИМП за счет того, что легко протекающие госпитальные ИМП не всегда регистрируются в историях болезни.

Основным принципом при выборе лечения госпитальных ИМП является наличие выраженных клинических проявлений в виде пиелонефрита, цистита, простатита, уросепсиса. При этом необходимо понимать, что любая госпитальная уроинфекция считается осложненной, независимо от того, какую степень выраженности она имеет – легкую или тяжелую.

При этом в отличие от неосложненной ИМП (как правило, имеет место у амбулаторных больных), у пациента с госпитальной ИМП перед назначением препаратов обязательно проведение бактериологического исследование мочи, что позволит скорректировать проводимую АБТ даже в тех ситуациях, если первоначально больному была назначена эмпирическая терапия.

Важнейшее значение имеют данные локальной (в конкретном стационаре, в конкретном отделении) антибиотикорезистентности, на основании которых препараты, к которым имеется высокий уровень резистентности основных возбудителей госпитальных ИМП, не должны назначаться в качестве эмпирической терапии.

Следует иметь в виду, что лечение госпитальных ИМП – сложный и длительный процесс, требующий совместных усилий специалистов многих специальностей: онкологов, клинических микробиологов, клинических фармакологов. При этом успех лечения в равной мере зависит как от устранения осложняющего фактора, так и от проведения рациональной АБТ.

При назначении антибиотиков важно учитывать пути их выведения (с мочой или желчью) и фармакокинетические параметры, характеризующие зависимость антимикробного эффекта от времени (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы) или концентрации/дозы антибиотика (аминогликозиды, фторхинолоны). В первом случае важно соблюдение частоты введения анти-

биотиков, во втором – необходима высокая разовая доза препарата.

Учитывая вышесказанное, для лечения ИМП нецелесообразно назначать препараты, значительная часть которых выводится с желчью (цефоперазон, цефоперазон-сульбактам, цефтриаксон, моксифлоксацин и др.).

Более эффективны антибиотики, которые выводятся почками, создающие наиболее высокие концентрации препарата на пути выведения (в моче), при этом необходимо преодолеть противоречащее фармакокинетикезаблуждение о том, что для лечения ИМП можно использовать более низкие дозы препаратов, в частности фторхинолонов. Использование низких доз антибиотиков на фоне нередко многодневного использования уретральных катетеров, как уже говорилось, приводит к нарастанию антибиотикорезистентности.

В стационарах с невысокой частотой выделения резистентных возбудителей (<20%) возможно использование цефалоспоринов II–III поколения (цефуроксим, цефотаксим), защищенных аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам), фторхинолонов (левофлоксацин, ципрофлоксацин) [2, 5].

В стационарах с высокой резистентностью к цефалоспоринам IIIпоколения в эмпирической терапии может быть использованэртапенем или пиперациллин/тазобактам, при тяжелом течении – имипенем, меропенем. Эртапенем может использоваться как самостоятельно (при легкой и среднетяжелой инфекции), так и в целях долечивания при мочевых инфекциях вызванных БЛРС-продуцентами после первоначальной терапии препаратами из группы карбапенемов – имипенемом и меропенемом.

Карбапенемы также назначаются при отсутствии эффекта от стартовой терапии в стационаре, где распространены БЛРС-продуценты или их выявлении.

При тяжелом течении ИМП или при ухудшении состояния при неизвестной этиологии ИМП наряду с карбапенемами, пиперациллином/тазобактамом может использоваться цефалоспорин IVпоколения цефепим. Назначение цефепима, как и цефалоспорина 3 поколения цефтазидима оправдано в стационарах, где высока частота инфекций, вызванных синегнойной палочкой.

При подозрении на инфекцию, вызванную метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MRSA) в схему может быть включенванкомицин, даптомицин или линезолид.

После получения результатов посева и антибиотикограммы (при отсутствии ухудшения в состоянии больного) должна быть произведена де-эскалация в виде назначения более узкоспектрального антибиотика, активного в отношении выделенного возбудителя.

Тщательное обследование больного до операции, лечение отдаленных инфекций, если таковые имеются, анализ имеющихся у больного факторов риска развития послеоперационных инфекций, выбор адекватного режима профилактики, учет веса больного и состояния почечной функции при назначении антибиотика поможет уменьшить число послеоперационных инфекций и, если таковые возникли, наилучшим образом и быстро оказать лечебную помощь.

Литература:

1. «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» (Российские национальные рекомендации), Москва, 2012, 63 с.
2. Дмитриева Н. В., Петухова И. Н. «Антибактериальные препараты» В кн. «Онкоурология. Фармакотерапия без ошибок (руководство для врачей) под ред. проф. Русакова И. Г., проф. Борисова В. И. Москва, 2014, «Е-ното», с.291–344
3. Митрохин С. Д., Широкорад В. И., Соколов А. А., Сергеев В. П. «Госпитальная инфекция в онкоурологии»// «Онкорурология, 2007, № 4, с.
4. Перепанова Т. С. Нозокомиальные инфекции мочевыводящих путей. Катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей.– в кн. «Послеоперационные инфекционные осложнения», Москва, 2013, «Практическая медицина», с. 251–270.
5. Петухова И. Н., Дмитриева Н. В. «Терапия инфекций мочевыводящих путей на фоне онкоурологических заболеваний». В кн. «Онкоурология. Фармакотерапия без ошибок (руководство для врачей) под ред. проф. Русакова И. Г., проф. Борисова В. И. Москва, 2014, «Е-ното», с. 469–498
6. «Урологические инфекции (глава 11)» В кн.: «Урология. Клинические рекомендации», изд. 3-е, переработ., Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2014 г., с. 320–369
7. Hoban D. J., Nicolle L. E., Hawser S., Bouchillon S., Badal R. Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of Escherichia coli: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program: 2009–2010 // DiagnMicrobiol Infect Dis, 2011; v.70, № 4, p.507–511

Инфекции, связанные с внутрисосудистыми устройствами: терминология, диагностика, профилактика и терапия

БАГИРОВА Н. С.

Тезисы статьи: Проблема инфекций кровотока, связанных с внутрисосудистыми устройствами, в настоящее время продолжает оставаться актуальной. Увеличение потребности в установке внутрисосудистого катетера обусловлено современными требованиями к проведению терапевтических, профилактических, диагностических и иных мероприятий. Минимизация риска потенциально опасных для жизни инфекций, в том числе инфекций кровотока, связанных с внутрисосудистыми устройствами, а также сокращение случаев нозокомиальных инфекций следует считать приоритетным направлением комплексной работы по улучшению качества оказания медицинской помощи населению.

Ключевые слова: катетер-ассоциированная инфекция, катетер-ассоциированная инфекция кровотока, внутрисосудистые катетеры

Контактная информация:
Багирова Наталия Сергеевна, ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина»,
E-mail: nbagirova@mail.ru, тел. (916) 247–17–69, Bagirova Nataliia Sergeevna

До 500 000 случаев внутрибольничных инфекций кровотока ежегодно регистрируют в США, что связано с увеличением стоимости лечения и уровня летальности [6]. Инфекции, обусловленные внутрисосудистыми устройствами (ВСУ), составляют 11% всех нозокомиальных инфекций США [5]. Инфекции кровотока, связанные с внутрисосудистыми катетерами (ВК), в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) после пневмонии и инфекций брюшной полости занимают 3 место [11]. Ежегодно в США регистрируют более 5 миллионов центральных внутрисосудистых катетеров (ЦВК) [8] и до 15 миллионов дней пребывания в ОРИТ пациентов с ЦВК [4, 5, 9]. Именно при ЦВК регистрируют основную долю инфекций кровотока, связанных с ВК. Летальность в ОРИТ при инфекциях кровотока, связанных с ВК, в немалой степени зависит от организации контроля над заболеванием. Каждый эпизод инфекции, связанной с ВК, значительно увеличивает длительность пребывания пациента в стационаре, что неминуемо грозит дополнительными расходами на медицинское обслуживание пациентов. В последние годы увеличение расходов на один эпизод инфекции, связанной с внутрисосудистым катетером, составляет в среднем примерно 33–44000 долларов для взрослых, 54–75000 долларов в хирургических отделениях для взрослых и около 49000 долларов в ОРИТ для детей [6].

Большинству стационарных пациентов с онкологическими заболеваниями требуется внутрисосудистый доступ в течение длительного времени для проведения терапевтических, диагностических и иных мероприятий, что связано с высоким риском инфекций кровотока. Случаи инфекций, связанных с катетером, варьируют от 9% до 80%, в зависимости от типа установленного катетера, места установки катетера и группы факторов риска у той или иной категории больных. В 70–85% случаях предполагаемый диагноз не подтверждается после проведения микробиологических исследований [10].

Терминология, используемая для обозначения различных типов катетеров, неоднозначна, так как многие врачи и исследователи используют различные термины (таблица 1).

Термины, используемые для описания инфекций, связанных с внутрисосудистыми катетерами, также могут ввести в заблуждение. Многочисленные публикации, посвященные теме инфекций, связанных с установкой ВСУ, содержат отличные по смысловой нагрузке термины и определения. До сих пор не составлено окончательное и общепризнанное мнение, что считать стандартным определением инфекции, связанной с ВСУ. В англоязычной литературе встречается различная терминология: инфекции кровотока, связанные катетером (CRBSI, catheter-related bloodstream infections), инфекции кровотока, ассоциированные с катетером (CABSI, catheter-associated bloodstream infections), инфекции кровотока, ассоциированные с центральными венозными катетерами (CLABSI, central line-associated bloodstream infection). Deborah Tomlinson с соавт. [10] провели всесторонний анализ научных публикаций по данной теме. Оказалось, что определения, используемые авторами, весьма варьируют, сопоставимость факторов риска, заболеваемости, методов диагностики и управления инфекцией вследствие этого затруднена. Авторы манипулируют терминами, порой принимая их за синонимы, в то время как различия между ними существуют. Термины CABSI и CLABSI используют в основном в исследовательской литературе. CRBSI (инфекции, связанные с внутрисосудистыми катетерами) – это определение обычно используют в практической работе при диагностике и лечении пациентов с подозрением на инфекцию в связи с ВСУ, т.е. это – клиническое определение с микробиологическим подтверждением. Диагностика включает специальные микробио-

Таблица 1. **Типы катетеров для венозного или артериального доступа, риск инфекции [8].**

Тип катетера	Место установки	Длина	Комментарии
Периферический венозный катетер	Обычно устанавливают в вены предплечья или кисти.	<3 дюйма (7,62 см)	Флебит при использовании; редко связан с инфекцией кровотока. В основном – для краткосрочного использования
Периферический артериальный катетер	Обычно устанавливают в лучевую артерию; катетер может быть установлен в бедренную, подмышечную, плечевую, заднюю большеберцовую артерии	<3 дюйма (7,62 см)	Низкий риск инфекции; редко связан с инфекцией кровотока. Для краткосрочного использования в основном для мониторинга гемодинамического состояния, определения газов крови у больных в ОРИТ
Средний катетер	Устанавливают через локтевую ямку в проксимальные внутренние вены предплечья или вены головы; не применяют для центральных вен, периферических катетеров	От 3 до 8 дюймов (7,62–20,32 см)	Анафилактоидные реакции были зарегистрированы при применении катетеров из эластомерного гидрогеля; более низкие показатели флебитов, чем при периферических катетерах
Нетуннелированный центральный венозный катетер	Для чрескожной установки в центральные вены (подключичная, внутренняя яремная или бедренная)	⩾8 см в зависимости от размеров пациента	Основная доля КАИК. Наиболее часто используемый краткосрочный катетер
Легочные артериальные катетеры	Устанавливают по проводнику с тефлоновым покрытием в центральную вену (подключичная, внутренняя яремная или бедренная), обычно не более чем на 3 дня	⩾30 см в зависимости от размеров пациента	Обычно поверхность катетера покрыта гепарином; уровень инфекций кровотока сходен с центральным венозным катетером; подключичный доступ предпочтителен для снижения риска инфицирования
Периферически установленный центральный венозный катетер (PICC)	Устанавливают через периферическую вену (внутренняя вена предплечья, вена головы или плеча) в верхнюю полую вену	⩾20 см в зависимости от размеров пациента	Более низкий уровень инфекции, чем при нетуннелированных центральных венозных катетерах. Риск инфекции сходный с ЦВК у больных ОРИТ. Представляет альтернативу катетеризации подключичной или яремной вены.
Туннелированный центральный венозный катетер	Хирургически имплантированный ЦВК, устанавливают в подключичную, внутреннюю яремную или бедренную вены. Туннелированная часть с выходом на поверхность кожи и с манжетой Dacron на границе внутренней и внешней частей устройства	⩾8 см в зависимости от размеров пациента	Манжета подавляет проникновение микроорганизмов в просвет катетера; уровень инфицирования ниже, чем при нетуннелированных центральных венозных катетерах Для долгосрочного использования
Полностью имплантированный порт-катетер	Подкожный резервуар с самоуплотняющейся перегородкой, туннелируется под кожей, доступ в подключичную или внутреннюю яремную вену с помощью иглы через неповрежденную кожу	⩾8 см в зависимости от размеров пациента	Самый низкий риск развития КАИК, улучшение качества жизни пациента; нет необходимости в локальном уходе за местом установки катетера; для удаления катетера требуется хирургическое вмешательство
Пупочные катетеры	устанавливают либо в пупочную вену, либо в пупочную артерию	⩽6 см в зависимости от размеров пациента	Риск развития КАИК сходен для катетеров пупочной вены и для катетеров пупочной артерии

логические методы, которые подтверждают, что катетер является источником инфекции кровотока.

В дальнейшем в тексте будет использован термин катетер-ассоциированная инфекция кровотока (КАИК) – инфекции кровотока, связанные с ВСУ.

Первичным источником инфекций кровотока принято считать ВСУ, если пациенту был установлен катетер в течение 48-часового периода до развития инфекции кровотока, при условии отсутствия каких-либо иных источников инфекции. Однако ввиду того, что в некоторых случаях при наличии ВСУ, у пациентов инфекции кровотока на самом деле имеют совсем другие первичные источники инфекции (например, панкреатит, мукозит, пневмония), которые довольно сложно сразу определить, нередки случаи ложноположительной диагностики.

КАИК следует считать нозокомиальной инфекцией, если эпизод имел место после 48 часов с момента госпитализации или в течение 48 часов после выписки пациента. Если был сделан посев крови и при этом получен рост микроорганизма (то есть результат положительный), то это следует считать доказательством КАИК только при условии, что катетер не был удален в течение 48 часов до посева крови.

Классическим проявлением инфекций, связанных с внутрисосудистым катетером, является лихорадка и озноб сразу после получения сосудистого доступа через катетер, который был заблокирован в течение некоторого времени. Тем не менее, диапазон клинических проявлений может быть шире, и катетер не всегда сразу рассматривается в качестве источника лихорадки. Большинство эпи-

Таблица 2. **Методы диагностики КАИК.**

	метод	описание	Критерии положительного результата	Чувствительность %	Специфичность %
Метод не требует удаления ВК	Качественный посев крови из ВК	1 или более гемокультур	Любой рост	87	83
	Количественный посев крови из ВК (редко применяется)	Посев крови из ВК методом лизис-центрифугирования или непосредственно на питательную среду чашки Петри	⩾100 КОЕ/мл	77	90
	Парный количественный посев крови (редко применяется)	Одновременный посев крови из ВК и из ПВ	Обе гемокультуры положительные, рост одного и того же микроорганизма, но количество микроорганизмов при посеве крови из ВК в 5 раз больше, чем из ПВ	87	98
	Метод парного посева крови с ДВР	Одновременный посев крови из ВК и из ПВ при непрерывном мониторинге	Обе гемокультуры положительные, рост одного и того же микроорганизма из обоих образцов крови, но при посеве крови из ВК рост получен на 120/150 и более минут раньше, чем из ПВ	85	81
Метод требует удаления ВК	Качественный посев сегмента ВК	Сегмент ВК поместить в пробирку с питательным бульоном, инкубировать 24–72 часа	Учет наличия роста	90	72
	Полуколичественный посев сегмента ВК	5 см сегмента ВК прокатывают по поверхности кровяного агара 4 раза с последующей инкубацией	⩾ 15 КОЕ/мл	85	82
	Количественный посев сегмента ВК (редко применяется)	Предварительная обработка ВК ультразвуком или специальными щетками	⩾ 100 КОЕ/мл	83	87

ВК – внутрисосудистый катетер; ПВ – периферическая вена; гемокультура – определенный объем крови (непосредственно из вены пациента или из внутрисосудистого катетера), который следует внести немедленно в один или несколько флаконов с питательной средой. Получение роста – положительная гемокультура, отсутствие роста в течение 5–7 суток инкубации – отрицательная гемокультура; ДВР – дифференцированное время роста

зодов не связаны с видимой патологией в месте установки катетера. Если у больного с установленным катетером не выявлен альтернативный источник, то нередко инфекция кровотока классифицируется как КАИК. Такой подход может привести к завышенному значению ВСУ как источника инфекций кровотока, то есть к ложной диагностике.

Таким образом, когда требуется подтвердить, что катетер является истинным источником инфекции, должны быть использованы специальные методы диагностики. Для микробиологической диагностики КАИК были предложены методы, не требующие удаления катетера или с обязательным его удалением (таблица 2) [1, 5].

В соответствии с последними рекомендациям CDC [3, 9], для диагностики КАИК следует сделать микробиологический количественный или полуколичественный посев сегмента удаленного катетера и получить положительную гемокультуру (посев крови непосредственно из вены) при качественном методе посева крови.

На современном этапе диагностика КАИК возможна и без удаления катетера. Широкое распространение систем с непрерывным автоматическим мониторингом гемокультур (например, BACTEC FX 400, Becton Dickinson), с фиксацией времени роста микроорганизмов во флаконах, позволяет избежать необоснованного удаления катетера и риска, связанного с установкой нового катетера. Для диагностики КАИК разработан метод парных посевов крови с дифференцированным временем роста (ДВР): посев образцов крови, взятых одновременно из катетера и из периферической вены. IDSA (Infectious Diseases Society of America, Общество инфекционных заболеваний США) метод парных посевов крови с ДВР рекомендован для диагностики КАИК как основной. Следует заметить, что данный метод возможен только при наличии в лаборатории современного анализатора гемокультур с функцией фиксации времени роста микроорганизмов в инкубируемых флаконах (автоматизированная система длительного мониторинга с непрерывным контролем). Разница во времени роста между образцом крови, взятым для посева из катетера и из вены должна составлять для взрослых пациентов ≥120 минут, для детей ≥150 минут с приоритетным ростом образца крови из катетера. Обязательным условием данного метода является одинаковый объем крови, введенный во флаконы как для посева образца из вены, так и из катетера. Чувствительность данного метода диагностики КАИК составляет 94%, специфичность – 91%. Следует подчеркнуть, что при данном методе диагностики нет необходимости удалять катетер [2, 12].

Микробиологическое подтверждение КАИК следует считать достоверным только при определенных условиях. Во-первых, если при посеве крови выделен микроорга-

низм, который считается признанным патогеном (например, золотистый стафилококк, синегнойная палочка, грибы рода Candida и проч.), при этом можно ограничиться только одним посевом крови для доказательства КАИК. Во-вторых, в определенных случаях следует сделать дополнительно посев крови не менее 2-х раз в течение 48 часов:

- если получен рост микроорганизмов, которые считаются нормальными обитателями кожи и слизистых оболочек (например, стрептококки группы «viridans», коагулазонегативные стафилококки)
- если получен рост сапрофитов, т.е. нормальных обитателей окружающей среды (вода, почва, воздух) (например, микрококки, аэробные грамположительные споровые палочки рода Bacillus, аспергиллы и проч.)

В дополнение к этому, КАИК следует считать подтвержденным, если нет иных, кроме ВСУ, первичных источников инфекции (например, пневмония, интра-абдоминальный абсцесс и т.д.).

После подтверждения диагноза КАИК посев крови должен быть ежедневным до получения отрицательных гемокультур. Посев крови из периферической вены может быть необязательным, если сделать посевы крови из всех просветов катетера, и если пациент клинически стабилен.

Рекомендации по управлению КАИК основаны на 2-х главных клинических решениях:

1. надлежащее и своевременное назначение системной антимикробной терапии
2. удаление катетера или попытка терапии без удаления катетера

Определенный алгоритм действий должен быть выбран на основе подозрения на КАИК или доказанной КАИК. Алгоритм ведения инфекций, связанных с ВСУ, с учетом сложности клинической ситуации и наиболее часто регистрируемых возбудителей КАИК представлен в таблице 3.

Решение об удалении катетера зависит от типа катетера, от выделенного возбудителя. Это решение становится более сложным, когда учитываются конкретные особенности пациентов, например, какой тип ВСУ требуется (туннелированный или имплантированный), возможность венозного доступа. В соответствии с рекомендациями IDSA туннелированный катетер следует удалять во всех случаях тяжелых инфекций (например, тромбоз, эндокардит, остеомиелит) и при всех инфекциях, вызванных золотистым стафилококком, грам (-) палочками, энтерококками, дрожжевыми грибами рода Candida. Катетер может быть сохранен, если КАИК обусловлены КНС, если системные антибиотики назначены в сочетании с «замками» с антибиотиками. Но при установке туннелированных или имплантированных устройств

Таблица 3. **Ведение инфекций, связанных с ВСУ [5, 8]**

Осложненные инфекции, связанные с ВСУ	**Неосложненные инфекции, связанные с ВСУ (у пациентов после удаления катетера инфекция кровотока и лихорадка разрешились в течение 72 часов в отсутствие эндокардита или гнойного тромбофлебита, возбудитель не S. aureus, нет активного злокачественного заболевания или иммуносупрессии)**				
Эндокардит, септический тромбоз, Остеомиелит и проч.	КНС	Staphylococcus aureus	Enterococcus spp	грам (-) палочки	Candida spp
Краткосрочные ЦВК/АК и долгосрочные ЦВК/порт: Удаление, системные антимикробные препараты[1] 4–6 недель или 6–8 недель при остеомиелите	Краткосрочные ЦВК/АК: Удаление, системные антимикробные препараты[1] 5–7 дней ИЛИ: Сохранить[2], системные антимикробные препараты[1] 10–14 дней	Краткосрочные ЦВК/АК: Удаление, системные антимикробные препараты минимум 14 дней	Краткосрочные ЦВК/АК: Удаление, системные антимикробные препараты[1] 7–14 дней	Краткосрочные ЦВК/АК: Удаление, системные антимикробные препараты[1] 7–14 дней	Краткосрочные ЦВК/АК: Удаление, системные антимикробные препараты[1] 14 дней от дня получения первой отрицательной гемокультуры
	Долгосрочные ЦВК/порт: Сохранить[2], системные антимикробные препараты + «замок» с антибиотиками 10–14 дней	Долгосрочные ЦВК/порт: Удалить[3], системные антимикробные препараты[1] 4–6 недель	Туннелированные ЦВК/порт: Сохранить[2], системные антимикробные препараты[1] + «замок» с антибиотиками 7–14 дней	Долгосрочные ЦВК/порт: Удалить[3], системные антимикробные препараты[1] 10–14 дней ИЛИ: Сохранить[2], системные антимикробные препараты[1] + «замок» с антибиотиками 10–14 дней, удалить при отсутствии эффекта	

[1]- выбор наиболее соответствующего антимикробного препарата, основанный на существующих рекомендациях; [2] – удалить катетер, если попытка его сохранить сопровождается клинически ухудшением, рецидивом инфекции или ее персистенцией; [3] – современные руководства рекомендуют попытаться сохранить катетер, но исход может быть неблагоприятный

катетеры следует удалять в связи с тяжелыми инфекциями (например, тромбоз, эндокардит, остеомиелит), при инфекции просвета катетера, инфекции кармана, при абсцессах в области порта, если патогенами являются Staphylococcus aureus, Candida spp. Попытка сохранить катетер привлекательна во многих отношениях (экономические причины, нежелательные дополнительные манипуляции по замене ВСУ и проч.). Тем не менее, удаление катетера значительно снижает риск рецидива инфекции, случаи упорной бактериемии или гематогенной грибковой инфекции, диссеминации инфекции [7].

Системная антибактериальная терапия. В назначении эмпирической антибактериальной терапии при подозрении на КАИК следует учитывать клиническое состояние пациента, микробиологически подтвержденную колонизацию или инфекцию резистентными микроорганизмами, аллергические реакции, а также особенности состояния резистентности возбудителей КАИК конкретного отделения.

Ванкомицин рекомендуется для эмпирической терапии в лечебных учреждениях с повышенной распространенностью метициллин-резистентных штаммов Staphylococcus aureus (MRSA), но если значение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) ванкомицина > 2 мг/мл, следует применять альтернативные антимикробные препараты, такие, как даптомицин. Линезолид не рекомендуется назначать в качестве эмпирической терапии при подозрении на КАИК, когда нет доказательств в качестве микробиологического подтверждения [8].

Эмпирический выбор антибиотиков с учетом грам (-) бактерий должен быть основан на локальных данных антимикробной активности препаратов с учетом тяжести заболевания (например, цефалоспорины IV поколения, карбапенемы или бета-лактамы в комбинации с аминогликозидами или без них). Комбинацию антибиотиков следует применять для штаммов грам (-) палочек, обладающих множественной лекарственной устойчивостью, таких как Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae и др. в случаях, когда есть подозрение на КАИК у пациентов с нейтропенией, тяжело больных пациентов с сепсисом или пациентов с известной колонизацией такими возбудителями, но с обязательным постоянным контролем чувствительности штаммов к антибиотикам.

В дополнение к антимикробным препаратам, эффективным против грам (+) микроорганизмов, эмпирическая терапия при подозрении на сепсис у больных с бедренными катетерами в критическом состоянии должна включать и антибиотики, активные против грам (-) бактерий и различных видов Candida. Эмпирическая терапия при грибковой инфекции не рекомендуется как обычная практика за исключением пациентов с высоким риском: тяжесть заболевания, наличие множественных факторов риска кандидемии (например, длительное пребывание в ОРИТ, назначение полного парентерального питания, наличие иммуносупрессии, длительное воздействие антибиотиков, кандидемия без удаления катетера в анамнезе, микробиологически подтвержденная колонизация тканей пациента кандидами). Для эмпирического лечения при подозрении на КАИК, обусловленную кандидами, следует применять эхинокандины (каспофунгин, анидулафунгин, микафунгин) или, у отдельных пациентов, флуконазол. Флуконазол можно использовать для пациентов, которым ранее (предыдущие 3 месяца) не назначали азолы (вориконазол, позаконазол, флуконазол) и в тех лечебных учреждениях, где риск инфекции, обусловленной Candida krusei или Candida glabrata очень низкий [8].

У пациентов с признаками сепсиса не следует добавлять третий препарат иного класса с активностью против грам (-) бактерий, пока не получены результаты микробиологического исследования, что обосновано риском распространения резистентных штаммов. Представляется логичным вводить антимикробные препараты через все просветы катетера поочередно или путем ротации дозы [12].

Длительность терапии антимикробными препаратами составляет от 4 до 6 недель у пациентов с персистирующей фунгемией и бактериемией (Staphylococcus aureus) после удаления катетера (т.е. >72 часов после удаления катетера), при инфекционном эндокардите или гнойном тромбофлебите, при остеомиелите. Длительность антимикробной терапии при остеомиелите у взрослых составляет 6–8 недель.

После того, как возбудитель идентифицирован, для прицельной терапии должен быть выбран антимикробный препарат на основании антибиотикограммы. В идеале следует выбрать монотерапию антибиотиком широкого спектра действия. При сохраненном катетере длительность лечения составляет 10–14 дней от дня, когда был сделан посев крови из каждого просвета катетера с первым отрицательным результатом посева [8]. В некоторых случаях показана более длительная терапия (например, КАИК, осложненный эндокардитом, гнойным тромбофлебитом). Было предложено использовать антибиотики с эффективным in vitro действием в биопленке (например, ципрофлоксацин и рифампицин) но в настоящее время нет доказательств того, что эти препараты улучшают клинический исход. Кроме того, рифампицин не следует применять в качестве монотерапии из-за быстрого развития к нему резистентности. Если катетер удаляется, пациенты должны получать системную антимикробную терапию в течение 10–14 дней. Пероральная терапия может рассматриваться, если доступна соответствующая форма препарата и трудно поддерживать его введение внутривенным доступом. Короткие (5–7 дней) курсы терапии целесообразны, если КАИК обусловлены коагулазонегативными стафилококками, но при 2-х условиях: катетер удален, после его удаления получен отрицательный посев крови. При КАИК без эндокардита нет доказательств в пользу комбинации аминогликозидов с другими антибиотиками для достижения синергидного эффекта [12].

Терапия с применением «замков» из растворов. Применение «замков» со спиртом, использование «замков» с тауролидином, антибиотиками или консервантами, содержащими раствор гепарина, могут снизить риск инфекции в некоторых группах пациентов. В целях профилактики КАИК рекомендуется преимущественно использовать антисептики, а не антибиотики, чтобы снизить риск развития резистентности у возбудителей КАИ.

Терапия с применением «замков» из антибиотиков (АЗТ) может быть использована в дополнение к системной терапии с целью уменьшения неудач в лечении, связанных с образованием биопленок из микроорганизмов.

Таблица 4. **Антимикробные препараты для внутривенного введения при КАИК у взрослых в зависимости от возбудителя [8].**

Возбудитель	Антимикробный препарат выбора	[a]Дозы	Альтернативный антимикробный препарат	комментарии
Грам (+) кокки				
Staphylococcus aureus				
Метициллин-чувствительные штаммы	[6]Пенициллин, устойчивый к действию пенициллиназ	Нафциллин или Оксациллин, 2 г 4 раза в день	Цефазолин 2 г х каждые 8 час. Или ванкомицин 15 мг/кг каждые 12 час.	[c]Пенициллины, устойчивые к действию пенициллиназ, или цефалоспорины предпочтительнее ванкомицина. При гемодиализе цефтазидим 20 мг/кг, округлить до 500 мг, после диализа
Метициллин-резистентные штаммы	Ванкомицин	Ванкомицин 15 мг/кг каждые 12 час.	Даптомицин 6–8 мг/кг/день или линезолид, или ванкомицин+рифампицин/гентамицин, или триметоприм/сульфаметоксазол в монотерапии (при чувствительности к нему)	Регистрируются штаммы S. aureus с пониженной чувствительностью к ванкомицину или резистентные, резистентные к линезолиду и даптомицину
Коагулазонегативные стафилококки				
Метициллин-чувствительные штаммы	Пенициллин, устойчивый к действию пенициллиназ	Нафциллин или Оксациллин, 2 г 4 раза в день	I поколение цефалоспоринов (цефазолин) или ванкомицин или триметоприм/сульфаметоксазол (при чувствительности к ним)	Ванкомицин предпочтительнее нафциллина или оксациллина, но есть опасения из-за возможной устойчивости штаммов к ванкомицину
Метициллин-резистентные штаммы	Ванкомицин	Ванкомицин 15 мг/кг каждые 12 час.	Даптомицин 6–8 мг/кг/день или линезолид, или квинопристин/дальфопристин	Для взрослых весом менее 40 кг доза линезолида 10 мг/кг. Регистрируются резистентные к линезолиду штаммы
Enterococcus faecalis/Enterococcus faecium				
Ампициллин-чувствительные штаммы	Ампициллин или (ампициллин или пенициллин) ± аминогликозиды	Ампициллин 2 г каждые 4–6 часов или ампициллин ± гентамицин, 1 мг/кг каждые 8 часов	Ванкомицин	У ванкомицина преимущества в дозировании, но регистрируются резистентные штаммы
Ампициллин-резистентные, ванкомицин-чувствительные штаммы	Ванкомицин ± аминогликозиды	Ванкомицин 15 мг/кг каждые 12 час.± гентамицин, 1 мг/кг каждые 8 часов	Линезолид или даптомицин 6 мг/кг/день	Квинупристин/дальфопристин неэффективен против Enterococcus faecalis
Ампициллин-резистентные, ванкомицин-резистентные штаммы	Линезолид или даптомицин	Линезолид 600 мг каждые 12 час. или даптомицин 6 мг/кг/день	Квинупристин/дальфопристин 7,5 мг/кг каждые 8 часов	Чувствительность штаммов энтерококков к ванкомицину варьирует; квинупристин/дальфопристин неэффективен против Enterococcus faecalis
[д] Грам (-) бактерии				
Escherichia coli, Klebsiella spp.				
Штаммы не вырабатывают бета-лактамазы расширенного спектра действия	Цефалоспорины III поколения	Цефтриаксон 1–2 г/день	Ципрофлоксацин или азтреонам	Чувствительность штаммов варьирует
Штаммы вырабатывают бета-лактамазы расширенного спектра действия	Карбапенемы	Эртапенем 1 г/день, или имипенем 500 мг каждые 6 час., или меропенем 1 г каждые 8 час., или дорипенем 500 мг каждые 8 час.	Ципрофлоксацин или азтреонам	Чувствительность штаммов варьирует
Enterobacter spp., Serratia marcescens	Карбапенемы	Эртапенем 1 г/день, или имипенем 500 мг каждые 6 час., или меропенем 1 г каждые 8 час.	Цефепим или ципрофлоксацин	Чувствительность штаммов варьирует
Acinetobacter spp	Ампициллин/сульбактам или карбапенемы	Ампициллин/сульбактам 3 г каждые 6 час., или имипенем 500 мг каждые 6 час., или меропенем 1 г каждые 8 час.		Чувствительность штаммов варьирует
Stenotrophomonas maltophilia	Триметоприм/сульфаметоксазол	Триметоприм/сульфаметоксазол 3,5 мг/кг каждые 8 час.	Тикарциллин/клавулановая кислота	Чувствительность штаммов варьирует

Возбудитель	Антимикробный препарат выбора	[a]Дозы	Альтернативный антимикробный препарат	комментарии
Pseudomonas aeruginosa	Цефалоспорины IV поколения, или карбапенемы, или пиперациллин/ тазобактам ± аминогликозиды	Цефепим 2 г каждые 8 час., или или имипенем 500 мг каждые 6 час., или меропенем 1 г каждые 8 час., или пиперациллин/ тазобактам 4,5 г каждые 6 час.±амикацин 15 мг/кг каждые 24 час. Или тобрамицин 5–7 мг/кг каждые 24 час.		Чувствительность штаммов варьирует
Burcholderia cepacia	Триметоприм/ сульфаметоксазол или карбапенемы	Триметоприм/ сульфаметоксазол 3,5 мг/кг каждые 8 час., или имипенем 500 мг каждые 6 час., или меропенем 1 г каждые 8 час.		Другие виды, такие как B. acidovorans и B. pickieii, могут быть чувствительны к тем же противомикробным препаратам
Грибы				
Candida albicans и прочие виды Candida	Эхинокандины или флуконазол (если есть чувствительность к препарату)	Каспофунгин вводная доза 70 мг/кг, затем 50 мг/кг / день, или микафунгин 100 мг в день, или анидулафунгин вводная доза 200 мг, затем 100 мг в день, или флуконазол 400–600 мг/день	Липидные формы амфотерицина B	Эхинокандины следует назначать тяжелым больным до тех пор, пока не будет идентифицирован микроорганизм
Редкие возбудители				
Corynebacterium jeikeum (группа JK)	Ванкомицин	Ванкомицин 15 мг/кг каждые 12 час	Линезолид (основываясь на активности in vitro)	Проверьте чувствительность для других коринебактерий
Chryseobacterium (Flavobacterium) spp.	Фторхинолоны, такие, как левофлоксацин	Левофлоксацин 750 мг каждые 24 часа	Триметоприм/сульфаметоксазол или имипенем, или меропенем	Основываясь на активности in vitro
Ochrobacterium anthropi	Триметоприм/ сульфаметоксазол или фторхинолоны	Триметоприм/ сульфаметоксазол 3,5 мг/ кг каждые 8 час., или ципрофлоксацин 400 мг каждые 12 час.	Имипенем, или меропенем, или эртаменем, или дорипенем + аминогликозиды	
Malassezia furfur	амфотерицин B		вориконазол	Введение внутривенно липидов следует прекратить,. Некоторые специалисты рекомендуют удаление катетера
Mycobacterium spp.	Чувствительность штаммов варьирует			Различные виды имеют широкий спектр чувствительности к противомикробным препаратам

[a]Первоначальные дозы антимикробных препаратов для взрослых пациентов с нормальной функции почек и печени и без известных лекарственных взаимодействий Фторхинолоны не должны использоваться для пациентов менее 18-летнего возраста.
бПенициллин, если штамм чувствителен.
сНекоторые врачи добавляют аминогликозид в течение первых 5 дней терапии.
[д]В ожидании результатов по чувствительности штамма к антибиотикам

Антимикробный препарата вводят в просвет катетера (как правило, ≤ 1,5 мл) и оставляют в нем на некоторое время (в течение нескольких часов или дней). Это позволяет установить высокие концентрации антибиотика в очаге инфекции, использовать каждый просвет катетера. Например, применение ванкомицина местно в концентрации до 5 мг/мл позволяет создать концентрацию препарата в 1000 раз выше, чем обычная минимальная ингибирующая концентрация (МИК). АЗТ действует только на интралюминарную колонизацию. АЗТ с применением ванкомицина, даптомицина, цефтриаксона, аминогликозидов, ципрофлоксацина и других препаратов по отдельности или в комбинации была описана в нескольких сообщениях. Опубликованные исследования в основном нерандомизированные. Одно рандомизированное исследование по применению ванкомицина или цефтазидима в «замках» как дополнение к системной антимикробной терапии показало недостоверную тенденцию к снижению неудач в лечении (33% против 57%, p = 0,1) и рецидив инфекции (14% против 39%, p = 0,06) [20]. В руководстве по терапии КАИК (IDSA) рекомендуется рутинное использование вспомогательной АЗТ [8].

Терапия с «замком» из этанола (ЭЗТ) для лечения КАИК. Этанол проникает в биопленки и быстро убивает микроорганизмы, в том числе КНС, Staphylococcus aureus, Candida spp.,, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas

aeruginosa, посредством денатурации белка, причем максимальная гибель микроорганизмов происходит первые 2 часа воздействия 70% этанола.

Целесообразность терапии с «замком» из соляной кислоты для лечения КАИК в дополнение к системной терапии пациентов с долгосрочными ЦВК не подтверждается.

Профилактика инфекций, связанных с внутрисосудистыми катетерами. Правила установки ВСУ и ухода за ними. CDC в 2011 г. разработаны новые рекомендации [9] по профилактике инфекций, связанных с внутрисосудистыми катетерами. Меры, предложенные в этом документе, направлены на снижение инфекций, связанных с ВСУ, до минимально возможного уровня. При этом необходимо учитывать особенности популяции пациентов, особенности их обслуживания, присутствие микроорганизмов в окружающей человека среде, а также ограничения, связанные с современными стратегиями и технологиями. Ключевые моменты, требующие особого внимания, следующие:

- обучение и подготовка медицинских кадров, которые работают с пациентами с ВСУ
- обеспечение максимально стерильных барьерных мер предосторожности при установке ВСУ
- дезинфекция кожи спиртовым раствором хлоргексидина глюконата в концентрации >0.5% (оптимально 2%)
- избегать плановой замены ЦВК в качестве стратегии профилактики инфекции
- для краткосрочных ЦВК следует использовать губку, пропитанную хлоргексидином, если уровень инфицирования не снижается, несмотря на соблюдение необходимых правил.

Таким образом, профилактика инфекций, связанных с внутрисосудистыми катетерами, основана на знаниях современных эпидемиологических тенденций развития подобных заболеваний. Не вызывают сомнений утверждение, что место установки катетера следует обрабатывать антисептиками, но спорный вопрос – какими антисептиками это сделать лучше; никто не оспаривает мнение, что все манипуляции с ВСУ должны быть сведены к минимуму, в том числе и по уходу за катетером; бесспорно, что все манипуляции должны сопровождаться максимальной стерильностью; единое мнение о том, что растворы для внутривенных вливаний следует готовить в специальных ламинарных шкафах. Спорными остаются следующие вопросы: какие антисептики наиболее эффективны? Какому сосудистому доступу отдавать предпочтение в связи с минимизацией риска инфекции при установке ВСУ? ВСУ упрощают оказание медицинской помощи определенным группам пациентов, в то же время они увеличивают риск инфекций кровотока и связанной с этим летальностью. Проблема инфекций кровотока, связанных с ВСУ, в настоящее время продолжает оставаться актуальной.

Литература:

1. Baron Ellen Jo, J. Michael Miller, Melvin P. Weinstein, Sandra S. Richter, Peter H. Gilligan, Richard B. Thomson Jr., Paul Bourbeau, Karen C. Carroll, Sue C. Kehl, W. Michael Dunne, Barbara Robinson-Dunn, Joseph D. Schwartzman, Kimberle C. Chapin, James W. Snyder, Betty A. Forbes, Robin Patel, Jon E. Rosenblatt, and Bobbi S. Pritt. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). Clinical Infectious Diseases Advance Access published July 10, 2013
2. Blot F, Nitenberg G, Brun-Buisson C. New tools in diagnosing catheterrelated infections. Support Care Cancer 2000; 8:287–92
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: central line-associated blood stream infections – United States, 2001, 2008, and 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60 (8):243–248
4. Chittick P, Sherertz RJ. Recognition and prevention of nosocomial vascular device and related bloodstream infections in the intensive care unit. Crit Care Med. 2010 Aug;38 (8 Suppl): S363–72
5. Cybele L. Abad, and Nasia Safdar. Clinical Review. Catheter-related bloodstream infections.ISSUE: MARCH 2012 | VOLUME: 39:03; p.84–98
6. Hollenbeak S, PhD. The Cost of Catheter-Related Bloodstream Infections. Christopher Journal of Infusion Nursing. VOl. 34, № 5, September-October 2011, p. 309–313
7. Lundgren I. S., C. Zhou, F. R. Malone, N. G. Mcafee, S. Gantt and D. M. Zerr. Central Venous Catheter Repair is Associated with an Increased Risk of Bacteremia and Central Line Associated Bloodstream Infection in Pediatric Patients. Pediatr Infect Dis J. 2012 April; 31 (4): 337–340
8. Mermel L. A., Michael Allon, Emilio Bouza, Donald E. Craven, Patricia Flynn, Naomi P. O'Grady, Issam I. Raad, Bart J. A. Rijnders, Robert J. Sherertz, and David K. Warren. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. IDSA Guidelines for Intravascular Catheter-Related Infection. Clinical Infectious Diseases 2009; 49:1–45
9. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al.; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Am J Infect Control. 2011;39 (4 Suppl 1): S1–34
10. Tomlinson Deborah, Leonard A. Mermel, Marie-Chantal Ethier, Anne Matlow, Biljana Gillmeister, and Lillian Sung. Defining Bloodstream Infections Related to Central Venous Catheters in Patients With Cancer: A Systematic Review. Toronto, Clin. Infect. Dis. 2011; 53 (7):697–710
11. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K: International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA 2009, 302:2323–2329
12. Wolf, Joshua, Nigel Curtis, Leon J. Worth, and Patricia M.. Central Line–associated Bloodstream Infection in Children: An Update on Treatment. ESPID Reports and Reviews. The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 32, Number 8, August 2013

Тромбозы и тромбоэмболии в онкологии. Современный взгляд на проблему

СОМОНОВА О. В., МАДЖУГА А. В., ЕЛИЗАРОВА А. Л.

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» РАМН, Москва, 115478, Каширское шоссе, д. 23.
E-mail: somonova@mail.ru, тел. 8–915–343–74–87

Для больных злокачественными новообразованиями характерен высокий риск развития тромботических осложнений, которые осложняют противоопухолевое лечение и ухудшают выживаемость онкологических больных. Основную роль в патогенезе тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями играют изменения в системе гемостаза, вызываемые как самой опухолью, так и методами лечения. Низкомолекулярные гепарины являются основой специфической профилактики тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. Применение низкомолекулярных гепаринов до и после операции и на фоне химиотерапии уменьшает активацию внутрисосудистого свертывания крови, снижает частоту венозных тромбозов и предотвращает смертельные ТЭЛА, что расширяет возможности противоопухолевого лечения и повышает качество жизни онкологических больных.

Ключевые слова: онкологические больные, тромботические осложнения, низкомолекулярные гепарины

O. V. SOMONOVA, A. V. MADZHUGA, A. L. ELIZAROVA
Federal State Budgetary Institution «The N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation, 115478.

Patients with malignant disease often develop thromboembolic complications, and the incidence of thrombosis complicates anti-cancer therapy and affects survival rates. The main role in pathogenesis of thrombotic complication in cancer patients is changes in the hemostatic sistem caused by the tumor itself as well as methods of treatment. Low molecular weight heparins are the basis of specific prevention of thromboembolic complications in oncological patients. The use of LMWH therapy before and after operation (7–20 days) and together with antitumor therapy reduces activation intravascular coagulation of blood, lower frequency VTE. It is expand capacity officinal therapy and quality of life of the patients.

Key words: oncological patients, thrombosis, LMWH.

Для онкологических больных характерен высокий риск развития тромботических осложнений, в том числе тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. Эти осложнения ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти больных злокачественными новообразованиями [1,2]. В 1865 году Armand Trousseau установил, что злокачественная опухоль способствует специфической предрасположенности крови больного к гиперкоагуляции даже при отсутствии воспалительных изменений [3]. В современных исследованиях показано, что онкологическое заболевание повышает риск тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии в 4–7 раз [4]. Так, на аутопсии признаки тромбоэмболических осложнений обнаруживаются у 50% онкологических пациентов; тромбоэмболия легочной артерии являлась причиной смерти у 15% больных и у 43% больных – фоном для других смертельных осложнений [5]. Особенностью тромбоэмболических осложнений у больных злокачественными новообразованиями являются плохо поддающиеся лечению распространенные, мигрирующие, часто рецидивирующие тромбозы поверхностных или глубоких вен верхних и нижних конечностей. Значительно реже встречаются тромбозы необычной локализации: мигрирующий поверхностный тромбофлебит, синдром Бадд-Хиари (тромбоз печеночных вен), тромбоз портальных вен, церебральный микроваскулярный артериальный тромбоз и артериальный тромбоз пальцев ног и рук, небактериальный тромботический эндокардит [6,7]. При этом, однолетняя выживаемость онкологических больных в случае развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭ) составляет 12% по сравнению с 36% при отсутствии тромбоэмболических осложнений [8].

Основными причинами внутрисосудистого тромбообразования, как было показано еще Р. Вирховым (1846–1856 г.г.), являются: повреждение сосудистой стенки, повышенная склонность крови к свертыванию и замедление скорости кровотока. Из этих элементов классической триады Вирхова именно гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, является особенно значимым и определяющим фактором у больных злокачественными новообразованиями.

Причины активации свертывания крови у больных злокачественными новообразованиями многообразны. Среди них следует отметить выделение опухолевыми клетками высокоактивного тканевого фактора и ракового прокоагулянта (цистеиновая транспептидаза). Муцинозные аденокарциномы секретируют продукт, содержащий сиаловые кислоты, который непосредственно активирует фактор Ха [9,10,11].При злокачественных новообразованиях часто повышено содержание некоторых провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, факторы некроза опухоли, интерферон-гамма), способных усиливать экспрессию тканевого фактора моноцитов. В настоящее время доказано, что прокоагулянтная активность моноцитов, нейтрофилов, тканевых макрофагов, миофибробластов, играют решающую роль в активации свертывании крови у больных злокачественными новообразованиями [12].

Наряду с активацией прокоагулянтного звена опухолевые клетки или циркулирующие опухолевые мембраны могут непосредственно воздействовать на тромбоцитарное звено системы гемостаза. Это вызывает адгезию и агрегацию тромбоцитов с образованием опухолево-тромбоцитарных микротромбов и микроэмболов, а также адгезивных молекул. Об активации системы гемостаза у онкологических больных свидетельствует повышенное содержание фрагментов F1+2 протромбина, комплекса тромбин+антитромбин (ТАТ), фибринопептида А, активированного протеина С, фактора VIII. Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и ангиогенеза, а также способствует развитию венозного тромбоза и синдрома диссеминированного свертывания крови (ДВС). Современные исследования свидетельствуют, что постоянная активация свертывания крови – не только фактор риска развития тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии, но и показатель агрессивности опухоли [13,14].

Исследования системы гемостаза, проведенные нами у 1200 онкологических больных, показали, что у больных еще до начала лечения имеет место повышение концентрации фибриногена в 1,5 раза по сравнению со здоровыми людьми. Отмечаются изменения со стороны тромбоцитарного звена в виде усиления агрегационной способности тромбоцитов. У онкологических больных выявлено повышение маркеров внутрисосудистого свертывания крови: увеличено содержание РКМФ и концентрации Д-димера, одного из надежных и чувствительных маркеров тромбообразования, в 4–4,5 раза. Кроме того, у больных установлено снижение уровня антитромбина III и протеина С, защищающих организм от тромбообразования. Указанные изменения свидетельствуют о развитии у онкологических больных гиперкоагуляции с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови. Наиболее выраженные признаки внутрисосудистого свертывания крови наблюдались у больных с распространенными стадиями заболевания [15]. На фоне имеющейся гиперкоагуляции дополнительные клинические факторы риска, такие как длительная иммобилизация, частые венепункции, продолжительное стояние катетера в подключичной вене, инфекции, сопутствующая патология, опухолевая компрессия венозного кровотока предрасполагают к развитию тромботических осложнений у онкологических больных [16].

Длительная иммобилизация в процессе оперативного вмешательства и выброс тканевого тромбопластина в кровоток при иссечении тканей дополнительно значимо активируют систему свертывания крови у больных злокачественными новообразованиями. Анализ исследований, опубликованных как часть согласительных руководящих положений по профилактике и лечению венозной тромбоэмболической болезни под руководством Nicolaidas показал, что у 50–60% онкологических больных, подвергающихся операциям, развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей, протекающий бессимптомно [17]. Среди больных, не получавших профилактики тромботических осложнений перед операцией, 1–5% умерли от послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии [18].

К настоящему времени имеется достаточно сообщений об увеличении тромбоэмболических осложнений не только при хирургическом лечении, но и при использовании различных схем лекарственной противоопухолевой терапии. В крупных контролируемых исследованиях было показано увеличение риска венозных тромбоэмболических осложнений в 2–6 раз у больных, получающих химиотерапию [19]. Ежегодное число случаев возникновения ВТЭ у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, оценивается в пределах 10% [20]. Риск развития ВТЭ может увеличиваться до 15–20% в зависимости от класса и комбинации назначаемых химиотерапевтических препаратов. Неблагоприятными с точки зрения возможного развития тромбозов представляются сочетания цитостатических агентов с гормональными средствами или иммуномодуляторами, а также комбинация противоопухолевой химиотерапии и лучевого лечения [21]. Наиболее точно частота ВТЭ во время проведения химиотерапии была изучена у больных раком молочной железы [22]. Эти изучения показали, что риск тромбоза у больных раком молочной железы на начальных стадиях в отсутствие противоопухолевой терапии незначительно повышен. Этот риск увеличивается до 1–2% при назначении адьювантной химиотерапии. При сочетании химиотерапии и гормональных средств риск развития ВТЭ составляет 5–7%. У больных с распространенным раком молочной железы при использовании комбинированной химиотерапии риск ВТЭ возрастает до 18%.

В ряде исследований, как ретроспективных, так и проспективных, было показано, что включение в химиотерапевтический режим платины увеличивает риск ВТЭ до 18%, L-аспарагиназы у взрослых – риск ВТЭ 4–14%, флуороурацила –15–17%. [23, 24].

Ингибиторы ангиогенеза, которые применяют в комбинации с химиотерапевтическими препаратами для лечения различных видов рака, также связаны с высоким риском артериальных и венозных тромбоэмболических осложнений. [25,26]. Современные исследования свидетельствуют, что так называемая «таргетная» терапия может вызывать даже больше тромботических осложнений, чем традиционная химиотерапия. Больные множественной миеломой, получавшие талидомид и леналидомид в виде монотерапии, имеют менее 5% ВТЭ. Применение талидомида и леналидомида в комбинации с дексаметазоном, мелфаланом, или другими химиотерапевтическими агентами увеличивает риск тромботических осложнений до 27%. [27,28]. У больных раком желудка и толстой кишки, получающих бевацизумаб в комбинации с химиотерапевтическими препаратами, тромботические осложнения развивались в 25% случаев. Однако некоторые исследования не показали увеличения числа тромботических осложнений у пациентов раком молочной железы и немелкоклеточным раком легкого при лечении бевацизумабом в сочетании с химиотерапией [29]. Необходимо дальнейшее изучение действия бевацизумаба и других ингибиторов ангиогенеза.

Поддерживающая терапия, включающая эритропоэтины, гемопоэтические колониестимулирующие факторы и высокие дозы стероидов, также связана с увеличенным риском развития ВТЭ [30,31].

Основными механизмами активации системы гемостаза при проведении противоопухолевого лекарственного лечения является повреждение клеток эндотелия сосудов, прямая активация тромбоцитов, повышение уровня фактора Виллебранда, снижение фибринолитической активности, снижение естественных антикоагулянтов вследствие гепатотоксичности, и, наконец, освобождение прокоагулянтов и цитокинов опухолевыми клетками, поврежденными цитостатической терапией. Кроме того, применение иммуномодуляторов (талидомид и ленали-

домид) стимулирует выброс вторичных цитокинов – ИЛ-6 и ИЛ-1, что усугубляет гиперкоагуляцию [32]..

Таким образом, противоопухолевая терапия является независимым фактором риска развития у больных венозных и артериальных тромбоэмболических осложнений. Тромбоэмболические осложнения нередко являются причиной снижения эффективности и даже прекращения лечения злокачественной опухоли.

Для профилактики тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями используются две группы мер: механические (физические), направленные на ускорение венозного кровотока, и фармакологические. Механические способы профилактики тромботических осложнений являются дополнением к медикаментозным методам; в виде монотерапии они могут использоваться только в случае, когда применение антикоагулянтов невозможно из-за высокого риска кровотечения. Из медикаментозных методов профилактики тромботических осложнений в последнее время широкое распространение получили низкомолекулярные гепарины. Международные рандомизированные исследования (более 40) свидетельствуют о большей эффективности НМГ по сравнению с нефракционированным гепарином (НФГ), что связано с блокированием преимущественно Ха фактора свертывания крови, т.е., более выраженное антитромботическое действие при низком риске геморрагических осложнений. Благодаря уменьшению молекулярной массы их молекулы, НМГ характеризуются более предсказуемым антикоагулянтным ответом и длительным терапевтическим эффектом. [33]. В настоящее время внедряются в клиническую практику и другие антикоагулянты, в частности, прямые ингибиторы II и X факторов свертывания крови (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) для приема внутрь с более направленным узким спектром действия. Однако проведенное малое количество исследований по применению новых оральных антикоагулянтов у онкологических больных не позволяет рекомендовать их для профилактики и лечения тромботических осложнений [34]. В настоящее время низкомолекулярные гепарины являются основой специфической профилактики тромбоэмболических осложнений у онкологических больных.

В РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН используются три низкомолекулярных гепарина (НМГ): клексан (эноксапарин натрия), фраксипарин (надропарин кальция), фрагмин. (далтепарин натрия).

Нами было изучено влияние низкомолекулярных гепаринов на систему гемостаза и частоту послеоперационных тромботических осложнений у 400 онкологических больных (80 больных опухолями опорно-двигательного аппарата и 320 онкогинекологических больных). Больные опухолями опорно-двигательного аппарата (I группа) получала клексан (40 мг) за 12 часов до операции и в течение 7–20 дней послеоперационного периода. II группа -больные, не получавшие медикаментозной профилактики тромботических осложнений (контрольная группа). Онкогинекологические больные были разделены на 3 группы. I группа – больные, не получавшие медикаментозной профилактики тромботических осложнений (контрольная группа). II группа получала фраксипарин (30 мг) и III группа получала клексан (40мг) за 12 часов до операции и в течение 7–10 дней после операции.

Наши исследования показали, что оперативные вмешательства вызывают активацию как прокоагулянтного, так и тромбоцитарного звеньев гемостаза. Применение низкомолекулярных гепаринов до операции и в послеоперационном периоде (7–20 дней) у больных опухолями опорно-двигательного аппарата и онкогинекологических больных существенно снижает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови. Отмечалось, удлинение АЧТВ и снижение активности факторов протромбинового комплекса со 2 суток послеоперационного периода. Следует отметить, что удлинение АЧТВ было умеренным и не выходило за рамки значений, характерных для доноров (38–40 сек), что свидетельствовало о безопасности применения низкомолекулярных гепаринов. Концентрация фибриногена в послеоперационном периоде у больных, получавших низкомолекулярные гепарины, достоверно нарастала более медленно (697 мг/дл на 5–6 сутки после операции) по сравнению с показателями больных контрольной группы, что указывает на умеренное фибринообразование.

Под влиянием низкомолекулярных гепаринов снижается уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, уровень фактора Виллебранда. Низкомолекулярные гепарины способствуют сохранению естественных ингибиторов тромбина и защите организма от тромбообразования и поддерживают защитную функцию фибринолитической системы. У больных, получавших клексан и фраксипарин, плазминоген снижался в меньшей степени, достоверно отличаясь от больных, не получавших медикаментозной профилактики тромботических осложнений.

Результаты исследований показали, что применение НМГ позволило в 2–2,5 раза снизить частоту послеоперационных венозных тромбозов. В группе больных опухолями опорно-двигательного аппарата, не получавших медикаментозной профилактики, тромботические осложнения развились у 4 (13%) больных, в группе больных, получавших клексан – у 1 (2%) больного. В группе онкогинекологических больных, не получавших медикаментозной профилактики (I группа), тромботические осложнения развились у 17 (13%) больных, в группе больных, получавших фраксипарин– у 9 (6%) больных, в группе больных, получавших клексан –у 2 (5%) больных.

В настоящее время остается открытым вопрос об оптимальной продолжительности профилактики тромботических осложнений после хирургических вмешательств. Известно, что наибольший риск развития послеоперационных венозных тромбозов существует в течение первых двух недель после операции. Однако во многих исследованиях показана высокая частота развития тромбоэмболических осложнений, включая смертельные ТЭЛА, в течение 60 дней после операции. Проспективное исследование RISTOS установило, что 40% клинически значимых тромбоэмболических осложнений выявлено после 3-х недель послеоперационного периода и 46% из них были смертельные ТЭЛА. В исследовании ENOXACAN II было показано, что у онкологических больных, оперированных на органах брюшной полости и малого таза, применение клексана в течение 30 дней послеоперационного периода на 60% снижает риск развития тромбоэмболических осложнений и не увеличивает риск кровотечений [35].. В настоящее время международные конференции последних лет (ACCP, ASCO, ESMO) рекомендуют продолжать тромбопрофилактику таким больным в течение 1 месяца [36].

Нами было также изучено влияние низкомолекулярных гепаринов (клексана, фраксипарина, фрагмина) на систему гемостаза и частоту тромботических осложнений у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Проведенные исследования

показали, что противоопухолевая терапия активизирует систему гемостаза; На фоне значительной активации прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза наблюдается резкое снижение антитромбиновой активности плазмы (антитромбина III и протеина С) и компонентов фибринолиза (плазминогена). Указанные изменения начинаются уже после 1 курса лечения, усиливаясь к 3–4 курсу, что приводит к возрастанию риска тромбозов; около половины всех тромбозов развивается после 3–4 курса противоопухолевого лечения. Применение НМГ на фоне каждого курса противоопухолевой терапии снижает активацию внутрисосудистого свертывания крови и частоту тромботических осложнений в 2–5 раз.

В настоящее время проведены единичные исследования по первичной профилактике тромботических осложнений онкологическим больным, получающим химиотерапию. У больных распространенным раком поджелудочной железы, получающих системную химиотерапию, применение эноксапарина в течение 3 месяцев на 87% снижало риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (исследование CONKO-004). В другом многоцентровом, плацебо контролируемом исследовании Protecht (2009г), было изучено 1166 амбулаторных больных с распространенным раком (молочная железа, легкие, желудочно-кишечный тракт, яичники, опухоли головы и шеи), 2/3 которых получали НМГ (0,4 мл фраксипарина) на фоне химиотерапии, максимально 4 месяца. Было показано, что НМГ (фраксипарин) на 50% снижает частоту симптоматических (клинически значимых) тромботических осложнений (в частности, у больных раком легкого в группе плацебо тромбоэмболические осложнения возникли в 8,8% случаев, в группе, получающей НМГ – в 4% случаев) при сопоставимом профиле безопасности. [37].Международные рекомендации не предлагают рутинную профилактику амбулаторным больным, получающим противоопухолевую терапию, но предлагают индивидуальный подход к оценке риска. В настоящее время антитромботическая профилактика рекомендуется только для больных с множественной миеломой, получающих Талидомид или Леналидомид в комбинации с химиотерапией или дексаметазоном [38].

При наличии тромбозов проводится лечение низкомолекулярными гепаринами в стандартном режиме в течение 10–14 дней, затем дозу НМГ уменьшают или переводят больного на непрямые антикоагулянты (варфарин). Длительность первоначального лечения антикоагулянтами (преимущественно НМГ) должна составлять не менее 3–6 месяцев. Затем следует использовать непрямые антикоагулянты (варфарин под контролем международного нормализованного отношения – в пределах 2–3) или продолжать применение НМГ (75–80% первоначальной дозы, т.е. 150 МЕ/кг в сутки) неопределенно долго, до тех пор, пока пациент получает противоопухолевое лечение или действуют дополнительные факторы риска развития тромботических осложнений. Лечение тромбозов у онкологических больных должно быть длительным.

Следует учитывать наличие противопоказаний. У больных с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 25–30 мл), при назначении НФГ внутривенно или НМГ необходим мониторинг анти-Ха активности. При сниженном количестве тромбоцитов (ниже 100•109 /л) у онкологических пациентов доза НМГ уменьшалась; при количестве тромбоцитов менее 50•109 /л возникала необходимость в их отмене.

Профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов: эноксапарин натрия (клексан) – 40 мг (4000 МЕ) в сутки; надропарин кальция (фраксипарин) – 0,3 мл – 0,6 мл (2800–5700 МЕ) в сутки; далтепарин натрия (фрагмин) – 5000 МЕ в сутки.

Лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов: эноксапарин натрия (клексан) – 1мг/кг (100 МЕ/кг) через 12 часов (80–160мг в сутки); надропарин кальция (фраксипарин) – 86 МЕ/кг через 12 часов (0,9–1,8 мл в сутки); далтепарин натрия (фрагмин) – 100–120 МЕ/кг через 12 часов (10000–15000МЕ в сутки). Все НМГ вводятся под кожу живота.

При оценке степени риска венозного тромбоза и назначении НМГ доза подбирается индивидуально в зависимости от веса тела, дополнительных клинических и гемостазиологических факторов. Имеет значение также уровень биомаркеров (наличие тромбоцитоза, лейкоцитоза, низкий уровень гемоглобина и назначение эритропоэтина). Показателями эффективности и продолжительности применения НМГ служит снижение уровня маркеров внутрисосудистого свертывания крови. Особое внимание следует уделить Д-димеру. В случае высокого уровня Д-димера, сохраняется риск рецидива венозных тромбоэмболических осложнений после отмены антикоагулянтов.

Таким образом, онкологические больные относятся к группе высокого риска развития тромбоэмболических осложнений и нуждаются в профилактике тромботических осложнений адекватными дозами НМГ. Применение низкомолекулярных гепаринов у онкологических больных уменьшает активацию внутрисосудистого свертывания крови, снижает частоту венозных тромбозов и предотвращает смертельные ТЭЛА, что расширяет возможности противоопухолевого лечения и повышает качество жизни онкологических больных.

Литература:

1. Agnelli G., Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer.//Journal of thrombosis and haemostasis.–2011.– V.9 (Suppl 1). – P.316–324.
2. Levine M.N., Rickles F., Kakkar A.K. Thrombosis in cancer patients// American Society of Clinical Oncology, 38 Annual Meeting, Orlando – 2002.– May 18–21.– P.57–60.
3. Trousseau A. Phlegmasia Alba Dolens. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris// London: New Sydenham Society.– 1872.– P.281–295.
4. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. et al. Prevention of venous thromboembolism //. The Seventh ACCR Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy// Chest.– 2004.– V.126 (Suppl).– P.338S-400S.
5. Kakkar A.K., Haas S., Walsh D. et al. Prevention of perioperative venous thromboembolism: outcome after cancer and non-cancer surgery (abstract) // Thromb. Haemost.–2001.– V.86 (suppl).– P.0c1732.
6. Hillen H.F. Thrombosis in cancer patients// ESMO, Annual. of oncology.– 2000.– V.11 (suppl.3).– P.273–276.
7. Hirsh J., Anand S.S., Halperin J.L., Fuster V. Guide to Anticoagulant therapy: Heparin. A Statement for healthcare Professionals from the American Heart Association//Curculation.–2001.– V.105.– P.2994–3018.

8. Cohen A.T., Nandini B., Wills J. O. et al. VTE prophylaxis for the medical patients: where do we stand? – A focus on cancer patients.//Thromb. Res.–2010.– V.125 (Suppl 2).– P.S21-S29.
9. Amin C., Mackman N., Key N. C. Microparticles and cancer.// Pathophysiol. Haemost.Thromb.–2008.– V.36.– P.177–83.
10. Simanek R., Vormittag R., Alguel G.et al. A high platelet count independently predicts venous thromboembolism in cancer patients//J.Thromb. Haemost.–2007.– V.5 (suppl.2).– P.493–497.
11. Chand H.S., Ness.A., Kisiel W. Identification of a novel human tissue factor splice variant that is upregulated in tumor cells.//Int.J.Cancer-2006.– Apr.1.– V.118.– P.1713–20.
12. Petralia G.A., Lemoine N. R., Kakkar A. K. Mechanisms of disease: the impact of antithrombotic therapy in cancer patients.//Nat.Clin.Pract.Oncol.–2005.– V.2.– P.356–63.
13. Ten C.H., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis //Pathophysiology. Haemost. Thromb.–2007.– V.36.– P.122-`130.
14. Magnus N., D'Asti E., Meehan B., et al. Oncogenes and the coagulation system – forses that modulate dormant and aggressive states in cancer // Thrombosis Research.–2014.– V.133 (Suppl.2).– P.S1- S9.
15. Сомонова О.В., Маджуга А. В., Елизарова А. Л., Зубрихина Г. Н. Тромботические осложнения и их профилактика в онкологии//Новые возможности лекарственного лечения онкологических больных. Материалы школы по онкологии (химиотерапия опухолей). XIV Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство».– М.–2007.– С.135–137.
16. Mandala M., Labianca R. Venous thromboembolism (VTE) in cancer patients. ESMO Clinical Recommendations for prevention and management// Thrombosis Research.–2010.– V.125 (Suppl 2).– P.S117-S119.
17. Agnelii G., Bergqvist D., Cohen A. et al. Randomized double-blind study to compare the efficacy and safety of postoperative fondaparinux (Arixtra) and preoperative dalteparin in the prevention of venous thromboembolism after high risk abdominal surgery: the PEGASUS Study (abstract) //Blood.–2003.– V.102.– P.15-P18.
18. Connoly G.C., Khorana A.A Emerging risk stratification approaches to cancer -associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score.//Thrombosis Research.–2010.– V.125 (Suppl.2).– P.S1-S8.
19. Bloom J. W., Vanderschoot J. P., Oostindier M. J. et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66329 cancer patients: results of a record linkage study.// J.Thromb. Haemost.–2006.– V.4.– P.529–35.
20. Otten H. M., Mathijssen J., Ten C. H. et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon.// Arch. Inter. Med.–2004.– V.164.– P190–4.
21. Agnelii G., Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer// Thrombosis Research.–2010.– V.125 (Suppl.2). – P.S17-S20.
22. Levine M. N. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy//Thromb. Haemost.– 1997.–78.–133–6.
23. Kroger K., Weiland D., Ose C. et.al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients // Ann. Oncol.–2006.–17.–297–303.
24. Gugliotta L., Mazzucconi M., Leone G. et. al. Incidence of thrombotic complication in adult patients with acute lymphoblastic leucemia receiving L-asparaginase during induction therapy // Eur. J. Haematol.–1992.–49.–63–66.
25. Scappaticci F., Fehrenbacher L., Cartwright T. et.al. Surgical wound healing complictions in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab // J. Surg, Oncol.–2005.–91.–173–80.
26. Choueiri t., T., Schutz F., Je Y. et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // J. Clin.Oncol.–2010.–28.–2280–5.
27. Cavo M., Zamagni E., Cellini C. et al. Deep –vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy // Blood.–2002.–100.–2272–3.
28. Khorana A., McCrae K. Risk stratification strategies for cancer associated thrombosis: an update // Thromb. Res.–2014.– V.133 (Suppl.2).– P.S35-S38.
29. Nallury S., Chu D., Keresztes R. et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogeesis ingibitor bevacizumab in cancer patients: a metaanalysis.// J. Amer.Med.Assic.–2008.–300.–2277–85.
30. Khorana A., Kuderer N., Culakova E. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis// Blood.–2008.–111.–4902–7.
31. Bohlius J., Schmidin K., Brillant C. et al. Erythropoetin or darbepoetin for patients with csncer-metaanalysis based on individual patients data. Cochrane Database Syst. Rev.–2009.–3.– CD007303.
32. Cohen A. T., Nandini B., Wills J. O. et al. VTE prophylaxis for the medical patients: where do we stand?- A focus on cancer patients.//Thrombosis Research.–2010.– V.125 (Suppl 2).– P.S21-S29.
33 Becker R. C., Fintel D. J., Green D. Antithrombotic therapy.–2th ed. Americal publishing company.– 2002.–352 P.
34 Lee Y., Carrier M. Treatment of cancer-associated thrombosis: perspectives on the use of novel oral anticoagulants // Thrombosis Research.–2014.– V.133 (Suppl.2).– S 167–171.
35 Lee A. Y. The roles of anticoagulants in patients with cancer// Thromb Res.–2010.– V.125 (Suppl.2). – P.S8-S11.
36 Verso M., Agnelii G. New strategies of VTE prevention in cancer patients // Thrombosis Research.–2014.– V.133 (Suppl.2).– S 128-S 132.
37. Agnelii G., Gussoni G., Bianchini C. et. al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind study // Lancet.–2009.–10.–943–9.
38. Kuderer N., Lyman G. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer // // Thrombosis Research.–2014.– V.133 (Suppl.2).– S 122-S127.

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

Содержание

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция рака предстательной железы у 976 пациентов: 7-летние результаты
Соловов В.А., Воздвиженский М.О., Матяш Я.С., Фесенко Д.В. 178

Спленосохранная D2 лимфодиссекция у больных раком желудка
Стилиди И.С., Неред С.Н., Глухов Е.В. 178

Тактика лечения больных резектабельными метастазами колоректального рака в печени с неблагоприятным прогнозом
Лазарев А.Ф, Мамонтов К.Г, Котельников А.Г, Лазарев С.А, Хайс С.Л 178

Первый российский опыт проведения химиотерапии беременным больным раком молочной железы
Пароконная А.А., Шмаков Р.Г., Тюляндин С.А., Нечушкин М.И., Кравченко Д.Н., Волочаева М.В. 179

Критерии оценки эффективности и токсичности предоперационной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы (РМЖ)
Семиглазова Т.Ю., Клименко В.В., Криворотько П.В., Филатова Л.В., Новиков С.Н., Бусько Е.А., Чубенко В.А., Моисеенко Ф.В., Семиглазов В.В., Иванов В.Г., Дашян Г.А., Туркевич Е.А., Донских Р.В., Имянитов Е.Н., Семиглазов В.Ф. 180

Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой кожи
Новик А.В., Комаров Ю.И., Проценко С.А., Семенова А.И., Балдуева И.А., Дубинина Э.В., Пипиа Н.П., Ахаева З.Ю. 181

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция рака предстательной железы у 976 пациентов: 7-летние результаты

Соловов В. А., Воздвиженский М. О., Матяш Я. С., Фесенко Д. В.
Место работы: ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»
Эл.почта: samarasdc@yahoo.com

Задача исследования: оценить результаты лечения больных РПЖ фокусированной высокоинтенсивной ультразвуковой абляцией (HIFU).

Материалы и методы: Проведен анализ результатов лечения 976 пациентов с РПЖ, пролеченных HIFU терапией в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере с 2007 по 2014 года. Из них с низким риском прогрессии РПЖ — 251, со среднем — 375, с высоким — 308, с местным рецидивом после ДЛТ и РПЭ — 42, соответственно. Средний возраст составил 69,2 (52–89) лет. 873 пациентам перед HIFU-терапией была проведена трансуретральная резекция простаты (ТУР). У 103 пациентов с объемом простаты меньше 40 куб.см была выполнена только ультразвуковая абляция. Среднее время наблюдения после лечения — 52 (3–84) месяца.

Результаты: Уровень ПСА через 72 месяца у пациентов с низким риском прогрессии РПЖ составил 0,6 (0–3,9) нг/мл, со средним риском прогрессии — 1,1 (0,2–6,8) нг/мл, с высоким — 3,4 (1,2–24,5) нг/мл и пациентов с рецидивом после ДЛТ и РПЭ 1,7 (0,4–9,9) нг/мл, соответственно. В первый месяц после вмешательства отмечалось учащение мочеиспускания, а также императивные позывы у 19% больных. Стрессовое недержание мочи 1–2 степени имелось у 32,5% пациентов, которое купировалось в течение первых 3–6 месяцев. У 16% пациентов развилась стриктура простатической части уретры, потребовавшая проведения ТУР. У 0,6% пациентов образовался уретрально-прямокишечный свищ, закрывшийся самостоятельно в течении 6 месяцев. Экстренных состояний не отмечалось. Через 7 лет прогрессия наблюдалась у 6,1% пациентов с низким риском, у 8,2% со средним риском, у 30,5% с высоким риском и у 24,6% с рецидивом после ДЛТ и РПЭ. Безрецидивная выживаемость по Каплану-Мейеру у всей группы больных составила 79,2% при 7- летнем наблюдении.

Выводы: Таким образом, HIFU терапия является высокоэффективным методом лечения РПЖ и местного рецидива после РПЭ и ДЛТ.

Спленосохранная D2 лимфодиссекция у больных раком желудка

Стилиди И. С., Неред С. Н., Глухов Е. В.
Место работы: ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН
drgluhov@mail.ru

Цель работы: оценить целесообразность спленосохранных операций у больных раком желудка.

Материалы и методы: — представлены результаты 155 операций со спленосохранной D2 лимфодиссекцией, выполненных в РОНЦ в 2005–2013 гг. Контрольную группу составили 197 больных после стандартных D2 гастрэктомий со спленэктомией. Методика спленосохранной D2 лимфодиссекции наряду со стандартной диссекцией 1–12 групп лимфатических узлов предусматривает удаление парапанкреатической клетчатки в зоне хвоста поджелудочной железы, перивазальной клетчатки и лимфатических узлов (10–11 групп) по ходу основных стволов селезеночных артерии и вены и всех терминальных ветвей этих сосудов без мобилизации селезенки.

Результаты: — Наиболее высокая частота метастазирования в 10 и 11 группы лимфатических узлов отмечена при поражении опухолью двух и более отделов желудка (20,3% и 13,5%), локализации опухоли на задней стенке и большой кривизне (16,7% и 16,7%), циркулярном поражении желудка (21,9% и 9,4%), глубине инвазии T 3 (12% и 7,5%) и T 4 (12,5% и 0), язвенно-инфильтративной (14,1% и 7,9%) и диффузно-инфильтративной (7,5% и 7,5%) форме роста опухоли по Borrmann, низкодифференцированной аденокарциноме (11,8% и 3,9%) и недифференцированном раке (21,4% и 0%). Следует отметить, что метастазов в 10 группу лимфатических узлов не было при раннем раке желудка и экзофитной форме роста опухоли по Borrmann.

Среднее количество удаленных лимфатических узлов в воротах селезенки (группа № 10) в основной и контрольной группах составило 2,6 и 2,3; среднее количество всех удаленных лимфатических узлов (группы № 1–12) — 33,8 и 29,3.

Выполнение спленосохранной D2 лимфодиссекции несколько пролонгировало время хирургического вмешательства (в среднем на 15–20 минут), однако способствовало уменьшению среднего объема интраоперационной кровопотери на 250 мл. Общая частота послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах составила 20,0% и 36,5% ($p<0,05$), показатель послеоперационной летальности — 0,0% и 1,5%, соответственно. Следует отметить, что у 23 (13,8%) больных в связи с выраженным спаечным процессом в левом поддиафрагмальном пространстве и повреждением капсулы селезенки или травмой мелких ветвей селезеночных сосудов, сопровождавшейся достаточно обширным инфарктом селезенки, попытка спленосохранной D2 лимфодиссекции завершилась спленэктомией.

Отдаленные результаты оценены по показателю 5-ти летней выживаемости. Медиана общей выживаемости в двух группах пациентов не достигнута. 5-ти летняя выживаемость практически не различалась в двух группах и составила в группе больных после спленосохранной D2 лимфодиссекции 59% против 55% в группе больных после стандартной D2 лимфодиссекции со спленэктомией, $p>0,05$.

Заключение: — таким образом, спленосохранная D2 лимфодиссекция сопровождается снижением частоты послеоперационных осложнений, не уступает по радикальности стандартной D2 лимфодиссекции со спленэктомией и может рассматриваться как радикальный и безопасный хирургический метод при местно — распространенном раке тела и проксимального отдела желудка.

Тактика лечения больных резектабельными метастазами колоректального рака в печени с неблагоприятным прогнозом

Лазарев А.Ф.[1], Мамонтов К.Г.[1], Котельников А.Г.[2], Лазарев С.А.[1], Хайс С.Л.[1]
Место работы: Алтайский филиал ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН», г. Барнаул[1]; ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН», г. Москва[2]
Эл.почта: mamontovkg@mail.ru

Введение: Большинство больных метастазами колоректального рака в печени имеют множественные,

билобарные метастазы, размеры метастаза более 5 см, что сокращает возможности резекционной хирургии. Как правило, таким больным назначается длительная химиотерапия. После 4–6 месяцев лечения большинство больных переводят на менее интенсивную, так называемую «поддерживающую» терапию. Результаты такого лечения не могут считаться удовлетворительными, поскольку едва достижима 3-летняя выживаемость. Достоверно лучшие результаты общей выживаемости наблюдаются у пациентов, получавших послеоперационную химиотерапию, поэтому комбинированное лечение признаётся современным стандартом лечения. Больные с неблагоприятным прогнозом, составляют наиболее многочисленную группу, которые подвергаются исключительно системной химиотерапии, даже когда метастазы представляются изначально резектабельными. Неудовлетворительные результаты лечения больных резектабельными метастазами с неблагоприятным прогнозом требуют дополнительных клинических исследований, сравнивающих различные методы и виды лечения. Стратегия лечения операбельных пациентов с неблагоприятными факторами прогноза не разработана и является объектом изучения как с точки зрения выработки показаний к хирургическому лечению, так и с точки зрения определения роли периоперационной химиотерапии.

Цель исследования: Улучшение результатов лечения больных резектабельными метастазами колоректального рака в печени с неблагоприятным прогнозом.

Материалы и методы: Рассматривается 437 больных метастазами колоректального рака в печени с неблагоприятным прогнозом. Комбинированное лечение проведено 339 (78%) больным: адъювантная системная химиотерапия — 163 больных, периоперационная системная — 54, периоперационная регионарная — 122 больных. Хирургическое лечение проведено 66 (15%). Отдельно рассмотрена группа из 32 (7%) больных резектабельными метастазами, которым проводилась только системная химиотерапия. Все резекции печени в силу значительного поражения печени носили исключительно обширный характер.

Результаты: Стандартная правосторонняя или левосторонняя гемигепатэктомия выполнена 189 (47%) пациентам. Гемигепатэктомия с резекцией контрлатеральной доли печени 87 (21%) больным. Расширенная правосторонняя или расширенная левосторонняя гемигепатэктомия, включая перенесших расширенную гемигепатэктомию с резекцией оставшейся части печени — 21%. Объективный эффект достигнут у 11 (20%) пациентов в группе дооперационной системной химиотерапии, в группе регионарной химиотерапии без бевацизумаба — у 33 (44%), различия статистически достоверны (p=0,02). Добавление к лечению бевацизумаба в подгруппе регионарной химиотерапии увеличивает частоту эффекта до 64%, что статистически достоверно выше частоты эффекта в группе дооперационной системной химиотерапии (p=0,001). Наибольшая частота объективного эффекта отмечена при размерах метастазов менее 5 см в группе дооперационной регионарной химиотерапии с бевацизумабом — 73%, что достоверно превосходит эффективность дооперационной системной и регионарной химиотерапии без бевацизумаба. Летальность среди оперированных — 4%. Уровень осложнений — 56%. Послеоперационная летальность и осложнения в сравниваемых группах статистически не различались. Объём интраоперационной кровопотери в сравниваемых группах статистически достоверно не различался. Общая 5-летняя выживаемость после комбинированного лечения с адъювантной химиотерапией — 26 ± 4%, медиана — 32 мес, что достоверно превосходит показатели 5-летней выживаемости после хирургического лечения (17 ± 5%), медиана — 15 мес, лекарственного лечения (5-летняя выживаемость не достигнута, медиана — 14 мес), комбинированного лечения с периоперационной системной химиотерапией (13 ± 5%), медиана — 15 мес, статистически недостоверно превосходит 5-летнюю выживаемость после комбинированного лечения с периоперационной регионарной химиотерапией (20 ± 5%), медиана — 33 мес. При многофакторном анализе выявлено 4 независимых фактора, которые достоверно оказывают влияние на общую выживаемость: множественные метастазы (p=0,004), билобарное поражение печени (p=0,04), размер наибольшего метастаза более 5 см (p=0,001), наличие внепеченочных метастазов (p=0,03).

Общая 5-летняя выживаемость в группах комбинированного лечения с множественными метастазами в печени: 35 ± 4%, медиана — 29 месяцев, что статистически достоверно превосходит показатели 5-летней выживаемости больных после хирургического лечения (p = 0,0005) и системной химиотерапии операбельных больных (p = 0,00005).

Общая 5-летняя выживаемость с билобарным поражением печени в группах комбинированного лечения статистически достоверно превосходит показатели 5-летней выживаемости после хирургического лечения (p = 0,000001) и системной химиотерапии операбельных больных (p = 0,00008).

Показатели общей 5 — летней выживаемости в группах комбинированного лечения с наибольшим размером метастаза более 4 см: 19 ± 3%, медиана — 29 месяцев, достоверно превосходят показатели 5 — летней выживаемости при наибольшем размере метастаза более 4 см после хирургического лечения (p = 0,00008) и системной химиотерапии (p = 0,00014).

Показатели 5 — летней выживаемости в группах комбинированного лечения при наличии внепеченочных метастазов составили: 10 ± 5%, медиана — 29 месяца, что статистически достоверно не отличается от показателей 5 — летней выживаемости после хирургического лечения (p = 0,16).

Заключение: При резектабельных метастазах колоректального рака в печени с неблагоприятным прогнозом показано комбинированное лечение с адъювантной системной химиотерапией. При исходно нерезектабельных метастазах в печени в отсутствии внепечёночных проявлений заболевания лечение следует начинать с регионарной химио- и биотерапии. При исходно нерезектабельных метастазах с внепечёночными проявлениями заболевания лечение должно начинаться с системной химиотерапии.

Первый российский опыт проведения химиотерапии беременным больным раком молочной железы

Пароконная А.А.[1], Шмаков Р.Г.[2], Тюляндин С.А.[1], Нечушкин М.И.[1], Кравченко Д.Н.[1], Волочаева М.В.[2]

Место работы: [1]ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия
Эл.почта: ANAPAR1@yandex.ru

Введение: Рак молочной железы (РМЖ) занимает 2 место по частоте после рака шейки матки среди всех злокачественных новообразований, диагностированных во время беременности. Опыт зарубежных исследователей показывает возможность применения современных лечебных методик у беременных пациенток без прерывания беременности. Цель работы: изучить непосредственные и отдаленные результаты проведения полихимиотерапии (ПХТ) у беременных больных РМЖ.

Материалы и методы: С 2008 по 2014 гг в РОНЦ им. Н.Н. Блохина 20 беременным больным проведена ПХТ с использованием адриамицина как базового компонента (режим АС, FAC). Средний возраст больных составил 31,9 года (23–41). Химиотерапия проводилась не ранее II триместра беременности (с 12–14 недели). Последний курс проводился не менее чем за 2 недели до планируемого родоразрешения. Средний срок проведения ПХТ соответствовал 23,6 недели (14–34). Среднее количество проведенных курсов ПХТ в исследуемой группе- 3,2 (1–6).

Результаты и обсуждение: Максимальный срок наблюдения за пациентками и рожденными детьми составил 5 лет и 4 мес. Средний срок родоразрешения в группе — 35,5 недель (32–38). Ни в одном случае при проведении ПХТ на фоне существующей беременности не отмечено грубых врожденных аномалий у плода. Средний вес плода при рождении в группе составил 2643,2 гр (1496–3600). В одном случае у плода отмечен двухсторонний крипторхизм (паховая форма), у второго ребенка диагностирована фистула сердечной межжелудочковой перегородки, гипертонус и адгезия слезных каналов. Ближайшие послеродовые осложнения: желудочное кровотечение (1 случай), анемия (1 случай), а также респираторный дистресс-синдром и врожденная пневмония новорожденного (10 наблюдений) связаны с ранним сроком родоразрешения и недоношенностью плода. За период наблюдения 1 пациентка погибла от прогрессирования заболевания (метастазы в головной мозг); 2 пациентки живы с явлениями прогрессирования (метастазы в печень; легкие); у 1 выявлен локальный рецидив заболевания; у 1 диагностирован рак второй молочной железы (наличие генетической мутации гена p53).

Заключение: Полученные результаты российского исследования подтверждают, что проведение полихимиотерапии, начиная со II-го триместра беременности не приводит к грубым врожденным аномалиям плода и позволяет проводить лечение, адекватное стадии заболевания.

Критерии оценки эффективности и токсичности предоперационной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы (РМЖ)

Семиглазова Т.Ю., Клименко В.В., Криворотько П.В., Филатова Л.В., Новиков С.Н., Бусько Е.А., Чубенко В.А., Моисеенко Ф.В., Семиглазов В.В., Иванов В.Г., Дашян Г.А., Туркевич Е.А., Донских Р.В., Имянитов Е.Н., Семиглазов В.Ф.
Место работы: ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ», Санкт-Петербург

Цель работы: Оценкаответа опухоли и токсичности на предоперационную химиотерапию местно-распространенного РМЖ (cT1–2N2–3M0, cT3N1–3M0, cT4N0–3M0).

Материалы и методы: Протокол клинического испытания одобрен этическим комитетом ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и зарегистрирован в единой базе клинических исследований http://www.rosoncoweb.ru/clinical_study/register/.

Больныместно-распространенным РМЖ (n=120) проведен 501 цикл лекарственной терапии. По различным причинам 14 больных (11,7%) не завершили исследование, дальнейшему анализу подлежали только 106 больных. В соответствии с рандомизацией больные получали до 6 (в среднем 4,6) циклов химиотерапии по схеме ТАС (доцетаксел 75мг/м^2, доксорубицин 60мг/м^2, циклофосфамид 600мг/м^2) или по схеме ТС (доцетаксел 75мг/м^2, циклофосфамид 600 мг/м^2) 1 раз в 3 недели. Изучаемые группы были равноценны по основным клинико-патоморфологическим характеристикам. Больным местно-распространенным РМЖ с гиперэкспрессией HER2 одновременно с химиотерапией назначался трастузумаб.В случае отсутствия объективного ответа (полного или частичного регресса) на фоне химиотерапии по схеме ТС больные переводились в группу ТАС (cross-over). Детекция экспрессии генов TOP2α, TUBβIII и мутации 5382insC в гене BRCA1 проводилась методом ПЦР. По 5-ступенчатой классификации оценивалсяпатоморфологический ответ опухоли — pCR (при 5 степени опухолевые клетки отсутствовали в первичной опухоли и лимфатических узлах). Больным выполнялись: на этапе скрининга — КТ грудной и брюшной полости, остеосцинтиграфия; до начала и в процессе лечения, перед операцией –УЗИ молочных железс соноэластографией, маммография, маммосцинтиграфия с Технетрилом-99mTc, кардиологический мониторинг (включая фракцию выброса левого желудочка).

Результаты: В общей группе в ответ на таксан-содержащую химиотерапию при люминальном подтипе А частота pCRсоставила 7,3%, люминальном В — 16,7%, трижды негативном — 24%, HER2+ подтипе — 27,3% ($p<0,05$). Низкий уровень экспрессии TUBβIII (предиктивный фактор pCR на таксан-содержащую химиотерапию) выявлен у 23,8% больных против 12,5% и 15,4% больных местно-распространенным РМЖ со средней и высокой экспрессией маркера ($p<0,05$). Высокий и средний уровень экспрессии TOP2α (предсказывающего маркера чувствительности к антрациклинам) повышают в 2,6 и 2,8 раза частоту 4 и 5 степени патоморфологического ответа по сравнению с низким уровнем экспрессии TOP2α ($p<0,05$). Мутация BRCA1выявлена у 9% больных местно-распространенным РМЖ; среди нихобъективный ответна таксан-содержащие схемы зарегистрирован в 88,9% случаев, pCR — в 44,4% случаев. Целесообразность использования маммосцинтиграфии в мониторинге клинической эффективности неоадъювантной терапии подтверждается полученными данными: чувствительность метода равнялась 95,7%, специфичность — 73,1%, диагностическая точность — 80%, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов — 61,1% и 97,4% соответственно. Коэффициент корреляции результатов pCR с данными маммосцинтиграфии достиг 0,8. Выявлена достоверная взаимосвязь между низкими значениями коэффициента жесткости опухоли (4,99±0,74) до начала лечения и вероятностью pCR. Данные оценки предиктивного значения молекулярных маркеров (стандартных и экспериментальных) и методов получения изображе-

ния (маммосцинтиграфии и соноэластографии) в оценке эффективности таксан-содержащей химиотерапии общей группы больных соответствовали данным ответа опухоли в изучаемых группах (ТАС и ТС).

Анализ частоты объективных ответов опухоли на проведенное химиотерапевтическое лечение показал статистически достоверное преимущество схемы ТАС перед схемой ТС (частота объективных ответов равнялась 80% против 74,5%, $p<0,05$). Полный патоморфологический ответ (pT0 pN0) — суррогатный (предиктивный) маркер улучшения показателей выживаемости — наблюдался достоверно чаще в группе ТАС (с учетомcross-over ТСТАС) в сравнении с химиотерапией по схеме ТС ($p=0,04$). Оценка корреляции показателей выживаемости и pCR будет выполнена в следующем анализе.

В целом анализ токсического профиля двух изучаемых комбинаций не выявил значимых различий, за исключением более частых фебрильных нейтропенией в группе ТАС по сравнению с остальными группами ($p=0,016$). Кардиотоксичность (снижением фракции выброса левого желудочка более чем на 10% ниже нормы или на 20% ниже исходной перед началом лечения) в изучаемых группах отсутствовала.

Заключение: Дополнение к стандартной лучевой диагностике новых методов визуализации опухоли (сцинтиграфии с 99mTc-технетрилом и соноэластографии) позволяет максимально объективно оценить эффективность предоперационной химиотерапии РМЖ. Новые подходы, включающие оценку биологического подтипа опухоли и определение экспрессии молекулярных маркеров (экспрессииTUB βIII, TOP2α, мутации BRCA1) облегчают планирование персонализированного неоадъювантного лекарственного лечения больных местно-распространенным РМЖ.

Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой кожи

Новик А. В., Комаров Ю. И., Проценко С. А., Семенова А. И., Балдуева И. А., Дубинина Э. В., Пипиа Н. П., Ахаева З. Ю.
Место работы: ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России
Эл.почта: anovik@list.ru

Введение: Применение ипилимумаба для лечения больных диссеминированной меланомой кожи, впервые продемонстрировавшее увеличение выживаемости, явилось важным событием в иммунотерапии злокачественных опухолей. Мы представляем результаты лечения больных в рамках программы расширенного доступа к препарату (CA184-EAP).

Материалы и методы: В программу с сентября 2012 г. по август 2014 г. включено 65 больных диссеминированной меланомой, с признаками прогрессирования опухолевого процесса, получивших ранее от 1 до 6 линий лекарственной терапии. Средний возраст составил 51 год (21–76 лет). У 39 (60%) больных установлена IV стадия M1c, 25% пациентов имели метастатическое поражение головного мозга, 28% — метастазы в печени, 19% — метастазы в костях. Все больные получали ипилимумаб в дозе 3 мг/кг 1 раз в 3 недели, всего 4 введения. Эффективность терапии оценивалась по системе RECIST 1.1 после 12 недель лечения. В исследовании проводилось изучение иммунного статуса пациентов на фоне лечения ипилимумабом, результаты будут опубликованы позже.

Результаты: У 65 больных проведено 214 введения препарата (в среднем-3,3). 38 больных (58,5%) получили 4 введения препарата, 23 (35,4%) — 1–2 введения. У 15 больных (23%) нежелательных явлений не наблюдалось. Большинство пациентов имело хотя бы одно нежелательное явление (НЯ), связанное с лечением. 112 введений препарата (52,3%) прошли без нежелательных явлений. Большинство нежелательных явлений развивались после 2–4 введений препарата.

3 больных умерло от нежелательных явлений, возможно связанных с проводимой терапией: 1 — от почечной недостаточности, 1 — от тромбоэмболии легочной артерии, 1 — от отека головного мозга на фоне прогрессирования процесса.

НЯ 3–4 ст. наблюдались у 11 (16,9%) больных: сыпь 3 ст.– у 4 (6%), диарея 3 ст. у 2 (3%), слабость 3 ст. у 3 (4,6%), одышка 3 ст. у 1 (1,5%), повышение уровня АЛТ и АСТ 4 ст. у 1 (1,5%), гипокалийемия 3 ст. у 1 (1,5%) больных. Эффективность лечения оценена у 52 больных, полный регресс выявлен у 3 (6%; 95% ДИ 1–13%) больных, частичный — у 3 (6%; 95% ДИ 1–13%) больных, стабилизация процесса у 6 (11%; 95% ДИ 4–21%) пациентов. Средняя длительность наблюдения составила 186 дней. Медиана времени до прогрессирования (ВДП) — 89 (95% ДИ 74–103) дней. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 411 дней (95% ДИ — 318–503). ВДП в течение 6 месяцев составило 21,7%, 6-месячная ОВ — 70,9%. При сравнении полученных данных с результатами регистрационного исследования Hodi S. F. et al. (2010) существенных различий в эффективности и токсичности не выявлено, несмотря на большее число больных с поражением головного мозга.

ПОСТЕРЫ

Содержание

1. Сравнительное изучение фармакокинетики и безопасности воспроизведенного препарата бевацизумаба
Орлов С.В., Бурдаева О.Н., Нечаева М.Н., Печеный А.П., Копп М.В., Котив Б.Н., Строяковский Д.Л., Шевелева Л.П., Тюляндин С.А., Фролова М.А, Гладков О.А., Хоринко А.В., Прокопенко Т.И., Шаповалова Ю.С., Жевлакова И.А., Коваленко Н.В. 187

2. Первая линия химиотерапии доцетакселом метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (МКРРПЖ)
Королева И.А., Копп М.В., Липаева Е.М. 187

3. Молекулярно-генетические маркеры, как мишени таргетной терапии меланомы
Цыганова И.В., Мазуренко Н.Н. 187

4. Роль противоопухолевой терапии в комплексном лечении меланомы кожи
Францианц Е.М., Розенко Л.Я., Позднякова В.В., Кошелева Н.Г., Бандовкина В.А. 188

5. Опыт терапии метастатической увельной меланомы
Назарова В.В., Орлова К.В., Утяшев И. А., Демидов Л. В. 188

6. Модуляция аутофагии как новый подход к повышению химиочувствительности метастатической меланомы в экспериментальных условиях
Рябая О. О. 189

7. Химиолучевая терапия в лечении больных местнораспространенным раком прямой кишки – возможности и перспективы
Ерыгин Д.В., Бердов Б.А., Невольских А.А., Титова Л.Н., Смирнова С.Г., Рухадзе Г.О. 189

8. Экспрессионный анализ пяти микрорнк в колоректальном раке различных стадий
Поспехова Н. И., Шелыгин Ю.А., Шубин В.П., Ачкасов С.И, Цуканов А.С., Кашников В.Н., Фролов С..А., Кашина И.Ю., Сушков О.И. 191

9. Интраоперационная лучевая терапия фотонной радиохирургической системой при первичном и рецидивном раке прямой кишки: непосредственные и одногодичные результаты
Казанцева М.В., Потемин С.Н., Уваров И.Б., Василенко И.Н., Грицаев Е.И., Дудка А.С., Виниченко А.В., Мурашко Р.А., Каушанский В.Б., Ермаков Е.А. 191

10. Повышение эффективности конформной радиотерапии рака предстательной железы путем использования гипофракционирования дозы
Метелев В.В., Вершинский Д.В. 192

11. Первый опыт проведения стереотаксической радиотерапия больных раком поджелудочной железы
Медведев С.В., Ткачёв С.И., Знаткова Я.Р., Романов Д.С., Юрьева Т.В., Гутник Р.А., Яжгунович И.П., Бердник А.В., Быкова Ю.Б 192

12. Первый опыт стереотаксической радиохирургии у больных с метастатическим поражением легких
Ткачёв С.И., Медведев С.В., Герасимов Ю.А., Борисова Т.Н., Романов Д.С., Быкова Ю.Б., Булычкин П.В., Юрьева Т.В., Гутник Р.А., Яжгунович И.П., Бердник А.В. 193

13. Лекарственная терапия больных раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга
Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А., Москвина Е.А., Бекяшев А.Х., Карахан В.Б., Михина З.П., Медведев С.В. 193

14. Результаты сравнительного клинического исследования эффективности и безопасности биоаналога Ритуксимаба – Ацеллбия® - и препарата Мабтера® у больных в-клеточной неходжкинской лимфомой
Зарицкий А.Ю., Алексеев С.М., Капланов К.Д., Логинов А.Б., Косинова М.В., Милованов В.В. 194

15. Эффективность геля-пленки «элима» в сравнении со стандартным лечением кремом «Витамин Ф99» у больных с ладонно-подошвенным синдромом, развившимся на фоне противоопухолевой терапии: результаты пилотного многоцентрового исследования
Никитина Т.П., Базин И.С., Белоногов А.В., Колесников Г.П., Панина М.В., Борисов П.С., Курбатова К.А., Ионова Т.И. 196

16. Гипофибринолиз как основной фактор риска тромбоэмболических осложнение у онколгических пациентов
Петрова О.Ю., Суханов В.А, Бурлева Е.А. 197

17. Значение тюбингенских методов микроскопически контролируемой хирургии для россии и других стран СНГ
Белова И.А. 197

18. Маммосцинтиграфия как ранний маркер эффективности неоадъювантного лечения рака молочной железы
Брянцева Ж.В., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф., Новиков С.Н., Криворотько П.В., Семиглазова Т.Ю., Труфанова Е.С., Котова З.С. 197

19. Идентификация нового опухолевого супрессора почечноклеточной карциномы
Малаева Д., Ковалева О., Кжышковска Ю., Грачев А. 198

20. Оптимизация объема хирургического лечения у больных раком шейки матки
Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г., Ляпунов А.Ю. 199

21. Новые техники органосохраняющих операций на молочной железе. Применении «Лоскута без названия» (“No name flap”) у женщин, больных раком молочной железы
Иванов В.Г., Волох М.А. , Федосов С.И., Ермилова Е.В., Иванова О.А., Жильцова Е.К. 199

22. Оценка результатов применения эндовидеокомплекса при выполнении центральной шейной лимфодиссекции у больных с раком щитовидной железы в сравнении с традиционной хирургической методикой
Гащенко А.Д., Нефедов О.Н., Абоян П.И., Костюк Р.Е., Овсиенко П.Г. Забунян Г.А., ... 200

23. Современные аспекты лечения стенозов гортани и трахеи после функционально-щадящих операций
Кожанов Л.Г., Соколов В.В., Беков М.Т. 201

24. Возможности ультразвукового исследования в определении параметральной инвазии при раке шейки матки
Баринова Е.В., Чекалова М. А. 201

25. Данные количественной эластометрии фокусированным акустическим импульсом в диагностике новообразований печени
Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Лепэдату П.И., Вишленкова Е.А 202

26. Информативность ультразвуковой эластографии новообразований печени
Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Лепэдату П.И., Вишленкова Е.А 203

27. Диагностическая панель молекулярно-генетических маркёров для выявления наследственной предрасположенности к развитию рака молочной железы и рака яичников
Батенева Е.И., Трофимов Д.Ю. Любченко Л.Н 204

28. Клональная эволюция опухоли молочной железы в процессе неоадъювантной химиотерапии
Литвяков Н.В., Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Иваньковская П.В., Слонимская Е.М., Чердынцева Н.В. 205

29. Формирование групп риска рака молочной железы с учётом отличительных медико-генетических факторов у женщин Алтайского края
Петрова В.Д., Селезнёва И.А., Михеева Н.А., Соколова Е.А., Боярских У.А., Кострыкина Н.А, Филиппенко М.Л., Лазарев А.Ф. 206

30. Гетерогенность рака молочной железы I-стадии: биологическое и прогностическое значение
Колядина И.В., Поддубная И.В. , Франк Г.А., Комов Д.В., Карселадзе А.И., Ермилова В.Д., Вишневская Я.В. 207

31. Полиморфизмы тимидилатсинтетазы и гена тр 53 в качестве индивидуальных прогностических факторов у больных местно-распространенным раком желудка
Удилова А.А., Залетаев Д.В., Хоробрых Т.В., Немцова М.В. 208

32. Ингибиторы протеолиза в ликворе больных злокачественными глиомами после двух видов локальной интраоперационной химиотерапии
Козлова Л.С., Францианц Е.М., Атмачиди Д.П., Горбунова Т.А. 208

33. Полиморфизмы гена тр53 и аллельный дибалланс локуса 17р13.1 в качестве индивидуальных прогностических критериев при раке желудка
Удилова А.А., Немцова М.В. , Залетаев Д.В., Хоробрых Т.В. 209

34. МикроРНК в канцерогенезе опухолей гортани
Никитина Е.Г., Черемисина О.В., Уразова Л.Н. 210

35. Литий как фактор сопряжения нарушений минерального и углеводного гомеостаза при злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей
Ерлыкина Е.И., Обухова Л.М., Алясова А.В., Горшкова Т.Н., Французова В.П. 210

36. Особенности экспрессии маркеров эпителиально-мезенхимального перехода и метастатического потенциала случаев базальноподобного рака молочной железы
Засадкевич Ю.М., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. 211

37. Применение тестов на основе технологии пиросеквенирования в онкологии
Дрибноходова О.П., Миронов К.О., Дунаева Е.А., Шипулин Г.А. 211

38. Полиморфизм гена фактора некроза опухолей TNF влияет на выраженность депрессии среди операбельных больных РМЖ
Маливанова Т.Ф., Ткаченко Г.А., Родионова М.В., Мазуренко Н.Н., Воротников И.К. 212

39. Роль молекулярно-генетического исследования при раке молочной железы
Снигирева Г.П., Агаджанян А.В., Новицкая Н.Н., Новикова Е.И., Румянцева В.А., Телышева Е.Н., Хазинс .Е. Д. 213

40. Микроматричное исследование связи генного полиморфизма и изменение экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости в опухоли молочной железы при проведении неоадъювантной химиотерапии
Цыганов М.М., Литвяков Н.В., Дерюшева И.В., Слонимская Е.М., Чердынцева Н.В. 213

41. Определение ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов в генах FGFR2, LSP1, хромосомных локусах 2Q35, 5Q11, 8Q24, 16Q12 с развитием рака молочной железы в российской популяции
Батенева Е.И., Мещеряков А.А.,.Кадочникова В.В, Трофимов Д.Ю., Рагимов А.А., Любченко Л.Н. 214

42. К вопросу о чувствительности сывороточного опухолевого маркера HE4 для диагностики рака яичников
Кацюба М.С., Хасанов Р.Ш., Усманова Г.А., Ахметзянова А.Ф., Панов А.В., Кобзева И.Г. 215

43. Уровень эстрогенов и их метаболитов в инфицированной ткани яичников у женщин больных раком тела матки
Моисеенко Т.И., Францианц Е.М., Бандовкина В.А., Комарова Е.Ф., Вовкочина М.А. 215

44. Сравнительный анализ информативности методов морфологической верификации опухолей панкреатодуоденальной зоны
Алексейцев А.В., Мейлах Б.Л. 216

45. Жидкостная цитология в диагностике рака мочевого пузыря
Леонов М.Г., Шелякина Т.В., Тхагапсо А.А., Ершова Я.Х.-Б., Беляева С.А. 216

46. Зависимость степени злокачественности гастроинтестинальных стромальных опухолей от генетического профиля опухоли
Гагарин И.М., Баринов А.А., Швейкин А.В., Цепенщикова Е.О., Савелов Н.А., Гриневич В.Н., Демидова И.А. 217

47. Оценка степени гетерогенности уровня экспрессии генов ERCC1 И VEGF-A
у пациентов с немелкоклеточным раком легкого
Смирнов С.Ю., Бабенко А.С., Пашкевич А. М., Смолякова Р.М. 218

48. Клинико-морфологические особенности рака легкого при туберкулёзе
Александров Б.О., Аветисян А.О., Орлова Р.В. 218

49. Значение иммуноцитохимического метода при диагностике первичных
и метастатических опухолей в плевральной жидкости
Григорук О.Г., Дударенко С.В., Лазарев А.Ф. 219

50. Особенности патоморфоза при сонодинамической химиотерапии на этапах
лучевого лечения рака слизистой полости рта
*Розенко Л.Я, Непомнящая Е.М., Тодоров С.С., Гусарева М.А., Францианц Е.М. Комарова
Е.Ф , Крохмаль Ю.Н. , Донская А.К.* 220

Сравнительное изучение фармакокинетики и безопасности воспроизведенного препарата бевацизумаба

ОрловС.В.[1], Бурдаева О.Н.[2], Нечаева М.Н.[2], Печеный А.П.[3], Копп М.В. [4], Котив Б.Н.[5], Строяковский Д.Л.[6], Шевелева Л.П.[7], Тюляндин С.А.[8], Фролова М.А[8], Гладков О.А.[9], Хоринко А.В.[10], Прокопенко Т.И.[10], Шаповалова Ю.С.[11], Жевлакова И.А.[11], Коваленко Н.В[1,2].

Место работы: [1]ГОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова МЗ РФ, г. Санкт-Петербург; [2]ГУЗ «Архангельский областной клинический онкологический диспансер, г. Архангельск; [3]БУЗ ОО «Орловский онкологический диспансер»

Эл.почта: orloff-sv@mail.ru

Цель: Сравнить фармакокинетику (ФК) и безопасность препарата BCD-021 (бевацизумаба производства ЗАО «БИОКАД», Россия), представляющего собой воспроизведенный препарат (биоаналог) широко используемого в онкологической практике препарата Авастин® (Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд., Швейцария), с оригинальным препаратом.

Материал и методы: Исследование представляло собой многоцентровое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование в сравнении препаратом Авастин®. Пациенты получали лечение по следующей схеме: BCD-021 или Авастин® 15 мг/кг в/в капельно + паклитаксел 175 мг/м^2 в/в + карбоплатин для AUC 6 мг/мл×мин в/в, в день 1 3-недельного цикла.

Результаты: В исследование было включено 28 пациентов (19 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 42 до 74 лет с верифицированным диагнозом распространенного неплоскоклеточного НМРЛ (стадии IIIb/IV). Пациенты получили по 1 циклу терапии и продолжают в настоящее время лечение по той же схеме. В ходе анализа безопасности (проводился на протяжении 1-го цикла терапии, при этом учитывались серьезные нежелательные явления (СНЯ) на протяжении первых 2-х циклов) установлена эквивалентность профилей безопасности испытуемых препаратов. Среди нежелательных явлений (НЯ) наиболее часто встречались явления гематологической токсичности (нейтропения у 78,6% и 64,3% пациентов и лейкопения у 64,3% и 42,9% в группах BCD-021 и Авастина®, соответственно), реже — гипергликемия (у 28,6% и 14,3%), повышение активности АСТ (только в группе BCD-021 у 14,3%), АЛТ (только в группе BCD-021 у 21,4%), ЩФ (только в группе BCD-021 у 14,3%) и ЛДГ (у 14,3% и 7,1%, соответственно), артериальная гипертензия до 178/82 мм рт. ст, алопеция, периферическая невропатия, артралгии, слабость и прочие. Все явления были ожидаемыми, большинство имело легкую и умеренную степень тяжести. Среди СНЯ в группе BCD-021 был выявлен 1 случай пневмонии 3 ст. и легочного кровотечения с летальным исходом, в группе сравнения — 1 случай нейросенсорной тугоухости 4 ст. и легочного кровотечения с летальным исходом. Статистически значимых различий между группами не было выявлено ни по одному из НЯ.

Анализ ФК (проводился на протяжении 1-го цикла терапии) показал, что после однократного введения каждого из препаратов концентрации бевацизумаба в крови пациентов изменяются идентичным образом. Статистическое сравнение, проведенное в соответствии с международными рекомендациями по исследованию биоаналогов (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005), позволило установить, что 90% ДИ для отношения средних геометрических AUC0–504 испытуемых препаратов составляет 80,0–118,3%, что соответствует установленным пределам эквивалентности 80–125%. Прочие ФК показатели препаратов (Cmax, Tmax, T1/2) также не имели статистически значимых различий.

Заключение: Воспроизведенный препарат бевацизумаба (ЗАО «БИОКАД», Россия) по своему профилю безопасности и ФК свойствам эквивалентен оригинальному препарату Авастин®.

Первая линия химиотерапии доцетакселом метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ)

Королева И.А., Копп ММ.В., Липаева Е.М.

Место работы: Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара

Молекулярно-генетические маркеры, как мишени таргетной терапии меланомы

Цыганова И.В., Мазуренко Н.Н.

Место работы: ФГБУ «РОНЦ имН.Н.Блохина» РАМН

Эл.почта: ivtsyganova@mail.ru

Введение: Меланома отличается большой клинико-морфологической гетерогенностью и спектром молекулярно-генетических нарушений. В 70% меланомы кожи имеет место гиперактивация сигнального пути RAS-RAF-MEK-ERK, при этом могут быть активированы онкогены BRAF, NRAS, KIT. Основная роль в патогенезе увеальной меланомы принадлежит генам GNAQ и GNA11, кодирующим альфа-субъединицы G-белков, участвующих в сигналинге дифференцировки меланоцитов. В последние годы появилась возможность улучшить результаты лечения меланомы благодаря выявлению потенциальных онкогенов-мишеней таргетной терапии: проводится терапия меланомы кожи вемурофенибом и дабрафенибом при мутации V600E BRAF, иматинибом при мутациях 11 и 13 экзонов KIT. Получены первые данные о терапии меланомы с мутациями генов NRAS, GNAQ, GNA11 и нетипичными мутациями BRAF с помощью ингибиторов MEK.

Цель работы: Характеристика мутаций генов BRAF, NRAS, KIT, PDGFRA, KRAS, GNAQ, GNA11 в меланомах различной локализации и определение чувствительности к таргетным препаратам.

Задачи исследования: Определение частоты мутаций онкогенов в опухолевой ДНК меланомы кожи и глаза и сопоставление генетических данных с клинико-морфологическими особенностями заболевания.

Материалы и методы: Исследовано 110 меланом кожи (из них 7 акральных), 10 мукозальных и 30 меланом глаза (27 увеальных и 3 коньюктивальных). Мутации определяли в ДНК, которую выделяли с помощью макродиссекции срезов первичных опухолей или метастазов, в ПЦР с последующим секвенированием.

Результаты и обсуждение: Мутации BRAF выявлены в 59% меланомы кожи, в 29% акральных и 10% мукозальных. Помимо V600E обнаружены замены V600K, K601V

и I592M (впервые). Мутации NRAS (Q61R/K) выявлены в 12% меланомы кожи, в 29% акральных и 10% мукозальных. Средний возраст пациентов с мутацией BRAF (51,6 г.) ниже, чем с мутацией NRAS (64,6 г.). Мутации KIT выявлены в 1% меланомы кожи, 30% мукозальных меланом, но отсутствовали в акральных, что необычно. В беспигментных эпителиоидных акральной и мукозальной меланомах впервые обнаружена silent мутация V824V PDGFRA. Мутация G13D KRAS выявлена в меланоме кожи у пациентки с ПМЗО. В 27% меланомы кожи мутации указанных онкогенов отсутствовали. Мутации GNAQ (чаще Q209P) выявлены в 41% и мутации GNA11 (преимущественно Q209L) в 44% увеальных меланом; в одном случае (3,6%) выявлена мутация KIT. Мутации BRAF и NRAS отсутствовали в увеальных, но выявлены в двух меланомах коньюктивы.
Выводы: Анализ частоты и спектра мутаций онкогенов в ДНК меланомы кожи и глаза у российских больных показал молекулярную гетерогенность меланом, были выявлены новые мутации. Полученные результаты необходимы и используются для выбора тактики лечения различных вариантов меланомы.

Роль противоопухолевой терапии в комплексном лечении меланомы кожи

Франциянц Е.М., Розенко Л.Я., Позднякова В.В., Кошелева Н. Г., Бандовкина В. А.
Место работы: ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону
Эл.почта: super.gormon@yandex.ru

Цель: Улучшение результатов лечения меланомы кожи за счет использования дистанционной гамматерапии (ДГТ), неоадъювантных и/или адъювантных вариантов полихимиотерапии (ПХТ).
Методы: Обследованы 88 больных с верифицированной меланомой на коже туловища и конечностей. По виду лечения больные были распределены на 2 группы. Стадии IIа-б встречались в 83% и 78% случаях в 1 и 2 группе соответственно, а IIIа — 17% и 22% случаях соответственно. Эпителиоподобная, невоидная и беспигментная меланома кожи встречались у 60,2% 23,9 и 15,9%. Распределение меланомы кожи по формам роста, локализации и размерам сопоставимы.
1 группе (47 больных) проводилась операция и адъювантно иммунотерапия интерфероном (ИФ) по схеме. 2 группе (41 больных) проводилась неоадьювантная ПХТ, ДГТ на очаг и лимфоузлы в дозе 40 Гр, операция и адьювантно ПХТ + ИФ по схеме. Схема полихимиотерапии включала: дакарбазин 800 мг/м^2 (1 день); цисплатин 20 мг/м^2 и винбластин 1,6 мг/м^2. (1–5 дни).
В образцах ткани меланомы изучали степень патоморфоза, и проводили иммуногистохимические исследования, определяя экспрессию Ki-67, p53 и маркера меланомы HMB-45.
Результаты: В 1 группе локальные и регионарные рецидивы, висцеральные метастазы выявлены соответственно в 53,2; 19,1 и 14,9% случаях. При этом во 2 группе процент выявления локальных и регионарных рецидивов, висцеральных метастазов составил 21,9% ($p<0,05$); 7,3% ($p<0,1$) и 17,1% соответственно. Медиана выявления признаков генерализации в 1 группе была 8,7±2,3 месяцев, во 2–28±2,3 месяца ($p<0,05$)
Морфологически во 2 группе по сравнению с 1-й выявлены некробиотические и дистрофические процессы, очаги фиброза, снижение митотической активности, изменения, характерные для патоморфоза II–III степени. Обнаружено снижение экспрессии маркеров пролиферации Ki-67, индукции апоптоза p53 и маркера меланомы HMB-45 соответственно до 74,7%, 68,7% и 75,5% против экспрессии этих маркеров в ткани меланомы больных 1-й группы — 93,2%, 83,5% и 95,5%.
В ткани меланомы кожи достоверно увеличилось содержание МДА, хотя и оставалось в 3,2 раза ниже, чем в интактной коже. Возросла общая активность СОД при равном увеличении активности Mn-зависимого и Cu-Zn-зависимого изоферментов. При этом активность последнего достигла показателя в интактной ткани. Нормализовались активности каталазы и СПА, а также содержание витаминов Е и А.
Заключение: Несмотря на известную устойчивость меланомы кожи к цитостатикам и ДГТ включение в традиционную схему инициального химиолучевого лечения и адъювантной химиотерапии целесообразно и эффективно. Об этом свидетельствует уменьшение числа локорегионарных рецидивов, увеличение сроков до генерализации процесса, снижение экспрессии маркеров пролиферации и апоптоза, а также изменение свободнорадикальных процессов в сторону нормализации баланса системы.

Опыт терапии метастатической увельной меланомы

Назарова В.В., Орлова К.В., Утяшев И.А., Демидов Л.В.
Место работы: ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН
Эл.почта: jezerovel@gmail.com

Увеальная меланома — опухоль нейроэктодермального происхождения, развивающаяся из меланоцитов увеального тракта (хориоидеи, цилиарного тела, радужки). Заболеваемость увеальной меланомой в мире по данным различных авторов колеблется от 2,3 до 7 человек на 1 млн. населения. Увеальная меланома отличается от меланомы кожи и меланомы слизистых, как по клиническому течению, так и по молекулярно — генетическим свойствам. И если в лечении метастатической меланомы кожи достигнуты значительные успехи, созданы и зарегистрированы ингибиторы серин-треонин киназы BRAF и блокаторы иммунологического надзора: анти-CTLA-4 и анти-PD-1/PD-L1, то для увеальной меланомы активно проводят поиск новых мишеней направленной противоопухолевой терапии. Понимание механизмов внутриклеточной передачи сигнала в опухоли и современные достижения биотерапии позволят создать новые подходы в лечении метастатической увеальной меланомы. Однако до их внедрения в клиническую практику пройдёт ещё много лет. Опыт лечения таких пациентов в РОНЦ РАМН свидетельствует о том, что временной фактор является очень важным. До процесса метастазирования увеальной меланомы проходят годы, но течение метастатической болезни оказывается стремительным. Средняя продолжительность жизни пациентов с метастатической увеальной меланомой по данным различных исследований колеблется от 3,7 до 24 месяцев. До сих пор нет единых общепризнанных стандартов лечения метастатической увеальной меланомы и подбор терапии для каждого пациента основывается на опыте отдельных онкологов, а не редко только офтальмологов. Поэтому вопрос химиотерапии увеальной меланомы по прежнему остаётся актуальным.

Цель: Поиск наиболее оптимального режима терапии метастатической увеальной меланомы
Задачи: 1) Анализ ретроспективного материала (данные архива РОНЦ с 1991 г. по 2010 г.) 2) Оценить эффективность и токсичность методов лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой 3) На основании проведённого анализа выработать алгоритм лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой.
Материалы и методы: Проведён ретроспективный анализ пациентов с мУМ получивших лечение в ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1991 г. по 2010 г. Для проведения сравнительной оценки эффективности и токсичности выбраны ретроспективные группы из 33 пациентов. В работе проанализирована эффективность и токсичность пяти методов лечения: 1 группа (n=13) ПХТ (полихимиотерапия): дакарбазин 800 мг/м^2, цисплатин 20 мг/м^2, винбластин 2,0 мг/м^2 в/в, кап. С 1 по 4 день. 2 группа (n=6) ХТ+ИТ (химиотерапия+иммунотерапия) дакарбазин 1000 мг/м^2 в первый день, далее интерферон альфа 10 млн. МЕ ежедневно с 1 по 10 день. 3 группа (n=7) ХТ (химиотерапия): монотерапия мюстофораном в дозе 100 мг/м^2 1 раз в неделю, в течение 3 недель, с последующим перерывом в 4–5 недели; поддерживающая доза — 100 мг/м^2 1 раз в 3 недели 4 группа (n=7) локорегиональная терапия: химиоэмболизация и хирургическое удаление метастазов.
Результаты: В 1 группе ПХТ: медиана времени до прогрессирования (ВДП) составила 4 мес., медиана общей продолжительности жизни от момента начала лечения (ОВ) составила 12 мес. У 2 из 13 (15,3%) пациентов проведена редукция доз химиопрепаратов в связи с нейтропенией и лейкопенией 4 ст. (токсичность оценивалась по критериям NCI CTC v.3). Во 2 группе ХТ+ИТ: медиана ВДП составила 3 мес., медиана ОВ составила 12 мес. Ни у одного из пациентов не наблюдалось токсичности 3–4 степени на фоне лечения. В 3 группе ХТ: медиана ВДП составила 3 мес., медиана ОВ составила 8 мес. У всех 7 пациентов (100%) наблюдалась тромбоцитопения 4 ст. В 4 группе локорегиональных методов лечения: медиана ВДП составила 3 мес., медиана ОВ составила 8 мес. У всех пациентов после химиоэмболизацию возникала боль в животе разной степени выраженности, что требовало дополнительного ведения опиоидных анальгетиков.
Заключение: Учитывая отсутствие преимуществ полихимиотерапии перед монохимиотерапией или химиотерапии в комбинации с иммунотерапией, среди пациентов с метастатической увеальной меланомой, необходимо выбирать более щадящие режимы терапии. Раннее выявление метастазов увеальной меланомы позволит своевременно провести локорегиональное лечение и как следствие, улучшить прогноз для таких пациентов.

Модуляция аутофагии как новый подход к повышению химиочувствительности метастатической меланомы в экспериментальных условиях

Рябая О.О.
Место работы: ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» РАМН, г. Москва
Эл.почта: oxa2601@yandex.ru

Обоснование
Метастатическая меланома (ММ) характеризуется низкой чувствительностью к химио- и биотерапии вследствие ее высокой резистентности к апоптозу. Аутофагия — процесс внутрилизосомальной утилизации цитозольных белков, макромолекул, органелл и других белковых агрегатов. Модуляция аутофагии при химиотерапии рассматривается как новая перспективная мишень терапии меланомы: клинические испытания проводятся как с индукторами аутофагии (Рапамицин), так и с ее ингибиторами (Хлорокин). Фундаментальные основы их использования в клинике только разрабатываются.
Задачи: Оценить значимость модуляции аутофагии (блокирования или индукции) для изменения цитотоксичности некоторых химио- и биопрепаратов на клеточных линиях ММ с разным статусом гена B-RAF in vitro и in vivo.
Материалы и методы: В работе были использованы 11 клеточных линий ММ, полученных от пациентов. Цитотоксичность определяли МТТ-тестом, клеточную гибель — проточной цитофлуориметрией. Детекцию экспрессии мРНК Beclin1 проводили ПЦР с обратной транскрипцией, а его белка — вестерн-блотингом. Активацию аутофагии определяли иммуноцитохимически антителами к LC3B. Эксперименты in vivo проводили при подкожной перевивке меланомы B16 мышам линии BDF1. Паклитаксел и Рефнот (фактор некроза α) вводили внутрибрюшинно, Хлорокин (Плаквенил) и Рапамицин — перорально согласно инструкциям.
Результаты и обсуждение: Мутации в гене B-RAF определяют уровень аутофагии в клетках ММ in vitro: базальный уровень в клетках B-RAFV600 (mt) был выше, чем в B-RAFwt (wt). При этом у wt линий ММ при голодании уровень аутофагии повышался, а mt линий нет. B-RAFV600 линии были также резистентны к действию Паклитаксела, а ингибирование аутофагии Хлорокином увеличивала цитотоксичность на 40–50%. Хотя wt клетки ММ были более чувствительны к Паклитакселу, добавление ингибитора не влияло на гибель клеток. Напротив, индуктор Рапамицин снижал чувствительность mt клеток, но не влиял wt на ММ. Изучение механизмов феномена показало вовлечение апоптоза. На модели меланомы B16 (wt) in vivo комбинации Паклитаксела с Рапамицином или Плаквенилом были более эффективны, чем препараты в монорежиме. С другой стороны, Рефнот не влиял на аутофагию wt клеток in vitro, а комбинация Рефнот с Плаквенилом была не эффективна in vivo.
Выводы: Ингибирование аутофагии является перспективным подходом к комбинированной терапии ММ кожи как у пациентов с мутированным статусом гена B-RAF, так и с диким типом гена. Эффективные комбинации требуют дополнительного изучения.
Библиографические данные:
1. Рябая О. О., Цыганова И. В., Сидорова Т. А., и др. Влияние активирующих мутаций V600 гена B-RAF на способность клеток меланомы к аутофагии. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2013. № 3. С. 68–72.
2. Рябая О. О., Егорова А. В., Степанова Е. В. Роль аутофагии в механизмах гибели опухолевых клеток. Успехи современной биологии (в печати).

Химиолучевая терапия в лечении больных местнораспространенным раком прямой кишки — возможности и перспективы

Ерыгин Д.В., Бердов Б.А. , Невольских А.А. , Титова Л.Н. , Смирнова С.Г. , Рухадзе Г.О.
Место работы: ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, г. Обнинск, Россия
Эл.почта: erigind@mail.ru

Цель исследования: оценка значимости мультимодального похода в улучшении непосредственных и отдаленных результатов лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки.

Материалы и методы: в исследование включены 124 больных местнораспространенным раком прямой кишки в стадии T3–4N0–2M0–1. Основными критериям включения больных в исследование были размеры опухоли, ограничение её подвижности, признаки инвазии в соседние органы или вовлечение в процесс циркулярной границы резекции по данным СКТ или МРТ, а также множественное поражение лимфатических узлов. Лучевая терапия проводилась до операции, методикой классического фракционирования дозы в РОД 2 Гр до СОД 50 Гр. С целью экспериментального обоснования радиосенсибилизирующих свойств 5-ФУ и определения оптимального интервала между окончанием инфузии химиопрепарата и началом лучевой терапии у больных раком прямой кишки в биопсийном материале было изучено распределение клеток рака прямой кишки по фазам клеточного цикла. Исследование было проведено до и после постоянной 120-часовой инфузии 5-ФУ в дозе 500 мг/м^2, в различные временные сроки: сразу после окончания инфузии (9 больных), через 16 часов (8 больных) и через 24 часа (8 больных). С помощью проточной цитометрии определена доля S-фазных клеток до лечения (S-ФК). Наиболее выраженные цитокинетические изменения были выявлены у больных, у которых биопсия была взята через 24 часа после введения препарата. Средняя доля S-ФК (±SE) в исследованном материале до лечения составляла 15,8± 2,3%. В зависимости от величины показателя S-ФК больные были разделены на две группы — менее или более 14%. В первой группе (N=9) средняя доля S-ФК клеток составила 10,1±0,7% до и 19,6±2,6% после лекарственного лечения (p<0,05). Во второй группе (N=6) средняя доля S-ФК не претерпела статистически значимых изменений и составила 24,5±3,2% и 18,8±6,9% до и после химиотерапии (p=0,45).

Таким образом, по нашим данным наличие цитокинетических изменений в ходе лекарственного лечения зависит от количества S-ФК до его начала и наиболее выраженные изменения в клеточном цикле происходят через 24 часа после окончания инфузии 5-ФУ.

После экспериментально-клинических исследований в программе лечения больных МРРПК в качестве радиосенсибилизатора в первой группе (64 больных) мы использовали 5-ФУ в дозе 500 мг/м^2 в сутки, в виде длительной 120 часовой инфузии и лейковорин 20 мг/м^2 болюсно пять раз в неделю. Лучевую терапию начинали через 24 часа после окончания инфузии 5-ФУ. Во второй группе (60 больных) в качестве радиомодификатора использовался капецитабин (CAP) в дозе 825 мг/м^2 2 раза в день в дни проведения лучевой терапии. Оперативное лечение выполнялось в первой группе через 5–6 недель, а во второй группе через 7–8 недель после окончания химиолучевой терапии.

Результаты: в полном объеме ХЛТ была реализована у 97% больных. Среди токсических реакций превалировали гастро-энтерологические осложнения. Реакции 2 степени развились у 34 больных в первой группе (61%) и у 18 больных (32%) во второй группе. Осложнения 3 степени отмечены только у пяти больных (9%) в первой группе. Через 4–8 недель полный клинический ответ зафиксирован в группе с 5-ФУ у 2 больных (4%) и 11 (19%) с CAP, частичный ответ у 27 (48%) и 38 (67%), стабилизация у 27 (48%) и 8 (14%), соответственно. При увеличении интервала между ХЛТ и операцией более 6 недель выявлены более выраженные морфологические изменении в опухоли. Так, 3 степень патоморфоза в первой группе отмечена у больных 46% больных, в второй группе у 52% больных, 4 степень — в 4% и в 14% случаев соответственно. Удаление первичной опухоли стало возможным у 53 больных (83%) в первой и у 58 больных (97%) во второй группе. Частота сфинктеросохраняющих операций в группах составила 49% и 47%. Послеоперационные гнойно-воспалительные осложнения развились соответственно 18% и у 23% больных.

Средний период наблюдения за больными составил 30 месяцев. При анализе развития местных рецидивов и метастазов нами было оценено влияние позитивного латерального края резекции. В целом латеральный край резекции был оценен у 54 больных. Больные были условно разделены на группы: граница резекции от 0 до 1 мм — 19 больных, от 1,1 до 3,0 мм — 9 больных, и от 3,1 и больше — 26 больных. В результате: в первой когорте у 6 больных (32%) были выявлены рецидивы или метастазы, во второй когорте — у 1 больного (11%), в третьей подгруппе — у 6 больных (23%) выявлено прогрессирование заболевания. Общая безрецидивная выживаемость больных с R-0 резекцией 64,7±9,5%, при R-1 резекции 42,8±16,9% (p=0,05). Таким образом, позитивный латеральный край резекции оказывает непосредственное и отдаленное негативное влияние на течение заболевания.

Наличие полной морфологической регрессии опухоли после проведенного предоперационного лечения на сегодняшний день считается важным положительным прогностическим фактором у больных МРРПК. В нашем исследовании у 13 больных выявлена полная морфологическая регрессия первичной опухоли, из них у 1 больного выявлены метастазы в печень (радикально оперирован), все остальные больные живы без признаков возврата заболевания. Нами была проведена оценка влияния степени патоморфоза на выживаемость, так при I–II степени 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 41,6±12,0%, при III–IV степени — 66,8±7,5% (p=0,025).

Пятилетняя выживаемость больных с I–III стадией заболевания в первой группе составила 60,5±7,5%, во второй группе 86,6±5,8% (p>0,05).

Выводы:

1) При МРРПК с признаками внеорганного распространения опухоли, вовлечения циркулярной границы резекции и (или) с метастатическим поражением лимфатических узлов на первом этапе лечения показана химиолучевая терапия. Лучевая терапия должна проводится на современном оборудовании до СОД 50 Гр в течение 5 недель, в сочетании с химиотерапией (предпочтительно — с капецитабином в дозе 1650 мг/м^2 в сутки).

2) Применение капецитабина сопряжено с достоверно меньшей частотой токсических реакций (p<0,05) и большей (p<0,05) частотой развития патоморфоза IV ст. по сравнению с применением 5-фторурацила.

3) Оптимальным интервалом между химиолучевой терапией и операцией является 6–8 недель, что способствует увеличению частоты полных регрессий и увеличению резектабельности опухоли.

Экспрессионный анализ пяти микроРНК в колоректальном раке различных стадий

Поспехова Наталья Ивановна, Шелыгин Юрий Анатольевич, Шубин Виталий Павлович, Ачкасов Сергей Иванович, Цуканов Алексей Сергеевич, Кашников Владимир Николаевич, Фролов Сергей Алексеевич, Кашина Ирина Юрьевна, Сушков Олег Иванович

Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр колопроктологии» Министерства здравоохранения России, Москва
Эл.почта: npospekhova@mail.ru

Цель: Гетерогенность колоректального рака (КРР) делает принципиально важным молекулярно-генетическую характеристику опухолей. Одним из новых молекулярных биомаркёров опухолей являются микроРНК (microRNA, miR) — малые некодирующие РНК, которые регулируют экспрессию генов и могут функционировать как онкогены или супрессоры опухоли. В работе изучали экспрессию 5 микроРНК (miR-21, miR-155, miR-29a, miR-141 и miR-200c) в 45 образцах рака толстой кишки и её ассоциацию с клинико-патологическими параметрами.

Материалы и методы: Материалом для исследования служили образцы опухоли и нормальной слизистой оболочки толстой кишки (всего 90 образцов), полученных во время операции от 45 больных раком толстой кишки. Суммарную РНК выделяли из образцов ткани, немедленно после взятия помещенных в лизирующий раствор, с помощью набора «PureLink RNA Mini Kit» (Ambion, США) по протоколу производителя. Реакцию обратной транскрипции проводили, используя набор ImProm-II™ Reverse Transcriptase (Promega). Уровень экспрессии микроРНК измеряли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием наборов TaqMan MicroRNA assays (Applied Biosystems, США). Нормализацию полученных значений Ct для исследуемых микроРНК проводили по Ct мРНК RNU48. Изменение уровня экспрессии рассчитывали, используя метод ΔΔCt.

Результаты: Экспрессия изученных микроРНК в опухолях гетерогенна и пациент-специфична. Уровни экспрессии miR-21, miR-155 и miR-29a образуют 3 группы опухолей с повышенной, пониженной и неизмененной экспрессией микроРНК. Так, экспрессия miR-21 повышена у 22 образцах (49%), понижена в 8 (17,7%), не изменена в 15 (33,3%), miR-155 — повышена в 14 случаях (31%), понижена в 13 (29%), не изменена в 18 (40%), miR-29a — повышена в 16 образцах (35,6%), понижена в 11 (24,4%), не изменена в 18 (40%). Экспрессия miR-141 и miR-200c в большинстве опухолей координирована и снижена в 21 образце (46,7%). Гиперэкспрессия этих микроРНК отмечена в 9 образцах (20%).

Кластерный анализ позволяет выделить группу из 17 образцов (37,7%) с повышенной коэкспрессией по меньшей мере двух из трёх микроРНК (miR-21, miR-155, miR-29a). Сравнительный анализ клинико-патологических и экспрессионных данных показал, что в эту группу входит большинство случаев КРР с наличием отдалённых метастазов и/или канцероматоза (9 из 15; $\chi 2=0,03$). В 5 случаях метастатического КРР экспрессия кластера miR-21, miR-155, miR-29a в основном не изменена и только в 1 образце снижена. Повышение уровня miR-141/miR-200c ассоциировано с повышенной экспрессией кластера miR-21, miR-155, miR-29a.

Заключение: В работе продемонстрирована ассоциация повышенной коэкспрессии трёх онкогенных микроРНК (miR-21, miR-155, miR-29a) с наличием отдалённых метастазов и/или канцероматозного поражения при КРР. Характеристика опухолевой микроРНК (signature) на основе анализа экспрессионных данных может позволить классифицировать КРР по различным параметрам, выделять особенности рака толстой кишки, служить прогностическим фактором. В практической плоскости изучение экспрессионных параметров микроРНК важно для валидации этих биомолекул как потенциальных биомаркёров наиболее злокачественных и прогностически неблагопрятных форм колоректального рака, что может оказать влияние на выбор тактики лечения.

Интраоперационная лучевая терапия фотонной радиохирургической системой при первичном и рецидивном раке прямой кишки: непосредственные и одногодичные результаты

Казанцева М.В., Потемин С.Н., Уваров И.Б., Василенко И.Н., Грицаев Е.И., Дудка А.С., Виниченко А.В., Мурашко Р.А., Каушанский В.Б., Ермаков Е.А.

Место работы: ГБУЗ Клинический онкологический диспансер № 1, г. Краснодар, Россия
Эл.почта: uvarovivan@yandex.ru

Цель: Оценка непосредственных и 1-годичных отдаленных результатов лечения пациентов с первичным (ПРПК) и рецидивным раком прямой кишки (РРПК) с использованием интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) фотонной радиохирургической системой.

Материалы и методы: В группу вошли 45 пациентов: мужчин 27, женщин 18. Средний возраст 64,7 лет (мин. 33; макс. 82; медиана (мед.) — 67 лет). ИМТ от 19,5 до 44,3 (медиана 28,1). ПРПК II стадии — у 29; III стадии — у 11 пациентов. РРПК у 5 пациентов. Статус рецидивной опухоли по Wanebo: Tr 3–3, Tr 4–1, Tr 5–1. Хирургическое вмешательство выполнялось по онкологическим стандартам: при ПРПК передняя резекция прямой кишки (ПК) с тотальной мезоректумэктомией — (29), брюшно-промежностная экстирпация ПК (8), брюшно-анальная резекция ПК (3). При РРПК выполнялось удаление рецидивной опухоли внутрибрюшным или комбинированным (брюшно-промежностным, брюшно-анальным) доступом, в 3 случаях с резекцией соседних органов. ИОЛТ проводилось непосредственно после удаления опухоли. Использовалась фотонная радиохирургическая система Intrabeam®PRS. Время наблюдения составило в среднем 9,6 месяца (от 0,9 до 19,9 мес.; мед. 10 месяцев). Оценка кумулятивной выживаемости (общей и безрецидивной) проводилась методом Каплана-Майера.

Результаты: В 40 случаях использовался аппликатор диаметром 5,0 см, в 5 случаях– 4,5 см.

Доза на поверхности аппликатора составила в среднем 14,8 Гр (мин. 8,39; макс. 17; мед. 15 Гр), на глубине 1 см — 5,07 Гр. Время сеанса ИОЛТ составило в среднем 31,9 мин (от 15 до 36; мед. 34 мин). Течение послеоперационного периода не имело специфических особенностей и осложнений, связанных с облучением. Средняя длительность госпитализации составила 21,2 дня (от 11 до 33; мед. 22 дня), послеоперационного периода в стационаре — 17,7 дней (от 9 до 25; мед. 18 дней), что не превышало соответствующий показатель для аналогичных операций без ИОЛТ. У 2 пациентов отмечены инфекци-

онные осложнения со стороны послеоперационной раны брюшной стенки, в 1 случае — со стороны промежностной раны. Случаев несостоятельности колоректального анастомоза не было. Оценены 1-годичные результаты в целом по группе. Общая 1-годичная выживаемость составила — 90,1% (S.E.=6,3). Выживаемость без рецидива в зоне облучения (1-годичный показатель контроля поля облучения) — 95,0% (S.E.=4,9). Показатель локального контроля (выживаемость без рецидива в области малого таза, 1-годичный) — 89,8% (S.E.=7,1). Выживаемость без отдаленных метастазов составила 88,6% (S.E.=6,5). Отдаленных осложнений в виде фиброза мочеточника, гидронефроза, нейропатии нижних конечностей в исследованной группе не наблюдалось.

Заключение: Первый опыт позволяет говорить о том, что использования фотонной радиохирургической системы является безопасной технологией проведения ИОЛТ при ПРПК и РРПК, не приводящей к критическому увеличению длительности операции, не имеющей специфических осложнений. Этот метод может быть интегрирован в алгоритм мультимодального лечения РПК в условиях специализированного онкологического учреждения. Отдаленные онкологические результаты ИОЛТ системой Intrabeam требуют дальнейшего изучения.

Повышение эффективности конформной радиотерапии рака предстательной железы путем использования гипофракционирования дозы

Метелев В.В., Вершинский Д.В.
Место работы: ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий (РНЦРХТ)», Санкт-Петербург, Россия
Эл.почта: metelevvv@mail.ru

Цель: Радиобиологические исследования показали, что для поздно реагирующих опухолей, к которым относится рак предстательной железы (РПЖ), биологический эффект на единицу дозы возрастает более резко, чем для быстро растущих новообразований и быстро обновляющихся нормальных тканей. Учитывая небольшое значение коэффициента α/β ($\sim$ 1–2 Гр) для РПЖ, повышение разовой очаговой дозы (РОД) более 2 Гр за фракцию должно увеличить частоту и выраженность опухолевой регрессии. Целью настоящего исследования явилось изучение возможностей использования режима гипофракционирования дозы у больных локализованным РПЖ.

Материалы и методы: В ФГБУ РНЦРХТ проведена дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) 116 больным морфологически верифицированным локализованным РПЖ (Т 1–2N0M0). Из них 34 пациента получили конформное гипофракционное облучение, а 82 — конвенциальное облучение.

Конформная радиотерапия осуществлялась в РОД 3 Гр ежедневно в режиме четырехпольной «Box»-методики. На простату подводилась физическая суммарная очаговая доза 57–60 Гр (по переносимости), что изоэффективно 73–77 Гр традиционного фракционирования. С целью профилактики лучевых реакций и возможных постлучевых осложнений со стороны прямой кишки и мочевого пузыря, с первых дней начала ДЛТ использовалась разработанная нами схема медикаментозной поддержки, основой которой явилась местная профилактика в виде свечей и микроклизм.

Результаты: При использовании режима гипофракционирования дозы идентичные традиционному фракционированию результаты достигались более чем на три недели быстрее, что несомненно имеет серьезные экономические преимущества. Ожидаемые побочные эффекты были не выраженными, относительно редкими и не потребовали перерыва в лечении ни у одного больного группы конформного облучения. Отдаленные результаты показали, что прямая 5-летняя общая выживаемость в обеих группах была сравнима: 85,3% в группе конформного облучения и 82,9% в группе конвенциальной радиотерапии. Однако биохимический рецидив в группе гипофракционного конформного облучения возник лишь у 5,9% больных, в то время как в группе конвенциальной ДЛТ — у 13,4% пациентов.

Заключение: Результаты использования режима гипофракционирования дозы при конформной радиотерапии локализованного РПЖ показывают при значительно меньшей длительности курса ДЛТ идентичную эффективность лечения по сравнению с традиционным фракционированием. Эскалация дозы при конформном облучении позволяет снизить вероятность возможного биохимического рецидива при приемлемом профиле осложнений.

Первый опыт проведения стереотаксической радиотерапии больных раком поджелудочной железы

Медведев С.В., Ткачёв С.И., Знаткова Я.Р., Романов Д.С., Юрьева Т.В., Гутник Р.А., Яжгунович И.П., Бердник А.В., Быкова Ю.Б.
Место работы: ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва.
Эл.почта: oncoogrgmu@ya.ru

Рак поджелудочной железы остаётся одной из сложных проблем в клинической онкологии. Удельный вес резектабельных случаев оставляет от 5 до 15 пациентов. В тоже время рак поджелудочной железы является относительно резистентным к химиотерапии и лучевой терапии.

Целью данной работы является оценка эффективности и безопасности проведения стереотаксической радиохирургии рака поджелудочной железы у пациентов, которым было отказано в проведении альтернативных методов лечения.

Задача исследования: улучшить эффективность лечения и повысить качество жизни у пациентов, страдающих раком поджелудочной железы.

По данным различных авторов при различных методиках стереотаксической радиохирургии медиана выживаемости у больных раком поджелудочной варьирует от 5,7 до 11 месяцев. Локальный контроль достигает 57–81%. В радиологическом отделении ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с 2010 годастереоткасическаярадиохирургия с модуляцией интенсивности арками под контролем визуализации проведено у 14 больных раком поджелудочной железы, которым было отказано в других видах специализированной помощи, результаты лечения оценены у 8 пациентов. Все 14 пациентов перенесли запланированный курс лучевой терапии, РОД 7,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 37,5 Гр.

Результаты: из 8 оцененных пациентов 5 живы. Медиана наблюдения составила 8,5 месяцев (от 1 до 24 месяцев). Локальный контроль составил 75%. У двоих пациентов было отмечено прогрессирование опухоли. У одногопациента был зафиксирован полный эффект,

у троих– частичная регрессия, у двоих– стабилизация опухолевого процесса.
Во всех случаях выявлены ранние лучевые повреждения I–II степеней. Ни в одном из случаев не было зафиксировано ранних и поздних лучевых повреждений III–IV степеней.
Заключение: предложенная методика фракционированной стереотаксической радиохирургииобладает выраженной противоопухолевой активностью и низкой токсичностью и может быть рекомендована для применения у больных раком поджелудочной железы.

Первый опыт стереотаксической радиохирургии у больных с метастатическим поражением легких

Ткачёв С.И., Медведев С.В., Герасимов Ю.А., Борисова Т.Н., Романов Д.С., Быкова Ю.Б., Булычкин П.В., Юрьева Т.В., Гутник Р.А., Яжгунович И.П., Бердник А.В.
Место работы: Радиологическое отделение отдела радиационной онкологии (заведующий — профессор С.И. Ткачёв) ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва.
Эл.почта: oncoogrgmu@ya.ru
Метастатическое поражение легких является актуальной проблемой современной онкологии.
Целью данной работы является оценка эффективности и безопасности проведения стереотаксической радиохирургии метастатических очагов в легких у пациентов, которым было отказано в проведении альтернативных методов лечения.
Задача исследования: улучшить эффективность лечения и повысить качество жизни у пациентов с метастатическим поражением легких.
Материал и методы: с февраля 2012 года в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина с целью повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни диссеминированных больных была разработана и внедрена методика стереотаксической лучевой терапии при метастатическом поражении легких новообразованиями различных гистологических типов, которым проводилась стереотаксическая радиотерапия с РОД 7 Гр,5 раз в неделю, СОД 35 Гр.
Результаты: лечение было проведено 20 пациентам с 28 метастазами в легкихиз различных первичных опухолей. У одногобольного (5%) было зафиксированопрогрессирование метастаза, подвергнутого стереотаксической радиотерапии, у двух пациентов наблюдалась стабилизация очагов (10%), у двенадцати — частичная регрессия очагов (60%), а у пяти пациентов (25%) — полный эффект. В случае одного метастазаиз двадцати восьми (3,5%) был зафиксирован рецидив заболевания, в трех случаях (10,7%) отмечена стабилизация процесса, восемнадцать метастазов (64,3%) частично регрессировали и в отношении 6 очагов (21,5%) был зафиксирован полный эффект.Медиана наблюдения составила 10,8 месяцев (от 1 до 25,7 месяцев), локальный контроль составил 95%.Двое пациентов погибли из-за внелегочного прогрессирования (10%). Ни в одном из случаев не было зафиксировано ранних и поздних лучевых повреждений III–IV степеней.
Заключение: данный метод лечения обладает выраженной противоопухолевой активностью и низкой токсичностью и может быть рекомендован для применения у пациентов с метастатическим поражением легкого.

Лекарственная терапия больных раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга

Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А., Москвина Е.А., Бекяшев А.Х., Карахан В.Б., Михина З.П., Медведев С.В.
Место работы: ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН
Эл.почта: nas-david@yandex.ru
Метастазы в головном мозге выявляются у 10–20% больных раком молочной железы. У больных диссеминированным раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu риск метастазирования в головной мозг достигает 28–43%. Использование лучевой терапии позволяет увеличить среднюю продолжительность жизни больных РМЖ с 2–3 месяцев (больные, получающие симптоматическую терапию стероидами) до 4,2–6,0 месяцев. Прогностически значимыми факторами являются состояние больного (по шкале Карновского или шкале ECOG) и наличие экстракраниальных метастазов. Учитывая низкие результаты выживаемости, проводятся исследования по изучению различных химиопрепаратов и схем комбинированной химиотерапии у больных с метастазами РМЖ в головном мозге.В РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН изучалась эффективность различных схем химиотерапии у больных с метастазами рака молочной железы в головном мозге.
При применении схем с антрациклинами (CAF, AC) у 26 больных объективный эффект в мозге зарегистрирован у 16 (62%) пациенток (у 2 — полная регрессия, у 14 — частичная регрессия). Медиана выживаемости больных составила 12 месяцев. Большинство больных в группе с антрациклинами ранее не получали химиотерапию.
Изучалась эффективность химиолучевой терапии по схеме: темозоломид в сочетании с лучевой терапией при лечении метастатических опухолей головного мозга. Схема лечения: темозоломид — 75 мг/м^2 внутрь 1–14 дни + лучевая терапия на область головного мозга (РОД=3 Гр, СОД=30 Гр). В исследование было включено 17 больных РМЖ с метастазами в головном мозге. Объективный эффект в головном мозге достигнут у 13 больных (76,5%), включая 2 полные регрессии (11,8%). При этом следует отметить низкий контроль экстракраниальных проявлений опухолевого процесса (метастазов в других органах). Так, из 11 больных с метастазами в других органах, в 5 случаях отмечено прогрессирование болезни, а в 6 случаях кратковременные стабилизации (продолжительностью менее 6 месяцев). Поэтому при назначении химиотерапии, включающей темозоломид, необходимо учитывать чувствительность первичной опухоли к лечению.
В группе пациентов, получавших монотерапию (30 человек), капецитабин назначался в дозе 2000 мг/м^2/сутки внутрь с 1 по 14 дни, каждые 3 недели. Частичный эффект в головном мозге с контрастным усилением) зарегистрирован у 9 пациенток (30%), стабилизация — у 20 пациенток (66,6%), прогрессирование — у 1 пациентки (3,3%). Медиана времени до прогрессирования в головном мозге составила 15,3 месяца, а медиана времени до прогрессирования экстракраниально — 8,2 мес. Медиана выживаемости составила 15,1 месяца. Следует отметить, что большинство пациенток получали лучевую терапию на область головного мозга, после оценки эффективности капецитабина. Переносимость лечения удовлетворительная — гематологическая и негематологическая токсичность не превышала 1–2 ст.

В группе комбинированной терапии из 30 пациентов лечение проводилась по следующей схеме: облучение всего головного мозга +/- локальное облучение очагов. Суммарная очаговая доза на весь головной мозг составляла в среднем 37,5 Гр, на метастатические очаги — 15 Гр. Одновременно проводилась химиотерапия капецитабином по схеме 2000 мг/м^2/сут внутрь с 1 по 14 дни каждые 3 недели. При оценке эффективности полный эффект в головном мозге зарегистрирован у 4 пациенток (13%), частичный эффект — у 18 (60%), стабилизация — 7 (23%), прогрессирование — 1 (3%). Медиана времени до прогрессирования в головном мозге составила 15,3 месяца, а медиана времени до прогрессирования экстракраниально — 8,2 мес. Медиана выживаемости составила 22 месяца.

Проводилось исследование по изучению эффективности химиотерапии по схеме гемцитабин + цисплатин у больных раком молочной железы с метастазами в головном мозге. Схема лечения следующая: гемцитабин — 1000 мг/м^2 внутривенно в 1 и 8 дни + цисплатин — 50 мг/м^2 внутривенно в 1 и 8 дни. Курсы химиотерапии проводились каждые 3–4 недели. В исследование включено 30 больных раком молочной железы. Все больные ранее получали I–III линии химиотерапии. 24 пациентам из 30 ранее проводилась лучевая терапия на область головного мозга в связи с метастатическим поражением головного мозга. 14 пациентам ранее проводилось нейрохирургическое лечение (по клиническим показаниям) по поводу метастазов в головном мозге. В 4 случаях (13,3%) достигнута полная регрессия метастазов в головном мозге. В 2 случаях (7,7%) из 28 отмечена полная регрессия экстракраниальных проявлений заболевания. У 12 больных (40,0%) достигнута частичная регрессия метастазов в головном мозге и в 8 случаях (30,8%) — частичная регрессия экстракраниальных метастазов. В 12 случаях (40,0%) отмечена стабилизация опухолевого процесса в головном мозге и в 12 (46,1%) — стабилизация экстракраниальных метастазов. Медиана времени до прогрессирования в общей группе больных составила 8 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 10 мес. Одногодичная выживаемость больных составила 46,7%.

23 больным раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu и с метастатическим поражением головного мозга проводилась терапия по схеме капецитабин + лапатиниб. Все больные ранее, до выявления метастазов в головном мозге, получали таргетную терапию трастузумабом. 7 больным из 23 одновременно с лекарственной терапией (капецитабин + лапатиниб) проводилась лучевая терапия на область головного мозга. У 11 больных из 23 выявлялись метастазы в других органах, экстракраниально. В 2 случаях (8,7%) достигнута полная регрессия в головном мозге, в 9 случаях (39,1%) — частичная регрессия, в 10 случаях (43,5%) — стабилизация болезни. При оценке эффективности лечения метастазов в других органах (у 11 больных из 23) зарегистрировано 4 частичные регрессии (36,4%) и 6 стабилизаций (54,5%). Медиана времени до прогрессирования болезни составила 10 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 16 месяцев. Отдельно проведен анализ эффективности в группе из 16 больных, которым проводилась только лекарственная терапия (капецитабин + лапатиниб), без лучевой терапии на область головного мозга. Достигнуто 2 полных регрессии (12,5%), 6 частичных регрессий (37,5%) и 6 стабилизаций (37,5%) в головном мозге.

9 больным раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu и с метастатическим поражением головного мозга проводилась терапия по схеме капецитабин + трастузумаб. Все больные ранее уже получали трастузумаб, до прогрессирования болезни в виде метастазов в головном мозге. Четырем больным из девяти одновременно с лекарственной терапией (капецитабин + трастузумаб) проводилась лучевая терапия на область головного мозга. У 8 больных из 9 выявлялись метастазы в других органах, экстракраниально. В 2 случаях (22,2%) зарегистрирована полная регрессия метастазов в головном мозге, в 4 случаях (44,4%) — частичная регрессия, в 2 случаях (22,2%) — стабилизация. При оценке эффективности лечения метастазов в других органах (у 8 больных из 9) зарегистрировано 2 частичные регрессии (25%) и 6 стабилизаций (75%). Медиана времени до прогрессирования болезни составила 11 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 15,5 месяцев. Отдельно проведен анализ эффективности в группе из 5 больных, которым проводилась только лекарственная терапия (капецитабин + трастузумаб), без лучевой терапии на область головного мозга. Достигнуты 2 частичные регрессии и 2 стабилизации в головном мозге.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали высокую эффективность лекарственной терапии в лечении больных раком молочной железы с метастазами в головном мозге. В настоящее время продолжаются исследования по изучению новых противоопухолевых препаратов, а также их комбинированного применения в сочетании с лучевой терапией в лечении больных раком молочной железы с метастатическим поражением мозга. Необходимо проведение исследований эффективности различных схем лекарственной терапии в зависимости от биологических свойств первичной опухоли. Остается также актуальным вопрос о последовательности применения лекарственной терапии и лучевой терапии при метастатическом поражении головного мозга.

Результаты сравнительного клинического исследования эффективности и безопасности биоаналога ритуксимаба — Ацеллбия® — и препарата мМбтера® у больных в-клеточной неходжкинской лимфомой

Зарицкий А.Ю.[1], Алексеев С.М.[2], Капланов К.Д.[3], Логинов А.Б.[4], Косинова М.В.[5], Милованов В.В.[6]

Место работы:

Место работы: [1]Федеральное государственное учреждение «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, [2]Федеральное Государственное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, [3]Областной онкологический диспансер № 1, г. Волгоград, [4]Муниципальное учреждение «Центральная городская больница № 7», г. Екатеринбург, [5]Государственное учреждение здравоохранения «Кемеровская областная клиническая больница», г. Кемерово, [6]Государственное учреждение здравоохранения «Тамбовский областной онкологический диспансер», г. Тамбов

Эл.почта: chernayeva@biocad.ru

Цель: изучение фармакокинетики, фармакодинамики, эффективности, иммуногенности и безопасности монотерапии с использованием биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®, ЗАО «БИОКАД», Россия) или препарата Мабтера® у больных фолликулярной лимфомой и другими В-клеточными лимфомами низкой степени злокачественности.

Материалы и методы: Исследование проведено на базе аккредитованных исследовательских центров России, Украины и Индии. В исследование было включено 92 больных мужского и женского пола в возрасте старше 18 лет с подтвержденным диагнозом CD20-положительной фолликулярной лимфомы (ФЛ) II-IV стадии согласно классификации Ann Arbor или лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ), имеющие, минимум, один измеряемый очаг, статус по ECOG 0-2 балла, компенсированную гемопоэтическую функцию (гемоглобин ≥80 г/л, лейкоциты ≥3х109/л, но менее 25х109/л, абсолютное число нейтрофилов ≥1,5х109/л, уровень тромбоцитов ≥100х109/л) и др. при условии подписания информированного согласия на участие в исследовании. После прохождения скринингового обследования больные централизованно рандомизировались в одну из групп исследования в соотношении 1:1. Пациенты основной группы получали препарат Ацеллбия® в дозе 375 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии, проводимой в день 1, 8, 15 и 22, пациенты группы сравнения получали препарат Мабтера® по аналогичной схеме. Перед проведением любой по счету инфузии осуществлялась стандартная премедикация с использованием стероидов, НПВС и антигистаминных препаратов. На протяжении всего времени участия больного в исследовании использование иных лекарственных средств и немедикаментозных методов для лечения лимфомы было запрещено. Оценка ответа производилась по уровню общей эффективности, полной ремиссии, неподтвержденной полной ремиссии, частичной ремиссии, стабилизации и прогрессирования согласно современным критериям для злокачественных лимфом (Cheson B., et al. 2007) через 1 месяц после окончания исследуемой терапии. На протяжении исследования оценивалась динамика уровня CD19- и CD20-положительных клеток, сывороточная концентрация ритуксимаба в различные сроки после инфузии, а также производился тщательный контроль безопасности по числу различных нежелательных явлений (НЯ), включая случаи нарушения витальных функций и лабораторных отклонений (тяжесть НЯ оценивалась согласно современной международной классификации CTCAE, версия 4.03).

Результаты: в исследование включено 72 пациента с ФЛ (35 пациентов в основную группу, 37 пациентов в группу сравнения) и 20 пациентов с ЛМЗ (11 пациентов в основную группу и 9 пациентов в группу сравнения). Общая эффективность, оцененная на 50±5 день от начала лечения, составила 39,5% в группе Ацеллбии® и 36,57% в группе Мабтеры® (p=0,8250). Нижняя граница 95% ДИ для разницы в пропорции общей эффективности в основной группе и группе сравнения составила -17,81%, что превосходит предустановленную границу не меньшей эффективности (марджин) -20% и подтверждает отсутствие различий по основной конечной точке для оценки эффективности. Полная ремиссия была зарегистрирована у 5 больных основной группы и ни у одного больного группы сравнения (различие не достоверно), неподтвержденная полная ремиссия – в 2,32% и 2,42% случаев соответственно (p=1,00), частичная ремиссия – в 25,58% и 34,14% случаев соответственно (p=0,4763), стабилизация – в 51,16% и 48,78% случаев соответственно (p=1,00), прогрессирование – в 9,30% и 14,60% случаев соответственно (p=0,5151). Деплеция CD19- и CD20-положительных клеток наблюдалась в течение первой недели после проведения первой инфузии без тенденции к восстановлению на всех сроках исследования, при этом ее глубина, скорость наступления и сроки сохранения достоверно не различались при сравнении между группами. 90% ДИ для соотношения средних геометрических значений AUC0-t препарата Ацеллбия® и препарата Мабтера® находился в стандартном коридоре биоэквивалентности от 80 до 125% и составил 80,1-118,2% после первого введения и 81,2-124,8% после четвертого введения, что служит убедительным доказательством отсутствия значимых различий в фармакокинетике изучаемых препаратов. На протяжении исследования частота нежелательных явлений, в том числе тяжелых (3-4 степени при оценке по CTCAE), связанных с применением исследуемого препарата или препарата сравнения регистрировались с одинаковой частотой без значимых статистических различий. Наиболее частыми нежелательными явлениями в обеих группах были различные лабораторные отклонения, включая анемию, нейтропению, тромбоцитопению, гипергликемию и др. Инфузионные реакции имели преимущественно не тяжелый характер и регистрировались редко (не более 10% в обеих группах без достоверных различий). За весь период исследования было зарегистрировано в общей сложности 2 серьезных нежелательных явления (СНЯ), оба в группе препарата Мабтера® (4,35%). Одно СНЯ представляло собой случай летального исхода (на амбулаторном этапе), другое – госпитализацию по поводу острого тромбофлебита нижней конечности, развившегося в период терапии. Связь с терапией в обоих случаях расценивалась исследователями как сомнительная. Исследование иммуногенности не выявило случаев возникновения нейтрализующих антител к препарату Ацеллбия®. Появление связывающих антител к ритуксимабу, зарегистрированное у двоих больных в группе сравнения на 14 сутки от начала монотерапии Мабтерой®, с большой степенью вероятности являлось случайным наблюдением, поскольку оно не сохранялось в дальнейшем (не зарегистрировано нарастания титра на 50±5 день). Использование препарата Ацеллбии® не сопровождалось развитием иммунного ответа ни у одного из пациентов.

Заключение: препарат Ацеллбия® является не менее эффективным лекарственным средством для лечения В-клеточных лимфом по сравнению с препаратом Мабтера®, характеризуется хорошей переносимостью и профилем безопасности, не отличающимся от оригинального лекарственного средства.

Эффективность геля-пленки «Элима» в сравнении со стандартным лечением кремом «Витамин Ф99» у больных с ладонно-подошвенным синдромом, развившимся на фоне противоопухолевой терапии: результаты пилотного многоцентрового исследования

Никитина Т.П.[1,2], Базин И.С.[3], Белоногов А.В.[4], Колесников Г.П.[4], Панина М.В.[5], Борисов П.С.[6], Курбатова К.А.[1], Ионова Т.И.[1,2]

Место работы: [1]Межнациональный центр исследования качества жизни, СПб; [2]НМХЦ им. Н.И. Пирогова, Москва; [3]РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва; [4]Московская городская онкологическая больница № 62, Москва; [5]ГНЦ колопроктологии, Москва; [6]ГКОД, СПб

Эл.почта: qlife@rambler.ru, tation16@gmail.com

Обоснование и цель исследования: Ладонно-подошвенный синдром (ЛПС) одно из наиболее частых проявлений кожной токсичности противоопухолевой терапии. ЛПС ведет к резкому снижению качества жизни пациентов, заставляет врачей редуцировать дозы цитостатиков, а иногда прерывать терапию, что в конечном итоге негативно отражается на результатах лечения. Для предупреждения последствий, вызываемых ЛПС, и поддержания качества жизни больных целесообразно проведение его профилактики, а у больных с первыми признаками данного осложнения — его лечение. В настоящее время не разработаны единые стандарты по профилактике и лечению ЛПС. Гель-пленка «Элима» на сегодняшний день является единственным зарегистрированным препаратом для устранения симптомов ЛПС. Эффективность препарата подтверждена клиническими данными. Целью настоящего исследования являлась оценка динамики степени выраженности ЛПС и симптомов, связанных с ним, у больных с солидными опухолями на фоне противоопухолевой терапии с применением геля-пленки «Элима» в сравнении с кремом «Витамин Ф99».

Материалы и методы: В многоцентровое наблюдательное исследование с апреля 2013 по апрель 2014 г. было включено 59 пациентов с солидными опухолями различной локализации и стадий, у которых на фоне противоопухолевой терапии развился ЛПС I–III степени тяжести по классификации ВОЗ (табл. 1). Средний возраст больных — 62,4±10 г., соотношение мужчин и женщин — 21/38. 37 пациентов получали капецитабин, из них у 18 больных препарат использовался в комбинации с циклофосфамидом, оксалиплатином, бевацизумабом, лапатинибом или трастузумабом, у остальных — в монотерапии. Два пациента с колоректальным раком получали полихимиотерапию по схеме FOLFOX. У 20 пациентов с метастатическим раком почки ЛПС развился на фоне таргетной терапии (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб).

Для лечения ЛПС у 30 больных (основная группа) применяли гель-пленку «Элима»; у 29 больных — полужирный крем «Витамин Ф99» (контрольная группа). Средства наносились ежедневно в эквивалентных количествах на поверхность ладоней и стоп не менее двух раз в день. Врачи оценивали динамику степени тяжести ЛПС по классификации ВОЗ. Все пациенты заполняли опросник полноформатной оценки симптомов, связанных с ЛПС — CSP-HFS до и каждые последующие 3–4 недели после начала применения препаратов в течение 2,5–3-х месяцев. Опросник CSP-HFS позволял оценить выраженность 14 симптомов, связанных с ЛПС, и определить индекс их выраженности. Основная и контрольная группа не различались по полу, возрасту пациентов и степени тяжести ЛПС. Статистический анализ выполняли с применением парного критерия Стьюдента, а также группы методов «общие линейные модели» с учетом степени тяжести ЛПС и исходной выраженности симптомов, связанных с ЛПС.

Результаты: Положительная динамика ЛПС была больше выражена в основной группе больных, по сравнению с контрольной группой. Степень тяжести ЛПС уменьшилась у 77% больных на фоне применения «Элимы» против 26% больных при использовании крема «Витамин Ф99» ($p<0,001$). У 7% пациентов контрольной группы увеличилась степень тяжести ЛПС, при применении геля-пленки «Элима» таких случаев не зарегистрировано. В основной группе выраженность всех симптомов, связанных с ЛПС, клинически значимо уменьшилась (ES=0,25–0,97). В контрольной группе значимое снижение выраженности симптомов, связанных с ЛПС, отмечено только для 9 из 14 симптомов и в меньшей степени, чем в основной группе (ES=0,2–0,73); выраженность кожного зуда увеличилась ($p<0,01$). Уменьшение индекса выраженности симптомов ЛПС отмечено в большей степени в основной группе по сравнению с контрольной группой (Δ22,5 против Δ13,9, ES=0,38).

Заключение: Гель-пленка «Элима» является эффективным средством лечения ЛПС у онкологических больных, получающих противоопухолевую терапию, как по данным врачей, так и на основании оценок, данных пациентами. Использование геля-пленки «Элима» более эффективно, чем применение полужирного крема «Витамин Ф99». Применение оценок, данных пациента-

Таблица 1. **Характеристика пациентов**

	Гель-пленка «Элима» (основная группа)	Крем «Витамин Ф99» (контрольная группа)
Количество пациентов, n	30	29
Средний возраст, лет (ст. откл)	63,3 (9,4)	61,4 (10,6)
Пол, м/ж	11/19	10/9
Степень тяжести ЛПС по классификации ВОЗ		
1	(3,3%)	2 (6,9%)
2	10 (33,4%)	12 (41,4%)
3	19 (63,3%)	15 (51,7%)
Терапия:		
капецитабин в монорежиме	10 (33,3%)	9 (31%)
капецитабин в комбинации с другими препаратами	8 (26,7%)	10 (34,5%)
FOLFOX	2 (6,7%)	0
сорафениб, сунитиниб, азопаниб	10 (33,3%)	10 (34,5%)

ми, позволяет улучшить контроль кожной токсичности у онкологических больных на фоне противоопухолевой терапии.

Гипофибринолиз как основной фактор риска тромбоэмболических осложнение у онколгических пациентов

Петрова О.Ю., Суханов В.А, Бурлева Е.А.
Место работы: ГБУЗ СО «СООД»
Эл.почта: olgapetrova@mail.ru

Введение: Частота венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у онкологических пациентов (ОП) увеличивается на 10% во время химиотерапии (ХТ). Сочетание системной гиперкоагуляции крови и гипофибринолиза являются наиболее опасными рисками ВТЭО.
Целью данного исследования было оценить параметры тромбоэластографии (ТЭГ) (гиперкоагуляция и гипофибринолиз) для оценки антитромботического эффекта низкомолекулярного гепарина (НМГ).
Методы: Мы изучали 78 ОП (женщины — 47, средний возраст — 56 лет) с высоким риском ВТЭО по шкале Khorana до ХТ (≥3 балла). Исследования крови делали до и через 3–4 часа после инъекции НМГ (дальтепарин натрий 5000 МЕ в сутки). Изучали следующие ТЭГ параметры (TEG 5000, США): R — время начала реакции (наша модификация, патент РФ № 2015515, норма=660–970 с), фибринолиз (наша модификация, патент РФ № 2358657, норма=60–120%). Чтобы оценить комплексно взаимодействие этих двух параметров, мы решили ввести бальную оценку. Мы присвоили: 1 балл когда параметр R был менее 500 сек и 1 балл при фибринолизе менее 40%. В случае укорочения этих показателей ниже означенных значений начинали терапию НМГ.
Результаты: До назначения НМГ в 38% ОП имели умеренную/выраженную гиперкоагуляцию крови (средний балл=0,5), и в 80% — умеренное/выраженное угнетение фибринолиза (средний балл = 0,95): общий балл (ОБ) составил 1,45. Следовательно, угнетение фибринолиза является ведущим фактором риска ВТЭО у ОП. На пике действия НМГ ОБ снизился на 64% ($p < 0,01$). У 10% больных с ОБ = 1,0 мы увеличили дозу НМГ до 5000 МЕ х 2 раза в день. В результате, контроль параметров ТЭГ показал сокращение ОБ на 14% от первоначального. Таким образом, дополнительная медикаментозная коррекция системы гемостаза и фибринолиза снижает ОБ на 78% от первоначального.
Выводы: Гипофибринолиз является одним из основных рисков ВТЭО. Комбинированная оценка гиперкоагуляции крови и гипофибринолиза позволит лучше оценить риск развития ВТЭО у ОП. Предлагаемые параметры ТЭГ являются наиболее подходящими для оценки антитромботического эффекта НМГ.

Значение Тюбингенских методов микроскопически контролируемой хирургии для России и других стран СНГ

Белова И.А.
Место работы: Lehrstuhls für allgemeine Betriebswirtschaftslehre und Gesundheitsmanagement der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, BRD,
Эл.почта: Belova-Irina@mail.ru

Цель: Злокачественные новообразования кожи (ЗНК) являются самыми распространёнными онкологическими заболеваниями в мире [1]. Немеланоцитарные раки кожи (NMSC), составляющие 80–90% всех ЗНК [2], чаще всего (от 62% [2] до 80–90% случаев [3, 4]) возникают в области головы и шеи и часто приводят к значительным косметическим изъянам, а значит, к снижению качества жизни пациентов и высоким нематериальным расходам, вызываемых заболеваниями [5]. Снижение количества заболеваний, в том числе рецидивных случаев, является важной задачей здравоохранения.
Целью исследования являлось определение методов лечения базальноклеточного (BCC) и плоскоклеточного (SCC) раков кожи, вместе составляющих около 99% всех NMSC [6], которые характеризовались бы наименьшей рецидивностью.
Методы: Опираясь на результаты германских и российских исследований проведено сравнение показателей рецидивности при различных методах лечения NMSC.
Результаты: Самую низкую рецидивность показывает сберегающая здоровую ткань микроскопически контролируемая хирургия (МКС) с топографически определённым беспробельным гистопатологическим контролем краёв среза, разработанная в дерматологической клинике университета г. Тюбинген [5]. По опыту лечения почти 20.000 пациентов показатели рецидивности составляют здесь спустя 10 лет после удаления опухоли при первичном BCC 0,5%, при очень обширном рецидивном BCC 5,3%. При первичном SCC с толщиной опухоли до 5 мм они составили спустя 7 лет после лечения 0,7%, при первичном SCC с толщиной опухоли более 5 мм 15% [7]. В России, где МКС неизвестна, показатели рецидивности при BCC составляют до 50% [5].
Внедрение Тюбингенских методов МКС в России позволило бы снизить количество больных со ЗНК макс. на 33.000 человек в год [5].
Если бы МКС с беспробельным контролем краёв среза сразу же после её разработки в Германии в 1982 г. [8] стала бы известна также и в России, то за прошедшее время — с учётом того, что опухолевые побеги при рецидивах наблюдаются значительно чаще, чем при первичном раке кожи [9] — в России заболело бы NMSC приблизительно на 1,5 млн. человек меньше [5].
Заключение: Тюбингенские методы МКС чрезвычайно важны для снижения количества пациентов с раком кожи. Должны быть предприняты меры для их скорейшего распространения в России и других странах СНГ, где действуют схожие с российскими медицинские стандарты.

Маммосцинтиграфия как ранний маркер эффективности неоадъювантного лечения рака молочной железы

Брянцева Ж.В., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф., Новиков С.Н., Криворотько П.В., Семиглазова Т.Ю., Труфанова Е.С., Котова З.С..
Место работы: ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург.
Эл.почта: zhanna-dr@mail.ru

Проведение маммосцинтиграфии у больных раком молочной железы (РМЖ) в целях изучения эффективности выполняемого противоопухолевого лечения является одной из наиболее интересных проблем. Сцинтиграфия молочной железы с туморотропным радиофармпрепара-

том (РФП) может рассматриваться как метод контроля за эффективностью проводимой неоадъювантной полихимиотерапии (НАПХТ).

Цель исследования: Оценить возможность использования сцинтиграфии молочных желез с 99mTc- технетрилом для ранней (после 2–3 циклов НАПХТ) оценки эффективности неоадъювантной полихимиотерапии у больных с местно-распространенным раком молочной железы.

Материалы и методы: У 126 первичных больных местно-распространенным РМЖ стадии cT1–4N0–3M0 выполнена маммосцинтиграфия с туморотропным РФП до начала НАПХТ, после 2–3 курсов НАПХТ и/или перед хирургическим лечение (после 4–6 курсов НАПХТ). Пациенты разделены на группы: 1 группе выполнена маммосцинтиграфия до начала НАПХТ и после 2–3 курсов НАПХТ — 75 пациентов; 2 группе выполнена маммосцинтиграфия до начала НАПХТ и перед хирургическим лечение (после 4–6 курсов НАПХТ) — 62 пациента. Во всех группах была определена чувствительность, специфичность и общая точность маммосцинтиграфии.

Результаты: При сопоставлении данных маммосцинтиграфии и патоморфологического исследования удаленной опухоли в 1 группе пациентов доля истинно отрицательных результатов –52 случая, ложноположительных результатов — 7 случаев, ложноотрицательных результатов — 4 случая, а истинно положительных — 12 случаев, из чего следует чувствительность, специфичность и общая точность метода в предсказании патоморфологического ответа на проводимую НАПХТ составили: 75%, 88,1%, 85,3%.

При обсчете данных во 2 группе пациентов доля истинно отрицательных результатов — 35 случаев, ложноположительных результатов — 14 случаев, ложноотрицательных результатов — 2 случая, а истинно положительных — 11 случаев, из чего следует чувствительность, специфичность и общая точность метода в предсказании патоморфологического ответа на проводимую НАПХТ составили: 84,6%, 71,4%, 74,1%.

Выводы: Из представленных результатов можно сделать вывод, что при выполнении маммосцинтиграфии после 2–3 курсов НАПХТ чувствительность, специфичность и общая точность метода сопоставимы с результатами, получаемыми при выполнении исследования после 4–6 курсов НАПХТ, что говорит о возможности более ранней оценки эффективности проводимого лечения.

Идентификация нового опухолевого супрессора почечноклеточной карциномы

Малаева Д.[1], Ковалева О.[1], Кжышковска Ю.[2], Грачев А.[1].
Место работы: [1]г. Москва, ФГБУ «РОНЦ им Н. Н. Блохина» РАМН; [2]г. Томск, Лаборатория трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Томский Государственный университет
Эл.почта: ovkovaleva@gmail.com

Рак почки, по праву, считается одной из основных проблем современной онкоурологии и занимает 10 место по уровню заболеваемости среди злокачественных новообразований. В связи с этим поиск и валидация новых маркеров, а в особенности новых специфических мишеней для лечения онкопатологий почки представляются чрезвычайно актуальными.

Цель: Целью данной работы является идентификация и исследование функций нового белка CLTAP, доказательство его роли в инициации и развитии опухолей почки, а также анализ его диагностического и терапевтического потенциала. Полученные результаты позволят лучше понять патогенез рака почки и позволят вывести диагностику и терапию этого социально-значимого онкологического заболевания на новый уровень.

Материалы и методы: Образцы тканей почечноклеточной карциномы, а также соответствующих морфологически нормальных тканей, были получены от пациентов, оперированных в 2005–2008 гг. по поводу рака почки в НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им Н. Н. Блохина» РАМН. Весь материал проходил гистологическую верификацию в отделе патологической анатомии опухолей человека НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им Н. Н. Блохина» РАМН и охарактеризован в соответствии с TNM-классификацией. В анализ брали только те образцы, в которых, по данным гистологического исследования, опухолевые клетки составляли не менее 70–80%. Анализ экспрессии CLTAP в образцах почеченоклеточной карциномы на уровне мРНК проводился методом ПЦР в реальном времени. Анализ экспрессии CLTAP в образцах нормальной ткани почки на уровне белка проводился методом иммунофлуоресценции.

Результаты: Первоначально гипотетический белок CLTAP (chemokine-like TGF-beta induced protein) был обнаружен в макрофагах среди генов раннего ответа на ТФРбета1. При стимуляции клеток его экспрессия повышалась в 8 и более раз. Для более точного определения степени активации CLTAP ТФРбета1, были разработаны реагенты TaqMan для количественной ПЦР. Используя количественную ПЦР было показано, что экспрессия CLTAP в макрофагах повышается в 30 и более раз после 3-х часовой стимуляции ТФРбета1 использованным в концентрации 10 нг/мл. Поиск гомологичных нуклеотидных и белковых последовательностей в соответствующих базах данных не выявил гомологичных генов с описанной функцией. Также анализ белковой последовательности на наличие функциональных доменов не выявил таковых. Единственным структурным элементом, обнаруженным при помощи биоинформатических методов, оказался гидрофобный домен на N-конце белка, который может представлять собой как сигнальный пептид, так и трансмембранный домен. Некоторые другие особенности белковой последовательности указывали на то, что наиболее близким структурным гомологом CLTAP является CCL25.

Анализ баз данных профилей экспрессии выявил наиболее высокую экспрессию CLTAP в здоровых почках человека. Экспрессии CLTAP была проанализирована иммуногистохимически в нескольких образцах тканей нормальной почки, с помощью полученных ранее антител.

При этом в базе данных имелись данные, указывающие на возможное снижение экспрессии мРНК CLTAP в почечноклеточных карциномах. Для проверки этих данных образцы РНК, полученные из почечноклеточных карцином и соответствующих прилежащих тканей были использованы для измерения уровня экспресси мРНК CLTAP.

При помощи количественной ПЦР было показано, что уровень экспрессии мРНК CLTAP в почечноклеточных опухолях снижен более чем в 50 раз по сравнению с нормальной прилежащей тканью.

Заключение: Полученные данные указывают на то, что CLTAP является новым хемокиноподобным белком,

участвующим в процессах, регулируемых макрофагами и ТФРбета1. Потеря экспрессии CLTAP в почечноклеточных карциномах указывает на то, что этот белок функционирует как классический опухолевый супрессор и его присутствие необходимо для функционирования нормальных клеток эпителия почечных канальцев.

Оптимизация объема хирургического лечения у больных раком шейки матки

Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г., Ляпунов А.Ю.
Место работы: ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск
Эл.почта: alacher@list.ru

Цель исследования: Изучение роли радионуклидного определения СЛУ и оптимизация объема хирургического лечения при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки. Сравнительная оценка эффективности методов определения «сторожевых» лимфатических узлов с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) и интраоперационной радиометрической индикации.

Материал и методы: В исследование включено 36 больных с Ia1 — Ib1 стадией рака шейки матки, находившихся на стационарном лечении в НИИ онкологии в 2009–2014 годах. Больным было проведено органосохраняющее лечение в объеме радикальной абдоминальной трахелэктомии (РАТ). Средний возраст больных составил 28,5 ± 3,9 лет. Всем пациенткам для визуализации «сторожевых» лимфатических узлов радиоактивный лимфотропный наноколлоид, меченный 99mTc, вводился за сутки до операции во время процедуры в дозе 80 MBq. Инъекции РФП выполнялись в 4-х точках (в дозе 20 MBq в каждой инъекции) в подслизитое пространство. Сцинтиграфическое исследование на гамма-камере (E.CAM 180, Siemens) выполнялось через 20 минут и 3 часа после введения радиоиндикатора в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) области таза. Поиск сторожевых лимфатических узлов интраоперационно осуществлялся при помощи гамма-зонда Gamma Finder II® (США), путем тщательного измерения уровня гамма-излучения во всех лимфатических коллекторах. Зарегистрированный уровень гамма-излучения отображается на дисплее числовыми значениями счетчика в cps (counts per second, отсчеты в секунду)

Результаты: Анализ проведенного исследования показал, что применение ОЭКТ малого таза и брюшной полости позволило выявить сторожевые лимфатические узлы у 21 (80,8%) больной, интраоперационно (радиометрически) СЛУ выявлены у всех 36 пациенток, в общем количестве 45 узлов, при последующем исследовании макропрепарата обнаружено 2 лимфатический узла немаркированные на интраоперационном этапе. Анализ анатомо-топографических особенностей расположения сторожевых лимфатических узлов у больных РШМ, показал, что в 6 случаях СЛУ находились справа, в 4 случаях слева и в 35 больных — с обеих сторон. Наиболее часто СЛУ определялись по ходу общей подвздошной артерии (37,7%), в области наружной и внутренней подвздошных артерий в 28,8% и 17,4% соответственно, в области запирательной ямки 9,6% и в параметральной клетчатке в 6,5%. Удаленные сторожевые лимфатические узлы были исследованы интраоперационно цитологическим методом, с последующим плановым гистологическим исследованием всех групп удаленных лимфатических узлов. При сравнительной оценке чувствительности методики определения СЛУ в зависимости от способа, установлено, что при ОЭКТ чувствительность составила 72%, при радиометрии этот показатель равнялся 93,3%. Таким образом, методика интраоперационного радиометрического определения СЛУ является более эффективной по сравнению с ОЭКТ.

Заключение: Интраоперационная радиометрическая индикация позволяет с чувствительностью 92% и специфичностью 100% определять «сторожевой» лимфатический узел после введения радиоактивного коллоида. Исследование «сторожевых» лимфатических узлов у больных раком шейки матки способствует точной клинической оценке состояния регионарных лимфатических узлов, уточнению стадии заболевания, индивидуализации объема оперативного вмешательства, в том числе определения показаний к органосохраняющему лечению, а также объективизации целенаправленного применения адъювантной терапии.

Новые техники органосохраняющих операций на молочной железе. Применении «лоскута без названия» (“no name flap”) у женщин, больных раком молочной железы

Иванов В.Г., Волох М.А., Федосов С.И., Ермилова Е.В., Иванова О.А., Жильцова Е.К.
Место работы: ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Отделение опухолей молочной железы. Кафедра пластической и реконструктивной хирургии Северо-Западного Государственного медицинского Университета им. И.И. Мечникова Санкт-Петербург.
Эл.почта: doctorivanov@msn.com

Введение: Понятие «качество жизни» онкологических больных в значительной степени изменило технику хирургических операций у больных раком молочной железы. Вероятность получения негативного, с косметической точки зрения результата, после выполненной органосохраняющей операции, до внедрения в онкологию понятия качество жизни, была столь же часто встречаема, как и выполнение мастэктомии. Поэтому поиски наиболее оптимального решения, которое сочетало бы онкологические принципы и понимание целостности органа, привели к развитию онкопластической хирургии, позволяющей без пренебрежения основными принципами онкологии выполнить не только щадящее лечение, но и сохранить орган (молочную железу) в том первозданном виде, который был до выполнения операции.

На сегодняшний день одной из самых распространенных хирургических операций у больных раком молочной железы остаются органосохраняющие, в различных ее модификациях: квадрантэктомия, лампэктомия.

Однако при всем уважении и революционному подходу к данному виду хирургических операций, которые были внедрены в прошлом веке, в 21 веке к органосохраняющей операции предъявляется значительно больше требований, чем раньше. Сохранение органа в наше время является не единственной задачей. Современные требования к органосохранющей операции заключаются еще и в получении оптимального косметического результата. А такие результаты достигаются путем внедрения пластического компонента к стандартной органосохраняющей операции.

Анализ особенностей локализации опухоли, объема молочной железы, размеров опухоли, соотношения этих данных,

свежий взгляд на проблему — позволят принять правильное решение в планировании органосохраняющей операции.
Однако, зачастую не только грамотный анализ приводит к оптимальному конечному результату, сколько знание различных техник работы с тканями молочной железы.
Сложной проблемой с точки зрения получения хорошего косметического результата является локализация опухоли в верхне-внутреннем квадранте. Причина этого связана с недостатком тканей в этом квадранте, близостью неподвижных анатомических структур, слабым наполнением верхнего полюса.
Поэтому, найденная нами в литературе методика с перемещением лоскута «без названия» (“no name flap”) является операцией выбора при локализации опухоли в верхне-внутреннем квадранте.
Цель работы: внедрить в клиническую практику новый вид органосохраняющей операций на молочной железе, который сочетает удовлетворительные эстетические результаты и адекватные онкологические подходы у женщин больных раком молочной железы с локализацией опухоли в верхне-внутреннем квадранте.
Материалы и методы: С сентября 2014 года по май 2014 года на базе отделения опухолей молочной железы ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова было выполнено 20 операций с использованием методики органосохраняющей операции лоскутом «без названия « (“no name flap”). Критериями отбора пациентов для проведения указанного оперативного лечения являлись: 1. Операбельный рак молочной железы категории T 1–2N0–1. 2. Локализация опухоли в верхне-внутреннем квадранте или на границе верхних квадрантов. 3. Железы размером A-C; 4. Желание пациентки сохранить молочную железу. В ряде случаев (у 5 больных) понадобилась редукционная пластика контрлатеральной молочной железы с целью достижения максимальной симметрии. Во всех случаях края резекции исследовались на «чистоту» и наличие опухолевых клеток. В одном случае в крае резекции (дно опухоли) были получены положительные результаты по данным окончательного гистологического исследования.
Результаты и обсуждение: Во всех случаях использования методики органосохраняющей операции молочных желез лоскутом «без названия» был достигнут отличный результат и с точки зрения онкологического радикализма и в эстетическом аспекте.
Заключение: Внедренная в клиническую практику органосохраняющая операция с использованием онкопластических подходов лоскутом «без названия», отвечает не только основным онкологическим принципам, но и является операцией выбора у больных раком молочной железы при локализации опухоли в верхне-внутреннем квадранте.

Оценка результатов применения эндовидеокомплекса при выполнении центральной шейной лимфодиссекции у больных с раком щитовидной железы в сравнении с традиционной хирургической методикой

Гащенко А. Д., Нефедов О.Н., Абоян П.И., Костюк Р.Е., Овсиенко П.Г. Забунян Г.А., ГБУЗ «Краевой онкологический диспансер № 1» ДЗ КК г. Краснодар, Россия
Место работы: ГБУЗ КОД № 1 ДЗ КК 4 ОО
Эл.почта: ovsienko20072007@mail.ru

Цель: Изучение преимуществ интраоперационной эндовидеоскопической поддержки при выполнении центральной шейной лимфодиссекции в сравнении с традиционным хирургическим приемом.
Сложное топографо-анатомическое расположение паратрахеальной области, малое пространство для выполнения оперативного приема, специфика физиологических механизмов, вызывает значительные трудности как при ревизии пре-и паратрахеальной клетчатки, так и при выполнении полноценной центральной шейной лимфодиссекции. Тем не менее хирургический способ остается единственным методом лечения регионарного метастазирования рака щитовидной железы, что подчеркивает актуальность усовершенствования данной операции. Основными осложнениями при данной операции являются повреждения нижнегортанного нерва (редко-невозвратного гортанного нерва) и удаление паращитовидных желез. Односторонний парез голосовых связок ведет к изменению тембра голоса, а двухстороннее повреждение возвратного нерва требует выполнения сложных реконструктивных вмешательств на связочном аппарате гортани и нередко ведет к стойкой инвалидизации пациентов. Снижение уровня гормона околощитовидной железы вызывает повышение нервно-мышечной возбудимости, ухудшение сократительной способности миокарда, судороги в связи с недостатком кальция в крови.
С целью сведения к минимуму осложнений в послеоперационном периоде при операциях на щитовидной и околощитовидных железах, в отделении опухолей головы и шеи КОДа с января 2012 г. активно используется метод интраоперационной эндоскопии с использованием эндовидеохирургического комплекса Karl Storz при выполнении паратрахеальной шейной лимфодиссекции. Под контролем специального эндоскопа, введенного в операционную полость, с помощью электрохирургического инструмента или с использованием ультразвукового скальпеля (Harmonik) выполнялась мобилизация паращитовидных желез, более детально визуализировался возвратный гортанный нерв по предложенным ранее анатомическим ориентирам: трахеопищеводная борозда, бугорок Zuckerkandle, связка Berry, околощитовидные железы, нижний рог щитовидного хряща.
Таким образом, видеоассистенция позволяет тщательно контролировать гемостаз, состояние возвратных нервов и паращитовидных желез.
Материалы и методы: С января 2012 по август 2014 год всего было прооперировано 398 больных с использованием видеоассистированной методики. При этом средняя продолжительность вмешательства составила 90 (60–120) мин. Средний послеоперационный койко-день составил 9 дней. В качестве контрольной группы представлена аналогичная группа больных (398 пациентов) с центральной шейной лимфодиссекции по традиционной методике в 2011–2012 гг., (до введения в практику видеоассистенции.)
Результаты: При выполнении центральной шейной лимфодиссекции традиционным методом постоперационные кровотечения зарегистрированы у 5 больных, явления пареза нижнегортанных нервов отмечены у 7 пациентов, признаки гипопаратиреоза наблюдались в 19 случаях.
При использовании видеоассистенции послеоперационные кровотечения зарегистрированы у 2 больных,

явления пареза нижнегортанных нервов отмечены у 3 пациентов, признаки гипопаратиреоза наблюдались в 8 случаях.

Таким образом, частота послеоперационных осложнений:

— снизилась в целом на 59%
— случаи парезов нижнегортанных нервов уменьшились на 57%
— частота послеоперационных кровотечений уменьшилась на 60%
— явления гипопаратиреоза уменьшились на 38%

Заключение: Применение видеоассистированной центральной шейной лимфодиссекции при удалении регионарных метастазов рака щитовидной железы показано для детальной интраоперационной визуализации операционного поля в целом и таких важнейших анатомических структур как нижнегортанные нервы, невозвратный гортанный нерв, паращитовидные железы в частности, а также их прецизионной мобилизации, что значительно уменьшает частоту травмирования вышеуказанных структур и как следствие снижает процент послеоперационных осложнений.

Литература:

1. Henry J. F. Minimally invasive thyroid and parathyroid surgery is not a question of length of the incision // Langenbecks Arch Surg.— 2008.— Vol. 393.— P. 621–6.
2. Miccoli P., Minuto M. N., Ugolini C., Pisano R., Fosso A., Berti P. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy for benign thyroid disease: an evidence-based review // World J Surg.— 2008.— Vol. 32.— P. 1333–40.

Современные аспекты лечения стенозов гортани и трахеи после функционально-щадящих операций

Кожанов Л. Г. проф. д.м.н., Соколов В. В. проф. д.м.н., Беков М. Т.
Место работы: ГБУЗ ОКД № 1 ДЗ г. Москвы, МНИОИ им. П. А. Герцена
Эл.почта: maksbekov@yandex.ru

После выполнения функционально-щадящих операций, по поводу рака гортани у ряда пациентов возникают рубцовые стенозы гортани и трахеи. Лечение послеоперационных стенозов гортани и трахеи в настоящее время остается сложной и недостаточно решенной проблемой. Наш опыт основан на эндоскопическом восстановлении просвета гортани и трахеи у 32 больных (с 2011–2014 г.). Возраст больных колебался от 53 до 72 лет, средний возраст больных составил в 62,5+19. Из них мужчин было 27 (78,1%), женщин 5 (21,9%).

С целью повышения эффективности лечение стенозов гортани и трахеи нами разработана рабочая классификация:

В зависимости от вида стенозов:

Воспалительный отек. грануляции
Рубцовый
Смешанный: Воспалительные изменений + рубец
Опухолевый (рецидив)
Инспираторный: трахеомаляция

По протяженности:

2–3 мм
4–6 мм
7–15 мм
более 15 мм

Локализация стеноза — поражение отделов гортани и трахеи:

вестибулярный
среднего
подскладкого
двух отделов гортани
трех отделов гортани
гортани и трахеи
трахеи на уровне верхнего отдела трахеостомической трубки
трахеи на уровне нижнего отдела трахеостомической трубки
трахеи на уровне верхнего и нижнего отделов трахеостомической трубки

Лечение проводилось использованием аппаратов: Видеобронхоскопа EVIS Exera II OLIMPUS Q180, портативного скальпеля коагулятора «ЛАЗОН-10-П». Всем пациентам ранее выполнено хирургическое лечение в объеме фронто-латеральная резекция гортани, с формированием трахеостомы.

Большинству больных (96,9%) лечение проводилось под местной анестезией (спрей 10% + раствор лидокаина 2%) поэтапно проводилось удаление лигатур. При выявлении грануляций и рубцовой ткани, выполнялась абляция грануляций и рубцов. Небольшое количество пациентов (3,1%) проводилось лечение под общей анестезией.

В лечении стенозов гортани и трахеи мы применяли комплексный подход:

Противовоспалительное воздействие лазера
Лазерная аргоно-плазменная хирургия
Лазерная абляция + временный стент

Проведенные исследования установили, что после эндоскопического хирургического удаления лигатур, иссечения грануляций и рубцовой ткани, просвет гортани восстановлен более 1 см у 29 из 32 пациентов (90,6%).

У одного пациента выявлена отрицательная динамика в виде повторного сужения голосой щели. В связи развитием воспалительно-рубцового стеноза.

Таким образом после выполнения функционально сохранных операции при раке гортани применение эндоскопической техники позволили расширить просвет органа и восстановить голосовую и дыхательную функцию.

Возможности ультразвукового исследования в определении параметральной инвазии при раке шейки матки

Баринова Е.В., Чекалова М.А.
Место работы: ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина « РАМН, г. Москва
Эл.почта: barinova.ekaterina.73@mail.ru

Цель исследования: Определение семиотических признаков, по которым косвенно можно судить о наличии опухолевой инфильтрации параметральной клетчатки, а также диагностических показателей информативности ультразвукового исследования (УЗИ) при раке шейки матки (РШМ).

Материалы и методы: Выявление параметральной инвазии является одной из важных задач уточняющей диагностики рака шейки матки (РШМ), поскольку эта информация необходима для планирования лечения. Одним из методов диагностики инфильтрации параметриев при РШМ является ультразвуковая томография (УЗТ). Для уточнения распространенности

опухолевого процесса комплексное ультразвуковое обследования было выполнено при первичном обращении в отделение научно-консультативное ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН 93 пациенткам с верифицированным раком шейки матки. По стадиям заболевания наблюдения распределились следующим образом: IIB — 20 больных (21,5%), IIIA — 32 (34,4%), IIIB — 29 (31,2%), IVA — 7 (7,5%), IVB — 5 (5,4%).Наибольшему количеству пациенток 62 (66,7%) было проведено комплексное лечение (химиолучевая терапия), 26 женщинам (28%) — лучевая терапия, 5 (5,3%) — комплексное лечение. Ультразвуковое обследование включало исследование органов малого таза в серошкальном режиме, а также с использованием ЦДК и ЭК. Диагностика осуществлялась с использованием трансабдоминального (конвексный датчик 3,5–4,0 МГц) и трансвагинального (датчик 6,5–8,0 МГц) доступов на ультразвуковом аппарате экспертного класса Toshiba Aplio, Aloka, Logiq 9. Подтверждение факта опухолевой инфильтрации параметриев осуществляется на основании данных бимануального исследования и результатов визуализации (УЗИ, МРТ, РКТ, ПЭТ).

Результаты: Для уточнения местного распространения РШМ на первом этапе проводили трансабдоминальное ультразвуковое исследование. При этом оценивали топографоанатомические соотношения внутренних гениталий, положение, размеры, состояние стенки мочевого пузыря и мочевыводящей системы в целом. Затем, после опорожнения мочевого пузыря — вагинальное исследование, которое позволяет оценить размеры, контуры опухоли шейки матки, определить признаки инфильтрации околоматочное клетчатки При IIB стадии протяженность (П) опухоли в среднем составила 4,8 см., толщина (Т) — 3,6 см., ширина (Ш) — 4,9 см., объем (V) — 69,0 см^3. При IIIA стадии опухоль в среднем имела П 5,2 см, Т — 4,2 см., Ш — 5,3 см., (V) — 81,0 см^3. При IIIB стадии размеры опухоли в среднем составили П 5,5 см, Т — 4,6 см., Ш — 5,7 см., (V) — 94,0 см^3. При IVAB стадии протяженность (П) опухоли в среднем составила 6,8 см., толщина (Т) — 5,6 см., ширина (Ш) — 6,6 см., объем (V) — 130,0 см^3. В 55 (59,1%) наблюдениях определялась экзо — эндофитная опухоль смешанной эхоструктуры, у 32 больных (34,4%) выявлено эндофитно расположенное образование изо — гипоэхогенной эхоструктуры в структуре шейки матки, в 5 (5,4%) случаях визуализировалась экзофитная опухоль изо-гиперэхогенной структуры. У 87 (93,5%) пациенток определялось распространение опухоли на тело матки. В 38 (40,9%) случаях визуализировалась опухолевая инфильтрация стенок влагалища, у 7 (7,5%) больных определялось распространение опухоли на паравезикальную клетчатку и стенки мочевого пузыря, а в 9 (9,7%) случаев — опухолевая инфильтрация прямой кишки.

У 46 (49,5%) больных выявлена латеропозиция шейки матки. В 34 (36,6%) наблюдениях визуализировались «стертые» неровные границы шейки матки с параметральной клетчаткой на стороне поражения. У 15 (16,1%) — пиелоэктазия или гидроуретеронефроз разной степени выраженности. В 37 (39,8%) случаях визуализировалось расширение сосудов на стороне поражения, определялось патологическое скопление сосудов, формирование артерио — венозных шунтов. Снижение индексов сосудистого сопротивления со стороны поражения (IR в среднем 0,5, PI до 0,6) определялось в 35 (37,6%).

Заключение: По нашим данным, УЗИ является одним из дополнительных методов определения параметральной инвазии при РШМ. Однако, семиотические признаки, по которым можно предположить распространение РШМ на параметральную клетчатку, является в определенном смысле субъективными, в связи с чем необходим дальнейший поиск более четких ультразвуковых критериев параметральной инвазии.

Данные количественной эластометрии фокусированным акустическим импульсом в диагностике новообразований печени

Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Лепэдату П.И., Вишленкова Е.А.

Место работы: ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» РАМН, г. Москва

Эл.почта: danzanova@yandex.ru

Материалы и методы: Исследование проведено в ФГБУ «РОНЦ имени Н. Н. Блохина» РАМН за период с 2012 по 2013 г.г. Возраст больных колебался от 19 до 77 лет, средний возраст составил 53 года; женщин было 38, мужчин — 35. Диагноз злокачественных новообразований поставлен 69, доброкачественных — 4 пациентам. Очаговые образования в печени методом УЗИ определялись у 95 пациентов. После проведения эластометрии сдвиговой волной очагов печени 22 пациента были исключены из исследования по следующим причинам: глубина расположения очагов более 5 см (n=17), неинформативные результаты в виде XXX (n=5), поэтому данные, которые были положены в анализ количественной оценки скорости сдвиговой волны в очагах печени получены у 73 больных. Если у пациента были множественные образования печени, то для изучения было выбрано только одно из них. ARFI эластография была выполнена на ультразвуковом аппарате Acuson S2000 (Siemens, Германия) при помощи конвексного датчика. Измерения скорости распространения поперечной волны при эластометрии новообразований печени с применением фокусированного акустического импульса выполнялись 10 раз. Статистический анализ выполнен с использованием программы MedCalc, GraphPad, а также применением ROC -анализа.

Результаты: Для того, чтобы определить скоростные характеристики при различных очаговых образований, изучена эластометрия в образованиях печени у 73 из 95 больных. 22 пациента были исключены из исследования из-за глубокого расположения образования или невозможности измерить скоростные показатели. То есть при наличии образований в печени данная методика имела ограничения в возможности её проведения у 23% больных.

Полученные результаты сравнивались между показателями неизмененной паренхимы печени (n=77), группой с доброкачественными образованиями (n=4) и группой со злокачественными образованиями (n=69). Доброкачественные образования были представлены: двумя случаями фокальной нодулярной гиперплазии, одной кавернозной гемангиомой размерами 24 см, одной гепатоцеллюлярной аденомой. Средние значения неизмененной паренхимы печени — 1,55±0,07 м/с, доброкачественных образований — 2,83±0,54 м/с, злокачественных новообразований — 2,64±0,11 м/с. Полученные результаты свидетельствуют о более высоких параметрах скоростных показателей (средние значения, медиана, пороговые

значения) при доброкачественных новообразованиях. Скорее всего, это объясняется немногочисленностью группы, а также большими размерами образований — от 5,0 до 17 см, что говорит о длительном течении заболевания с развитием фиброзных изменений в них, поэтому жесткость образований становится более высокой.

Хотя медиана и средние значения при доброкачественных новообразованиях являются самыми высокими, но в группе пациентов, у которых измерения проводились в паренхиме печени разброс минимальных и максимальных значений скорости сдвиговой волны перекрывался с данными остальных групп. Интерквартильный размах составил: 1,5–4,2 м/с для группы с доброкачественными образованиями, 1,0–1,8 м/с для группы нормы и 1,7–3,6 м/с для группы со злокачественными образованиями. Различия между группами были признаны статистически значимыми ($p<0,05$). Средние значения скоростных показателей в паренхиме печени были самыми низкими. При ROC-анализе AUC составила 0,771±0,02, 95% доверительный интервал 0,719–0,818, P <0,0001. Ассоциированное пороговое значение для злокачественных новообразованиях при наибольшей сумме показателей — >1,9 м/с, с чувствительностью 68% и специфичностью 82%. Более высокие цифры специфичности в 94% получены при оптимальном пороговом значении >3,3 м/с, но чувствительность при этом падает до 35%.

По диагнозу больные были распределены на 4 группы: первая — с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) (n=33), вторая — с метастазами колоректального рака (n=19), эту группу решили выделить отдельно из-за большого количества, третья– с метастазами рака других локализаций (n=13), четвертая группа — с холангиоцеллюлярным раком (ХЦР) (n=4). Средние значения составили: для ГЦР 2,5±0,15 м/с, метастазов колоректального рака — 2,79±0,20 м/с, метастазов рака других локализаций — 2,78±0,27 м/с, ХЦР — 2,66±0,35 м/с. Средние значения и медиана при ГЦР и ХЦР являются самыми низкими при злокачественных новообразованиях, а средние значения при метастазах колоректального рака и метастазах рака других локализаций одинаковые, хотя медианы незначительно различаются — 2,8 м/с против 2,6 м/с. Интерквартильный размах составил: 1,5–3,6 для ГЦР, 2,0–3,7 для метастазов колоректального рака, 1,9–3,8 для остальных метастазов и 1,9–3,2 м/с для ХЦР. Различия между группами были признаны статистически значимыми ($p<0,05$). Ожидаемое увеличение числовых значений при ХЦР не нашло своего подтверждения, хотя опухоли желчных протоков характеризуются высокой десмопластической реакцией стромы. Ассоциированным пороговым значением для диагностики большинства злокачественных новообразований, следует считать скорость более 2 м/с. Чувствительность в группах колебалась от 59% до 100%, а специфичность от 70% до 86%. Полученные результаты свидетельствуют о более высоких параметрах скоростных показателей (средние значения, медиана, пороговые значения >2,3 м/с) при доброкачественных новообразованиях.

Заключение: Метод эластометрии сдвиговой волной должен быть неоднократно повторен во многих центрах, чтобы удостовериться в правильности полученных результатов, следует провести стандартизацию метода, чтобы он мог быть легко воспроизводим на всех ультразвуковых аппаратах, независимо от производителя, потому, что каждый производитель привносит в программное обеспечение свои оригинальные разработки. Представленные данные показывают, что количественная эластометрия сдвиговой волной может использоваться в качестве дополнительного диагностического инструмента в онкологии, но требуется дальнейшее накопление научных данных, так как значения групп перекрываются между собой.

Информативность ультразвуковой эластографии новообразований печени

Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Лепэдату П.И., Вишленкова Е.А.

Место работы: ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва

Эл.почта: danzanova@yandex.ru

Целью данного исследования было оценить жесткость новообразований печени с помощью компрессионной эластографии и эластографии фокусированным акустическим импульсом (ARFI).

Материалы и методы: В исследование включены 44 мужчины и 37 женщины, со средним возрастом 53 года (диапазон: 19–77 лет). У всех больных при ультразвуковом исследовании определялись очаговые образования печени. По диагнозу больные были распределены следующим образом: гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) — 36, холангиоцеллюлярный рак (ХЦР) — 6, метастазы в печень — 35, доброкачественные образования — 4 случая. Доброкачественные новообразования включали в себя две фокальные нодулярные гиперплазии, одну гепатоцеллюлярную аденому и одну кавернозную гемангиому больших размеров. Верификация диагноза была достигнута гистологическим исследованием материала, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем, либо при оперативной резекции печени у 72 (89%) больных. У остальных 9 (11%) больных диагноз, при наличии очаговых образований, подтверждался РКТ и МРТ с внутривенным контрастированием.

Компрессионная и ARFI эластография выполнялась на ультразвуковом аппарате Acuson S2000 (Siemens, Германия) при помощи конвексного датчика, для изучения цветового отображения жесткости в очагах печени у 69 и 81 пациентов соответственно. При обнаружении очаговых образований печени применялась компрессионная эластография с использованием небольшого давления на мягкие ткани над образованием, при этом на экране значение фактора качества (QF) должно достигать 60 — это показатель правильности и \«чистоты\» обратного УЗ-сигнала. ARFI эластография проводится без компрессии, задержка дыхания применяется про обеих методиках. Важным моментом являлось обязательное установление интересующего окна не только в самом образовании, но и на границе новообразования и окружающей паренхимы печени, чтобы оценить визуальное различие жесткости тканей.

Результаты: На эластограммах светлые области соответствуют более упругим тканям, а темные области — жестким, ригидным тканям. Эластограммы были распределены в зависимости от жесткости по сравнению с окружающей паренхимой печени: на эластограмме образование аналогично паренхиме печени; образование темнее, то есть жестче паренхимы печени; образования светлее, то есть мягче паренхимы печени.

Если же эластограмма представлена в цветном режиме, то красный цвет обозначает жесткую ткань, а синий — мягкую. Проведение эластографии позволяло более четко обрисовывать границы опухоли, тем самым улучшая её визуализацию, особенно при наличии изоэхогенных очагов.

Распределение больных в зависимости от жесткости образований при компрессионной и ARFI эластографии показало, что жесткие образования наблюдались в 72,7% и 74,0%, мягкие — в 6,1% и 7,8%, аналогичные паренхиме печени — в 21,2% и 18,2% соответственно. Большинство образований в печени, которые возможно было оценить с помощью эластографии, были жесткими. Также жесткими во всех 100% случаях были доброкачественные новообразования, если применялись эластографические методики. При сопоставлении злокачественных и доброкачественных новообразований при ARFI эластографии уровень значимости был недостоверным (p=0,07), а при компрессионной эластографии — достоверным (p=0,05). Но возможно, что полученные данные обусловлены небольшим количеством больных в группе доброкачественных новообразований и отсутствием мелких капиллярных гемангиом.

Если за параметр истинноположительных результатов принималась повышенная жесткость образований, то чувствительность, точность, положительная прогностическая значимость в диагностике злокачественных новообразований при компрессионной эластографии составили: 73%, 69%, 94%, а при ARFI эластографии — 74%, 70%, 93% соответственно. Специфичность и отрицательная прогностическая значимость не могла быть вычислена из-за отсутствия истинноотрицательных результатов. При сопоставлении злокачественных и доброкачественных новообразований при ARFI эластографии уровень значимости был недостоверным (p=0,07), а при компрессионной эластографии — достоверным (p=0,05). Но возможно, что полученные данные обусловлены небольшим количеством больных в группе доброкачественных новообразований и отсутствием мелких капиллярных гемангиом. Использование ARFI эластографии более точно позволяет определить жесткость структуры образований, а в некоторых случаях распространение опухоли в окружающую паренхиму печени. При применении обеих методик чувствительность, точность, положительная прогностическая значимость в диагностике злокачественных новообразований составили: 83,1%, 79,4%, 94,7% соответственно. Показатели информативности были выше, чем если бы использовалась только одна из методик.

Выводы: Таким образом, качественная эластография улучшает определение четких границ новообразования, инфильтрации за пределы опухоли. В нашем анализе методом эластографии было невозможно дифференцировать злокачественные и доброкачественные новообразования. Использование ARFI эластографии более точно позволяет определять жесткость структуры образований. Если используются обе методики качественной эластографии, то они могут дополнять друг друга, с уточнением внутренней структуры очагов. Важным условием проведения эластографии является осмотр непосредственно самого образования и окружающей паренхимы печени для сравнения жесткости, установления распространения опухоли. Представленные данные показывают, что качественная эластография ARFI совместно с компрессионной эластографией улучшают визуализацию злокачественных новообразований печени и могут использоваться в качестве дополнительного диагностического инструмента в онкогепатологии.

Диагностическая панель молекулярно-генетических маркёров для выявления наследственной предрасположенности к развитию рака молочной железы и рака яичников

Батенева Е.И.[1,2], Трофимов Д.Ю.[2], Любченко Л.Н. [1]
Место работы: [1]ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва; [2]ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва
Эл.почта: elena.bateneva@gmail.com

Обоснование: Генетическая предрасположенность является одним из основных факторов риска развития рака молочной железы и рака яичников. Для снижения смертности от этих онкологических заболеваний необходимо внедрение в клиническую практику технологичных методов определения наследственной предрасположенности. Существование популяционных особенностей распределения генетических маркёров обусловливает необходимость создания специфических наборов реагентов.

Задачи: Разработать диагностическую панель, включающую наиболее распространённые клинически значимые молекулярно-генетические маркёры, для выявления наследственной предрасположенности к развитию рака молочной железы и/или рака яичников.

Материалы и методы: Обследованы неотобранные выборки больных раком молочной железы (1091 пациентка), больных раком яичников (302 пациентки), здоровых женщин-доноров крови (591 человек). Материалом служила цельная периферическая кровь, генотипирование проведено методом ПЦР в режиме реального времени с анализом кривых плавления с использованием оригинальных олигонуклеотидов.

Результаты и обсуждение: Получены комплексные данные о частотах мутаций в генах BRCA1 (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, C61G, 2080delA, 2963del10), BRCA2 (6174delT, 1528delAAAA, 9318delAAAA), CHEK2 (1100delC, IVS2+1G>A), NBN (657del5), BLM (Q548X) у больных раком молочной железы, больных раком яичников и здоровых женщин в российской популяции. Разработана, зарегистрирована в МЗ РФ и используется в рутинной практике онкологических центров РФ диагностическая панель для выявления восьми наиболее распространённых в российской популяции мутаций в генах BRCA1 (185delAG, 4153delA, 5382insC, Cys61Gly, 2080delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT) и BRCA2 (6174delT). Частоты встречаемости мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 составили 5,87% и 20,86% в неотобранных группах больных раком молочной железы и раком яичников, соответственно. Частоты встречаемости среднепенетрантных генетических маркёров — мутаций в генах CHEK2 (1100delC, IVS2+1G>A), NBN (657del5) и BLM (Q548X) — составили 2,35% в общей сложности в группе больных. Впервые в России показана высокая частота встречаемости мутации IVS2+1G>A в гене CHEK2 в группах больных раком молочной железы и раком яичников ($p<0.05$).

Выводы: Обоснована целесообразность генетического тестирования всех больных раком яичников для выявле-

ния распространённых в российской популяции мутаций в генах BRCA1 и BRCA2. Выявление молекулярно-генетических маркёров со средней пенетрантностью следует проводить одномоментно с анализом генов BRCA1 и BRCA2, учитывая частоту встречаемости сложной гетерозиготности.

Клональная эволюция опухоли молочной железы в процессе неоадъювантной химиотерапии

Литвяков Н.В.[1,2], Ибрагимова М.К.[1], Цыганов М.М.[1,2], Иваньковская П.В.[1], Слонимская Е.М.[1], Чердынцева Н.В.[1,2]
Место работы: [1] ФГБУ НИИ онкологии СО РАМН, Томск, Россия; [2] Лаборатория трансляционной молекулярной и клеточной биомедицины Национального исследовательского Томского государственного университета, Томск, Россия
Эл.почта: nvlitv72@yandex.ru

Введение: Соотношение разных клонов опухолевых клеток различающихся набором генетических, биохимических и морфологических признаков в пределах одной опухоли, обусловливает различия вариантов прогрессии, прогноза и чувствительности к терапии. Гетерогенная опухоль рассматривается как динамическая экосистема, клональный состав которой может меняться при химиотерапевтическом воздействии. Химиопрепараты, обладая мутагенным эффектом и воздействуя на опухолевые клетки, могут выступать фактором эволюции опухоли и приводить к возникновению новых генетических нарушений и новых опухолевых клонов [S. Bhatia, et al., 2012, M. Greaves, et al., 2012, D. Shibata, 2012, C. Swanton, 2012]. Различные опухолевые клоны рака молочной железы (РМЖ) могут характеризоваться специфическими структурными хромосомными и числовыми аберрациями, присутствием псевдодиплоидных и анеуплоидных клеточных популяций, которые образовались в результате одного или нескольких циклов клональной экспансии [N. Navin, et al., 2011, C. K. Ng, et al., 2012]. При помощи микроматричного анализа было проведено исследование клональной эволюции опухоли молочной железы в процессе неоадъювантной химиотерапии (НАХТ).

Материалы и методы: В исследование включены 26 больных раком молочной железы. Всем больным проводили неоадъювантную химиотерапию (НАХТ) по схемам FAC или CAX. Эффективность НАХТ оценивали по критериям ВОЗ при помощи УЗИ и маммографии, кроме того оценивалась 5-ти летняя безметастатическая выживаемость больных. ДНК выделяли из биопсийных образцов опухолевой ткани до лечения и операционных образцов этих же больных после НАХТ. Для исследования клональной эволюции опухоли сравнивали генетический ландшафт опухоли каждого пациента до лечения и после НАХТ. Для этого проводили CGH (comparative genome hybridization) -array микроматричный анализ ДНК на чипах высокой плотности фирмы Affymetrix (USA) CytoScanTM HD Array. Микроматрица CytoScan HD Array является уникальным инструментом для исследований, поскольку позволяет не только видеть одновременно весь спектр хромосомных нарушений во всех опухолевых клонах (генетический ландшафт), но и производить количественный анализ (CNstate) каждой мозаичной хромосомной аберрации, которая фактически говорит о представленности (в %) мутантного клона с данной аномалией на фоне нормальной ДНК опухолевой стромы и других мутантных клонов, без данной аномалии.

Результаты: Установлено, что изменение частоты хромосомных аномалий в процессе химиотерапии, изменение представленности опухолевой паренхимы и изменение числа мутантных клонов прямо коррелируют с эффективностью НАХТ (коэффициент корреляции Спирмена $r = 0{,}54–0{,}72$, $p<0{,}05$). Можно полагать, что эти параметры могут использоваться для оценки генетической эффективности НАХТ. В отличие от данных инструментального измерения объема опухоли, изменение частоты хромосомных аномалий, опухолевой паренхимы и числа мутантных клонов отражают истинное влияние химиотерапии на опухоль, подобно лекарственному патоморфозу. Однако лекарственный патоморфоз является качественным признаком с большой долей субъективности (человеческий фактор) и большинство пациентов имеют 2 степень патоморфоза, которая является не определенной в отношении прогноза. Изменение частоты хромосомных аномалий, изменение опухолевой паренхимы и числа мутантных клонов отражают изменение генетического ландшафта в процессе химиотерапии. Очень важным является связь этих изменений и особенно числа мутантных клонов, с прогнозом заболевания. В процессе НАХТ у 58% (15/26) больных уменьшалось количество мутантных клонов (вплоть до полной элиминации: 1 случай полной генетической регрессии опухоли), в 19% случаев (5/26) химиотерапия не оказывало никакого влияния на количество мутантных опухолевых клонов, частоту хромосомных аномалий, представленность опухолевой паренхимы и, наконец, 23% (6/26) больных наблюдались случаи появления в процессе НАХТ новых мутантных клонов, строго ассоциированные с отдаленным метастазированием. У 83% (5/6) этих пациентов наблюдаются отдаленные метастазы, у всех остальных больных с элиминацией опухолевых клонов или отсутствием действия химиотерапии на клоны не было гематогенных метастазов в 5-ти летний период наблюдения (по методу Каплана-Майера, $p = 0{,}00001$ Log-rank test). Интересно, что появившиеся под действием химиопрепаратов новые мутантные опухолевые клоны не имели одинаковых хромосомных нарушений. Мы предполагаем, что именно эти образовавшиеся de novo мутантные опухолевые клоны обладают высокой химиорезистентностью, выходят в кровеносное русло и осуществляют отдаленное метастазирование. Этот вопрос требует дальнейшего прояснения. Важно отметить, что детекция новых клонов в опухоли после НАХТ при помощи микроматрицы CytoScanTM HD Array (Affymetrix, USA) может быть связана не только с истинным их появлением, а также с экспансией выживших минорных клонов, содержание которых в опухоли до лечения было менее 5%, т.е. ниже порога чувствительности микроматрицы. Это отчасти подтверждают результаты нескольких исследований, в которых показано, что опухолевые клетки гематогенных метастазов являются потомками минорных субпопуляций первичной опухоли, выживших после химиотерапии [Keats J.J., et al., 2012, Mullighan C. G., et al., 2008, Ng C. K., et al., 2012].

Заключение: Количественная оценка с помощью CGH-array микроматриц изменения опухолевых клонов молочной железы в процессе НАХТ (до и после терапии) может выступать в роли маркера прогноза и ответа на химиотерапию. Использование микроматричного анализа не

только перед проведением НАХТ, но и на ее этапах может оказаться весьма полезным для прогноза отдаленного метастазирования, решения вопроса о продолжении курсов химиотерапии, если происходит элиминация мутантных клонов и при этом не появляются новые клоны, вопроса о смене схемы НАХТ и/или проведении адъювантной химиотерапии при появлении новых клонов. На основании представленных данных можно полагать, что подобные микроматричные исследования могут стать способом количественной и качественной оценки эффективности НАХТ.

Работа поддержана грантом РФФИ 13–04–98111 и выполнена в рамках программы повышения конкурентоспособности Национального исследовательского Томского государственного университета.

Формирование групп риска рака молочной железы с учётом отличительных медико-генетических факторов у женщин Алтайского края

Петрова В.Д.[1,2], Селезнёва И.А.[2], Михеева Н.А.[1], Соколова Е.А.[2], Боярских У.А.[3], Кострыкина Н.А.[3], Филиппенко М.Л.[3], Лазарев А.Ф.[1,2]

Место работы: Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр» им. Н.Н. Блохина РАМН[1], КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул, Российская Федерация [2]Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия

Эл.почта: valent_04@mail.ru

Актуальность: Эпидемиология рака молочной железы (РМЖ) является наиболее изученной, определены множественные достоверные факторы риска, позволяющие формировать группы риска данной патологии. Доказано, что до 10% РМЖ является генетически обусловленной опухолью. В то же время, несмотря на многочисленные достижения в профилактике и диагностике данной патологии, сохраняются стабильно высокие уровни смертности. Смертность от РМЖ в Алтайском крае в 2013 году составила 28,1 на 100 тысяч населения (‰) (в РФ 2012 г.— 29,8‰). Таким образом, проблема профилактики РМЖ ещё не решена.

Задачи исследования: Изучение и подбор отличительных генетических и негенетических факторов риска «семейного» и спорадического РМЖ для эффективного формирования групп риска данной патологии у женщин Алтайского края.

Материал и методы: Обследованы пациентки — жительницы Алтайского края с «семейной» (700 случаев) и спорадической (852) формой РМЖ В группу пациенток с «семейным» РМЖ включали женщин, имеющих в анамнезе два и более случая РМЖ, случаи РМЖ в возрасте до 40 лет, сочетание РМЖ и рака яичников у пациенток и при наличии мутации BRCA1. Проанализированы негенетические и генетические факторы риска РМЖ.

Результаты: При анализе негенетических факторов риска установлено, что средний возраст пациенток спорадическим РМЖ был выше, чем у женщин с «семейной» формой рака (49,5 против 56,0; $p<0,05$). Удельный вес пациенток в периоде пременопаузы был, напротив, достоверно выше в группе «семейных» раков (28,8 против 20,1; $p<0,05$). Фактор наличия доброкачественных новообразований в анамнезе также чаще регистрировали у женщин с генетически обусловленными РМЖ (4,0 против 0,2 $p<0,05$). При анализе сопутствующей соматической патологии в группе «семейных» раков чаще регистрировали заболевания печени (8,9 против 5,4, $p<0,05$), реже — эндокринную патологию (192 против 139, $p<0,05$). Влияние канцерогенных факторов окружающей среды чаще регистрировали в группе пациенток спорадическим РМЖ. Наличие 3-х и более негенетических факторов повышало степень риска РМЖ до уровня облигатных предраков (80% и выше).

При проведении генетических исследований были обнаружены особенности, характерные для спорадического РМЖ: наличие ассоциации трёх однонуклеотидных замен в гене FGFR2; совокупность делеционных генотипов GSTM1 0/0+GSTT10/0, носительство аллеля T (rs1050450) гена GPX1 и совместное носительство генотипов MnSOD CC+GPX1 CC. Обнаружено, что совокупность делеционных генотипов GSTM1 0/0+GSTT10/0 чаще встречается в группе женщин, больных спорадическим раком молочной железы (OR=2,03 (1,09–3,83; $p=0,02$). Было показано, что носительство аллеля T (rs1050450) гена GPX1 является протективным в отношении спорадического рака молочной железы (OR=0.74 (95% CI = 0.58–0.94), $p=0.012$). Совместное носительство генотипов MnSOD CC+GPX1 CC увеличивает риск развития спорадического рака молочной железы в 1,6 раза (OR=1.59 (1.05–2.41), $p=0.0258$.

Заключение: Обнаруженные отличительные особенности негенетических и генетических факторов «семейного» и спорадического РМЖ дают возможность целенаправленно прогнозировать и достоверно формировать группы риска РМЖ и, тем самым, могут значительно повысить эффективность профилактики данной патологии.

Гетерогенность рака молочной железы I-стадии: биологическое и прогностическое значение

Колядина И.В.[1,2], Поддубная И.В.[1,2], Франк Г.А.[1], Комов Д.В.[2], Карселадзе А.И.[2], Ермилова В.Д.[2], Вишневская Я.В.[2].

Место работы: [1]ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, г. Москва, Россия [2]ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Россия Эл.почта: irinakolyadina@yandex.ru

В ряде исследований изучена прогностическая роль размера первичной опухоли при ранних стадиях рака молочной железы (РМЖ), однако, эти исследования подразделяли исследуемые подгруппы лишь по стадиям болезни, не учитывая гетерогенность самой I стадии, включающей как микрокарциномы (опухоли размером 0–5мм — T1a), так и опухоли 5–10 мм (T1b) и 10–20мм (T1c). Биологические характеристики и прогностическая роль размера опухоли (T1a, T1b и T1c) у больных РМЖ I стадии остаются неизученными, хотя эти факторы являются важными для принятия решения об адъювантной системной терапии.

Цель: изучить гетерогенность рака молочной железы I-стадии, ее биологическую и прогностическую роль для риска дальнейшего прогрессирования и смерти от рака.

Материалы и методы: изучено течение болезни у 1341 пациентки раком молочной железы I-стадии (26–88 лет, медиана возраста- 52 года), получивших радикальное лечение (хирургическое ± адъювантное системное и/или лучевое) с 1985 по 2012гг в РОНЦ им.

Н. Н. Блохина РАМН и Клинике РМАПО. По данным планового морфологического исследования преобладал инфильтративный протоковый рак (81,2%). Умереннодифференцированные раки G2 выявлены у 79,3% женщин, высокодифференцированные раки G1 — у 13,8%, а низкодифференцированные G3 — у 6,9% пациенток. Эстроген- позитивные опухоли (ER+) составили 74,1% случаев; прогестерон- позитивные (PR+) — 71,5%; гиперэкспрессия HER2 выявлена в 9,7% случаев. Индекс пролиферативной активности Ki67 трактовался как «высокий» при Ki67>20% (согласно рекомендациям St. Gallen и RUSSCO от 2013г) у 57,9% пациенток и как «низкий» при Ki67 <20% — в 42,1% случае. На основании данных о рецепторном статусе (ER, PR, HER2 и Ki67) были выделены 5 подтипов опухолей. Преобладал люминальный А подтип (ER+PR±HER2-Ki67<20%) — в 36% случаев; HER2-негативный люминальный В подтип (ER+PR±HER2- Ki67>20%) отмечен у 25,2% женщин; HER2+ люминальный В подтип (ER+PR±HER2+) — в 9,6% случаев; тройной негативный рак (ER-0 PR-0 HER2–0) у 22,9%; не люминальный HER2+ подтип (ER-0 PR-0 HER2+) — отмечен в 6,3% случаев.

В соответствии с размером первичной опухоли мы разделили пациенток на 3 группы: 1) с опухолями 0–5мм (T1a) — 30 случаев (2,2%); 2) с карциномами 5–10мм (T1b) — 199 больных, 14,8%; 3) группу больных с опухолями 10–20мм (T1c) — 1112 случаев, 83%.

Мы сравнили распределение размеров опухолей (T1a, T1b и T1c) в различные годы лечения (<1995г, 1995–2000гг, 2000–2005гг, 2005–2010гг, >2010г), оценили корреляцию клинических и морфологических характеристик и размера опухоли, оценили прогностическое значение гетерогенности рака молочной железы I-стадии. Статистический анализ осуществлен с использованием международной статистической программы SPSS 20.0, различия считались достоверными при p<0,05.

Результаты исследования: При сравнении долей опухолей (T1a, T1b и T1c) среди женщин, получивших лечение в различные временные периоды, нами отмечено прогрессивное увеличение доли «малых» опухолей (T1a и T1b) с течением времени. Так, опухоли 0–5мм (T1a) практически отсутствовали у больных, получивших лечение до 1995года (0,3%) и были диагностированы уже в 4,3% случаев у женщин, получивших лечение позже 2010 г. Доля карцином T1b увеличилась с 8,7% (<1995г) до 22,1% (>2010г). Соответственно, сократилась доля опухолей размером T1c 91% до 73,6% (p<0,0001), что является результатом улучшения уровня инструментальной диагностики.

Нами выявлено, что возраст женщин значимо не коррелировал с размером опухоли (p>0,05), в отличие от гистологического типа, степени анаплазии и иммунофенотипа опухоли (p<0,05). Так, доля протокового рака прогрессивно возрастала с увеличением размера опухоли (при T1a- размере составляла 60%, при T1b-78,4% и при T1c- 82,3%), а доля благоприятных типов опухоли (тубулярный, папиллярный рак) была максимальна (23,3%) при опухолях T1a и составляла всего 5,7% — при опухолях T1c (p=0,002). Доля высокодифференцированных раков G1 при опухолях T1a была максимальна (42,3%) и минимальна — при карциномах T1c (9,9%). Причем, низкодифференцированные раки G3 отсутствовали у пациенток с микрокарциномами T1a и были представлены только при T1b (6,3%) и T1c размерах опухоли (7,4% случаев), p<0,0001.

Люминальный А подтип преобладал среди женщин с опухолями T1a (66,7%), доля его существенно уменьшалась при опухолях T1b (47,8%) и T1c (31,4%). В противоположность этому доля HER2-негативного люминального В подтипа была минимальна при микрокарциномах T1a (6,7%), возрастала до 20,9% (при T1b опухолях) и 27,3% (при карциномах размером T1c). Аналогичные значимые различия мы отметили у пациенток с тройным негативным раком (при размере опухоли T1a- 13,3%; при T1c-26,2%), p=0,011. Интересно отметить, что HER2+ не люминальный подтип был представлен только у пациенток с размером опухоли T1b и T1c и отсутствовал у женщин с микрокарциномами T1a.

При медиане наблюдения 79 месяцев дальнейшее прогрессирование болезни выявлено всего у 4,3% женщин с размером опухоли T1a и существенно выше при T1b (14,5%) и T1c-размере опухоли (23,4%), p=0,021. Кроме того, мы выявили важную прогностическую закономерность (p=0,049): с увеличением размера опухоли увеличивается доля пациенток, умерших от дальнейшего прогрессирования заболевания. Так, при микрокарциномах T1a эта доля минимальна (4,3%); при размере опухолей T1b — 9,4%, а при размере опухоли T1c составила уже 15,3%. Лучшие показатели 5 и 10-летней безрецидивной выживаемости отмечены у пациенток с микрокарциномами T1a (100% и 83,3%), у больных с опухолями T1b составили 89,9% и 78,8% и были существенно ниже у женщин при размерах карцином T1c (82,6% и 74,1%), p=0,021. При сравнении показателей 5- и 10-летней общей выживаемости мы не выявили существенных различий между подгруппами: у женщин с опухолями T1a — 92,9% и 74,3%; при опухолях T1b- 96% и 84,8% и у пациенток с T1c- размером опухолей- 93% и 80% соответственно (p=0,212). Однако, при сравнении показателей онкоспецифической выживаемости было подтверждено прогностическое значение размера опухоли для риска смерти от прогрессирования заболевания. Максимальные показатели 5- и 10- летней онкоспецифической выживаемости отмечены для пациенток с микрокарциномами T1a (100% и 95,7%); у больных с опухолями T1b составили уже 96% и 85,8% и были существенно ниже при размерах опухоли T 1c (93,7% и 81,5% соответственно), p=0,046.

Выводы: Рак молочной железы I-стадии является гетерогенной группой с благоприятным течением болезни при микрокарциномах размером T1a (0–5мм) и более агрессивном — при опухолях размером T1b (5–10мм) и T1c (10–20мм). Только микрокарциномы T1a имеют благоприятный биологический «портрет» (высокую долю люминальных А раков с низкой степенью злокачественности), что отражается на долгосрочных результатах лечения (минимальная доля рецидивов болезни и смертей от рака и наилучшие показатели отдаленной выживаемости). Биологические характеристики опухолей размером T1b и T1c являются более агрессивными и представлены высокой долей люминального В и тройного негативного иммунофенотипа рака, что существенно ухудшает прогноз болезни. Гетерогенность рака молочной железы I-стадии необходимо учитывать при выборе адъювантных алгоритмов лечения.

Полиморфизмы тимидилатсинтетазы и гена TP 53 в качестве индивидуальных прогностических факторов у больных местно-распространенным раком желудка

Удилова А.А.[1], Залетаев Д.В.[1,2], Хоробрых Т.В.[1], Немцова М.В.[1,2]

Место работы: Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Эл.почта: azia-03@mail.ru

Цель: Поиск индивидуальных прогностических критериев, ассоциированных с клинико-морфологическими характеристиками рака желудка и эффективностью адьювантной химиотерапии у больных, оперированных по поводу местно-распространенного рака желудка.

Задачи. Выявить корреляцию молекулярно-генетических изменений опухоли с эффективностью комбинированного лечения у больных местно-распространенным раком желудка.

Материалы и методы: Исследовали 80 больных местно-распространенным раком желудка, находившихся на лечении с 2009 г. по 2011 г. в КФХ им. Н.Н. Бурденко ПМГМУ им. И.М. Сеченова. 32 больным выполнено только радикальное оперативное лечение. 58 в послеоперационном периоде проведена адьювантная химиотерапия. У всех больных в операционных образцах проведено исследование полиморфизмов гена TYMS, кодирующего фермент тимидилатсинтетазу, расположенных в 5\ «(R2/R3 и G>C) и 3\» (делеция 6 нуклеотидов) нетранслируемой области, а также исследовали полиморфизмы гена TP53: замена Arg > Pro в 72 кодоне и инсерция 16 нуклеотидов в 3 интроне. Медиана наблюдения за больными составила 37 месяцев.

Результаты и обсуждение: При изучении взаимосвязи между полиморфизмами гена TYMS и клинико-морфологическими характеристиками опухоли у 80 больных выявлено, что в группе с генотипом 2R/2R достоверно чаще (p=0,047) выявляли метастатическое поражение региональных лимфоузлов. Среди больных с генотипом A-6/A-6 достоверно чаще встречается интестинальный тип рака желудка (p=0.0375), а также высоко — и умеренно дифференцированая аденокарцинома (p=0.033). Среди 58 больных, которым проводилась химиотерапия в послеоперационном периоде, смешанный полиморфизм 3G/3G достоверно чаще встречается (p=0.024) в группе пациентов, у которых в течение первых 3 –х лет после операции возник рецидив заболевания, а генотип 2G/3C достоверно чаще встречается (p=0.023) у пациентов, у которых отсутствовал рецидив заболевания. Генотип 3G/3G относится к неблагоприятным генотипам с высоким уровнем экспрессии TC, что связано с худшим ответом на адьювантную химиотерапию. и, соответственно, худшим прогнозом, в то время как генотип 2G/3C связан с низким уровнем экспрессии и с лучшим прогнозом. При изучении полиморфизмов гена TP 53 у 58 больных, подвергшихся комбинированной терапии, выявлено, что полиморфизм Pro/Pro достоверно чаще определяется в группе больных, у которых в течение 3–х лет после операции на фоне адьювантной химиотерапии возник рецидив опухоли (p= 0.031). В то время как полиморфизм Arg/Pro чаще встречается у больных с отсутствием рецидива заболевания (p= 0.054). Гомозиготы Pro/Pro имеют худший прогноз, по сравнению с другими генотипами и, соответственно, у таких больных отмечается худшая эффективность адьювантной химиотерапии.

Выводы: Полиморфизмы гена TYMS и гена TP53 могут использоваться в качестве индивидуальных факторов прогноза и оценки эффективности адьювантного лечения больных местно-распространенным раком желудка, а также для персонального подбора схем химиотерапии у больных раком желудка.

Ингибиторы протеолиза в ликворе больных злокачественными глиомами после двух видов локальной интраоперационной химиотерапии

Козлова Л.С., Францияц Е.М., Атмачиди Д.П., Горбунова Т.А.

Место работы: ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Эл.почта: super.gormon@yandex.ru

Цель: Изучение динамики универсальных эндогенных ингибиторов ликвора при двух различных способах локальной химиотерапии злокачественных глиом.

Материалы и методы: В ликворе 42 больных злокачественными глиомами (28 мужчин, 14 женщин, 28–56 лет, T 2–3NxMo) определяли α-2М и α-1ПИ до ЛИХТ (фон), а также на 7 сутки, через 1 и 2 месяца послеоперационного периода. Содержание ЛИХТ-1:0,2 мг карбоплатина вносили в контейнер из гемостатической губки, производили гемостаз и помещали в ложе удалённой опухоли (22 больных). Содержание ЛИХТ-2: интраоперационно, через резервуар Ommaya в ложе удалённой опухоли вводили 0,4 мг цисплатина и 15 мг метотрексата, повторяли ещё 2 раза с интервалом в 1 месяц (20 больных). Взятие ликвора производили люмбальной пункцией на 6–7 день после введения препаратов, общепринятым методом с целью снижения внутричерепного давления, получив предварительно согласие больных. Определение эндогенных ингибиторов осуществляли методом иммуноферментного анализа на стандартных тест-наборах. Контролем служил ликвор 9 больных (6 мужчин 3 женщины, 23–52 лет) у которых исключён воспалительный и/или злокачественный процесс в мозге. Статистическую обработку полученных цифровых данных проводили при помощи пакета сертифицированных прикладных программ Statistica v. 7 и Microsoft Excel XP. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли с помощью t-критерия Стъюдента.

Результаты: Злокачественные глиомы локализовались в больших полушариях головного мозга. Гендерные и возрастные различия в содержании эндогенных ингибиторов не установлены в ликворе, как контрольной группы, так и группы больных, имеющих злокачественную глиому. В ликворе контрольной группы обнаружены следы α-2М и α-1ПИ, в среднем — по 0,06±0,001 мг/л. При злокачественной глиоме количество α-2М и α-1ПИ в ликворе до начала лечения (фон) было увеличено в 9 раз и в 1,8 раза, соответственно, сравнительно с контрольной группой.На 7 сутки после ЛИХТ-1 и ЛИХТ-2 количество α -2М у всех больных оставалось выше, чем в контрольном ликворе, но было ниже данных до лечения (рис. 1, p<0,01). Отмечалось различное течение послеоперационного периода: у ряда больных сохранялась повышенная температура тела, головные боли, головокружения, небольшой неврологический дефицит. В связи с этим, больные разделены на группы: 1 — после ЛИХТ-1 и 3 — после

ЛИХТ-2 — неблагоприятное течение; 2 — после ЛИХТ-1 и 4 — после ЛИХТ-2 — благоприятное течение. В группах 1 и 3 с неблагоприятным течением послеоперационного периода α-2М при обоих видах терапии был ниже, чем в группах 2 и 4 с благоприятным послеоперационным периодом (p<0,01).Через 1 месяц после ЛИХТ-1 и ЛИХТ-2 α-2М практически не изменился, сравнительно с 7 сутками, но после ЛИХТ-2 содержание α-2М было достоверно ниже, чем после ЛИХТ-1 (p<0,01 во всех случаях).Через 2 месяца после ЛИХТ-1 в 22,7% случаев из 22 больных наблюдали продолженный рост опухоли с летальным исходом, у остальных — активность α-2М оставалась высокой. Через 2 месяца после ЛИХТ-2 количество α-2М в ликворе больных снижалось, относительно предыдущего периода и фона (p<0,01 во всех случаях), оставаясь достоверно выше данных контрольного ликвора, летальных исходов в этот период не зарегистрировано.Содержание α-1ПИ на 7 сутки после ЛИХТ-1 и ЛИХТ-2 в группах 1 и 3 (с отрицательной динамикой) было выше, чем в группах 2 и 4 (с положительной динамикой), фона и контрольного ликвора (рис. 2, p<0,01 во всех случаях). Через 1 месяц α-1ПИ в ликворе больных 1 и 3 групп (ЛИХТ-1 и ЛИХТ-2) оставался на уровне фона. У больных 2 группы (ЛИХТ-1) α-1ПИ практически соответствовал данным контрольного ликвора, а в ликворе 4 группы (ЛИХТ-2) в этот срок отмечалось возрастание α-1ПИ на 31,0% (рис.2, p<0,01). Через 2 месяца α-1ПИ в ликворе больных 1 группы (после ЛИХТ-1) оставался выше контроля на 39,1%, в 3 группе (после ЛИХТ-2) он был ниже контроля на 23,2%, а во 2 и 4 группах — соответствовал условной норме контрольной группы (p<0,01). Антибластическая терапия является одним из наиболее перспективных направлений в комплексном лечении злокачественных глиом головного мозга.

Сравнительный анализ изменений универсальных ингибиторов ликвора во 2 (ЛИХТ-1) и 4 (ЛИХТ-2) группах пациентов, а также сопоставление этих данных с отдельными симптомами и тяжестью состояния больных выявили закономерную связь с клинической картиной: состояние больных постепенно улучшалось. Динамика α-2М у больных после ЛИХТ-1 и ЛИХТ-2 при тяжёлом и благоприятном течении послеоперационного периода была сходной, но амплитуда изменений была разной. Динамика α-1ПИ в ликворе больных после ЛИХТ-1 и ЛИХТ-2 различалась при тяжёлом и благоприятном течении послеоперационного периода. Достоверные различия амплитуды и динамики определяемых ингибиторов могли быть связаны с различными ритмом и интенсивностью воздействия применяемых видов терапии. Однократное воздействие ЛИХТ-1, очевидно, оказывалось недостаточным для подавления токсического влияния остаточных фрагментов опухоли в 1 и 2 месяцы после её удаления. Возрастание количества ингибиторов к концу 2 месяца, при тяжёлом течении послеоперационного периода наблюдения после ЛИХТ-1, могло свидетельствовать о развитии локального воспаления или продолженном росте опухоли. Трёхкратное воздействие ЛИХТ-2 могло обеспечить прекращение секреции модифицированных опухолью белков, что стимулировало выработку эндогенных ингибиторов. Истощение α-1ПИ у больных с тяжёлым течением послеоперационного периода после ЛИХТ-2 может свидетельствовать о недостаточной выработке эндогенного белка при отсутствии ингибитора опухолевого происхожденияили модификации его свойств опухолью.

Исследования динамики эндогенных ингибиторов при развившейся злокачественной глиоме головного мозга и различных подходах к её терапии дают материал для понимания нарушений, происходящих при канцерогенезе в ткани мозга, а также для разработки и совершенствования перспективных способов воздействия на них.

Заключение: Умеренная активация α-2М и нормализация α-1ПИ при лечении злокачественных глиом улучшают эндогенную защиту при обоих видах терапии, но ЛИХТ-2 оказалась более успешной.

Полиморфизмы гена TP53 и аллельный дибалланс локуса 17p13.1 в качестве индивидуальных прогностических критериев при раке желудка

Удилова А.А.[1], Немцова М.В.[1,2], Залетаев Д.В.[1,2], Хоробрых Т.В.[1].

Место работы: Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия.[1] Медико-генетический научный центр РАМН, Москва, Россия[2]

Эл.почта: azia-03@mail.ru

Цель: Поиск индивидуальных прогностических критериев, ассоциированных с клинико-морфологическими характеристиками рака желудка, а также эффективностью адьювантной химиотерапии у больных местно-распространенным раком желудка. Материалы и методы: Исследовали 58 больных местно-распространенным раком желудка, находившихся на лечении в КФХ им. Н.Н. Бурденко ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Всем больным проведено комбинированное лечение: радикальное хирургическое лечение по поводу рака желудка, а также в послеоперационном периоде адьювантная химиотерапия. 37 пациентов получали только фторхинолоны (5- фторурацил или кселоду); 21 пациент — фторхинолоны (5 фторурацил или кселоду) в сочетании с препаратами платины (оксалиплатин или карбоплатин). Медиана наблюдения за больными составила 37 месяцев. У всех больных исследовали полиморфизмы гена TP53: замена Arg > Pro в 72 кодоне гена (rs1042522) и инсерция 16 нуклеотидов в 3 интроне (rs17878362). В операционных образцах исследовали аллельный дисбаланс локуса 17p13.1, в котором локализован ген TP53.

Результаты: При изучении rs1042522 и rs17878362 выявлено, что полиморфизм Pro/Pro достоверно чаще определяется в группе больных, у которых в течение 3 –х лет после операции на фоне адьювантной химиотерапии возник рецидив опухоли (p= 0.031). В то время как полиморфизм Arg/Pro чаще встречается у больных с отсутствием рецидива заболевания (p= 0.054). При исследовании аллельного дисбаланса локуса 17p13.1 выявлено, в группе с отсутствием рецидива заболевания в течение 3 –х лет после операции, делеции гена TP53 в опухоли встречались достоверно чаще (p=0.024). Таким образом, аллельный дисбаланс локуса 17p13.1 в опухоли является маркером более благоприятного течения РЖ.

Выводы: Генотипирование больных по полиморфизму rs1042522 гена TP53 можно использовать для персонального подбора схем химиотерапии у больных раком желудка и оценки эффективности адьювантного лечения больных местно-распространенным раком желудка. Аллельный дисбаланс локуса 17p13.1, определенный в опухолевом материале, является фактором благоприятного прогноза при РЖ.

МикроРНК в канцерогенезе опухолей гортани

Екатерина Геннадьевна Никитина, Ольга Владимировна Черемисина, Людмила Николаевна Уразова
Место работы: ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск
Эл.почта: ekatarinanikitina@gmail.com

Развитие злокачественной патологии носит многоступенчатый и зачастую растянутый во времени характер. Известно, что прежде, чем опухоль приобретает свойства злокачественной, эпителий гортани претерпевает ряд изменений, которые интерпретируются как предопухолевые. По мере накопления генетических нарушений в клетках и приобретения свойств опухолевой, патология классифицируется как легкая, средняя и тяжелая (или рак in situ) дисплазия. Данные литературы свидетельствуют, что в зависимости от степени дисплазии злокачественную трансформацию претерпевают от 2% до 74% случаев (Sampedro A, et al, 1994; Weller MD, et al, 2012). Обнаружение молекулярных маркеров, участвующих в процессе трансформации и отвечающих за малигнизацию ткани, в настоящее время является приоритетным направлением. Результаты подобных исследований позволят не только раскрыть фундаментальные аспекты злокачественной трансформации, но и могут быть использованы в клинической практике для уточнения диагноза и прогнозирования развития злокачественной патологии, т.е. могут быть использованы для раннего обнаружения рака и последующего мониторинга заболевания.

Цель исследования: анализ вовлеченности микроРНК в канцерогенез опухолей гортани.

Материалы и методы: в работе был использован парный биопсийный материал (патологически измененная и условно-нормальная ткань) пациентов с предопухолевыми заболеваниями, группу которых составили как лица без диспластических изменений (n=15), так и с дисплазиями 2–3 степени (n=10). Уровень экспрессии микроРНК в ткани рассчитан согласно методу Pfaffl, в качестве гена-рефери выбрана микроРНК-103. Статистическая обработка данных произведена с использованием пакета программ Statistica 8.0.

Результаты: анализ уровня экспрессии микроРНК-18a, –21,–155,–200a,–200c,–205,–221 и –494 в 25 парных образцах, полученных от пациентов с предопухолевыми заболеваниями, показал аберрантную экспрессию некоторых микроРНК. Выявлена тенденция к снижению экспрессии микроРНК-200a,–205 и –221 в патологически измененной ткани относительно прилежащей условно-нормальной. Для других же микроРНК показано повышение экспрессии по мере утяжеления диагноза. Так, при развитии дисплазии, в результате накопления нарушений на генетическом уровне, наблюдается гиперэкспрессия онкогенной микроРНК-21 (p=0,004), однако среди пациентов без диспластических изменений показатель экспрессии этой молекулы имеет значительный разброс, что затрудняет определение ее диагностической ценности. Причем для микроРНК-21, а также –155 и –200c выявлена положительная корреляция с диагнозом пациента (r=0,41, p=0,039; r=0,42, p=0,037; r=0,46, p=0,018, соответственно).

В клинической практике существенным моментом для отнесения пациента к группе риска развития злокачественной патологии является разделение на подгруппы лиц без диспластических изменений и с дисплазией 2–3 степени, поэтому были объединены подгруппы с Д2 и Д3, что обоснованно с точки зрения гистологической стратификации диагноза. Выявлено, что для микроРНК-155 и –200c показана значимая гиперэкспрессия среди больных с Д2 и Д3 в сравнении с пациентами первой подгруппы (15vs10, p=0,045 и p=0,020, соответственно).

Заключение: полученные данные свидетельствуют, что по мере утяжеления диагноза происходит накопление нарушений на молекулярном уровне, в т.ч. с участием некоторых микроРНК, что дает основание судить о вовлеченности микроРНК в процесс малигнизации клеток и развитие рака гортани. Результаты позволяют предположить о перспективности проведения дальнейших исследований относительно роли этих микроРНК и определения их диагностической и прогностической ценности.

Литий как фактор сопряжения нарушений минерального и углеводного гомеостаза при злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей

Ерлыкина Е.И., Обухова Л.М., Алясова А.В.а, Горшкова Т.Н., Французова В.П.
Место работы: ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия
Эл.почта: ObuhovaLM@yandex.ru

Влияние процессов метаболизма углеводов и минерального обмена на малигнизацию клеток было наглядно показано в ряде работ (Aiba, 1999; Khuri 2000). Целью данного исследования стал анализ молекулярных механизмов взаимосвязи углеводного и минерального гомеостаза с процессами канцерогенеза.

Материалы и методы: Изучена плазма крови 73 больных злокачественными новообразованиями эпителиальных тканей, ранее не подвергавшихся противоопухолевому лечению, и плазма крови 31 практически здоровых лиц. Определение концентрации глюкозы, гликилированного гемоглобина, макроэлементов (Na, K, P, Ca, Cl, Mg) проводили на анализаторе \»КонеЛаб 20/20i\» (Финляндия). Содержание С-пептида, иммунореактивного инсулина оценивали методом иммунохемилюминисценции на анализаторе \«Liaison\» (Италия). Биохимические параметры плазмы крови оценивали на анализаторах \«КонеЛаб 20/20i\» (Финляндия) и \«Liaison\» (Италия). Анализ уровня микроэлементов осуществляли методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на спектрометре iCAP6300Duo (Thermo Scientific, США). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ BIOSTAT.

Результаты и Выводы: При злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей выявлено некоторое повышение толерантности к глюкозе. Рост содержания суммарного иммунореактивного инсулина при отсутствии значимых различий по С-пептиду может быть связан с повреждением механизма трансдукции инсулинового сигнала, а также нарушением его метаболизма. Концентрация глюкозы крови в исследуемой группе пациентов находилась на верхней границе нормы или превышала ее, что обусловило статистически достоверную взаимосвязь (r=0,513) опухолевого процесса с уровнем этого углевода. Выявленные значимые корреляции наличия канцерогенеза с содержанием гликилированного гемоглобина (r=0,425) и иммунореактивного инсулина (r=0,563)

также свидетельствуют о связи нарушений углеводного обмена с малигнизацией клеток.
При канцерогенезе в плазме крови обнаружено значимое снижение уровня Na, увеличение содержания K и P по сравнению с показателями практически здоровых людей. Анализ уровня микроэлементов в плазме крови показал снижение концентрации Cu, Fe, Li (в 3–7 раз), рост содержания Sr. Особый интерес представляют выявленные изменения концентрации Li. Литий оказывает множественные эффекты на жизнедеятельность клеток, влияя на ряд элементов систем мессенджеров: G-белки, протеинкиназы, аденилатциклазы, инозитолтрифосфат, 3β киназу гликогенсинтазы. (Williams, Harwood, 2000; Karlović, Buljan, 2008). Поскольку малигнизированные клетки более чувствительны к TRAIL-индуцированному апоптозу (Wu, Lippman, 2011) и под действием солей лития наблюдается активация каскада каспаз данного сигнального пути (Lan et al, 2013), обнаруженное в нашем исследовании снижение концентрации лития в плазме крови в несколько раз уже на начальных стадиях злокачественных новообразований, может являться одним из патогенетических механизмов канцерогенеза. С другой стороны, именно литий может оказаться тем сопрягающим элементом между процессами канцерогенеза и выявленным нарушением углеводного обмена, о чем свидетельствует способность этого металла ингибировать высвобождение инсулина при повышении концентрации глюкозы (Fontela et al,1987).
Таким образом, нарушение минерального гомеостаза является значимым звеном в дезинтеграции метаболических процессов при канцерогенезе.

Особенности экспрессии маркеров эпителиально-мезенхимального перехода и метастатического потенциала случаев базальноподобного рака молочной железы

Засадкевич Ю.М., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. (г. Екатеринбург, Россия)
Место работы: ГБУЗСО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург
Эл.почта: yulkat@bk.ru

Кадгерины — молекулы клеточной адгезии, обеспечивающие гомофильную и гетерофильную связи между клетками, а также участвующие в передаче сигналов посредством связи с α-, β-, p120-катенинами. Переключение кадгеринов с E- на N-кадгерин стимулирует эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и приводит к инвазии клеток и метастазированию. ЭМП является финальной стадией опухолевой дедифференцировки и запускается рядом сигнальных механизмов, ответственных за адгезию и пролиферацию опухолевых клеток. Молекулярными маркерами ЭМП являются снижение экспрессии E-кадгерина, повышение экспрессии N-кадгерина и виментина опухолевыми клетками. Повышенная экспрессия P-кадгерина также способствует реализации ЭМП через активацию Snail. Экспрессия VE-кадгерина опухолевыми клетками увеличивается во время ЭМП.
Цель: Изучить экспрессию маркеров эпителиально-мезенхимального перехода и метастатического потенциала случаев базальноподобного рака молочной железы.
Материалы и методы: Экспрессию рецепторов на клетках карциномы молочной железы определяли при помощи иммуногистохимического метода с использованием моно- и поликлональных специфических антител. Все иммуногистохимические реакции осуществлялись в автостейнере «DAKO»(Дания), с использованием буфера Dako Wash Buffer, системы визуализации Dako EnVision+Dual Link System-HRP, хромогена Dako Liquid DAB+ Substrate Chromogen System фирмы (DAKO, Дания). Оценку реакции осуществляли на микроскопе «Zeiss Ymager M» (Германия). Нами была изучена экспрессия E-кадгерина, N-кадгерина, P-кадгерина и VE-кадгерина при базальноподобном подтипе рака молочной железы. Кроме того с помощью моноклональных антител Monoclonal Mouse Anti-Swine Vimentin и моноклональных антител Mouse Anti-Human KI-67 Antigen фирмы (DAKO, Дания) изучалась экспрессия Vimentin и Ki67. В исследуемую группу вошли 50 соответствующих случаев.
Результаты: Обнаружено наличие коэкспрессии E-кадгерина и P-кадгерина во всех случаях. Экспрессия N-кадгерина определялась в 14% случаев. VE-кадгерин экспрессировали 20% опухолевых клеток. Дополнительно исследовали экспрессию виментина, которая определялась в 93% случаев. Базальноподобный рак молочной железы встречался в 17% от общего числа всех исследованных случаев. В результате исследования группы базальноподобного рака молочной железы, было выявлено, что средний индекс пролиферативной активности составил 70.0±0.8%. Положительная экспрессия Vimentin определялась в 75% случаев. Выявлена сильная положительная корреляционная связь между уровнем пролиферативной активности и экспрессией Vimentin, r=0,86 ($p<0,05$).
Заключение: появление экспрессии виментина и N-кадгерина свидетельствуют о приобретении опухолевыми клетками свойств мезенхимальных клеток, что является необходимым этапом для интравазации. Выявление VE-кадгерина в опухолевых клетках (в норме экспрессируемого в эндотелиальных тканях) свидетельствует о способности адгезии с эндотелиоцитами, что также имеет значение при первом этапе метастазирования.
Базальноподобный рак молочной железы отличается высокой пролиферативной активностью опухолевых клеток, а также высокой долей случаев с положительной экспрессией Vimentin, свидетельствующей о реализации ЭМП, что является одним из механизмов, обеспечивающим опухолям данной группы высокий метастатический потенциал. Высокая частота положительной экспрессии Vimentin делает его потенциальным биомаркером данного типа опухоли молочной железы.

Применение тестов на основе технологии пиросеквенирования в онкологии

Дрибноходова О.П., Миронов К.О., Дунаева Е.А., Шипулин Г.А.
Место работы: ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва
Эл.почта: Dribnokhodova@pcr.ru

Пиросеквенирование — метод секвенирования ДНК, основанный на детекции пирофосфата, высвобождающегося при синтезе двухцепочечной ДНК на матрице одноцепочечной ДНК. Этот метод позволяет с высокой точностью определять соотношение анализируемых аллелей в образце в количественном формате, что позволяет использовать его для исследования как генетических полиморфизмов (однонуклеотидных полиморфизмов — SNP, делеций и инсерций), так и соматических мутаций.

Соматические мутации в генах сигнального пути рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) встречаются с высокой частотой при различных онкологических заболеваниях. Определение мутаций в 12, 13 и 15 кодонах гена KRAS и в 15 экзоне гена BRAF позволяет предсказывать эффективность применения моноклональных антител и ингибиторов EGFR и BRAF. Разработанная нами методика, реализованная с помощью системы генетического анализа «PyroMark Q24» («Qiagen», Германия), позволяет однозначным образом определять нуклеотидную последовательность 12–15 кодонов гена KRAS и 592–601 кодонов гена BRAF и выявлять все мутации, описанные в этих локусах (www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic/). Предел детекции составляет 3% для мутаций в гене KRAS (G12C, G12D, G13D) и мутаций 600 кодона гена BRAF (V600E, V600K, V600M, V600R), 5–7% для мутаций D594G (5%) и D594V (7%) и 15% для K601N гена BRAF.

Соматическая мутация V617F в гене JAK2 выявляется в большинстве случаев Ph-негативных хронических миелопролиферативных заболеваний (до 90–95% при истинной полицитемии). Количественное определение мутантного аллеля может использоваться для уточнения диагноза, прогнозирования течения заболевания, выбора оптимального лечения и мониторинга эффективности терапии. Методика для количественной оценки мутации V617F в гене JAK2 с использованием системы генетического анализа «PyroMark Q24» позволяет с высокой точностью определять долю мутантного аллеля (коэффициент корреляции Спирмена между ожидаемой и измеренной аллельной нагрузкой 0,999), предел детекции методики составил 7%. Зависимость ожидаемой доли мутантного аллеля в образце от детектируемого значения описывается уравнением прямой со следующими коэффициентами регрессии: y=0,97x–1,32.

Анализ генетических полиморфизмов в генах, участвующих в транспортировке и метаболизме лекарственных препаратов, а также в генах, кодирующих молекулы-мишени препаратов, позволяет прогнозировать ответ организма на назначение различных лекарственных препаратов или их сочетаний, предсказывать эффективность и безопасность лечения. Набор реагентов «АмплиСенс® Пироскрин» (ФСР 2012/13246) включает 7 профилей генетического исследования, позволяющих определять 34 SNP в 14 генах первой и второй фаз биотрансформации и генах белков-транспортеров. Определение этих полиморфизмов направлено на оценку индивидуальных фармакогенетических особенностей организма с целью подбора наиболее эффективной и безопасной лекарственной терапии.

Разработанный при создании набора реагентов «АмплиСенс® Пироскрин» универсальный протокол исследования генетических локусов может быть использован для создания методик выявления и количественного анализа соматических мутаций в других онкогенах, а также для расширения спектра анализируемых генетических полиморфизмов.

Полиморфизм гена фактора некроза опухолей TNF влияет на выраженность депрессии среди операбельных больных РМЖ

Маливанова Т.Ф., Ткаченко Г.А., Родионова М.В., Мазуренко Н.Н. Воротников И.К.

Место работы: ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Эл.почта: tmalivanova@yandex.ru

Цель работы: Исследования последних нескольких лет говорят о тесной связи социо-психологической и физиологической адаптации, значительную роль в которой играет фактор некроза опухоли TNF. Это многофункциональный цитокин, который способен вызывать как апоптоз, так и пролиферацию клеток различных тканей в зависимости от физиологического контекста. TNF секретируется, в основном, моноцитами и макрофагами, а его продукция микроглией контролирует гомеостаз в ЦНС. TNF играет важную роль в канцерогенезе на всех его этапах и ассоциирован с рядом онкологических заболеваний. В то же время показана его ассоциация с депрессией, которая в свою очередь повышает смертность онкологических больных. Известно, что полиморфизм гена TNF способен влиять на продукцию этого цитокина: одно-нуклеотидная замена в сайте –308 (G>A) TNF увеличивает, а в сайте –238 (G>A) TNF — снижает уровень транскрипции. Ранее нами была обнаружена зависимость общей выживаемости больных РМЖ от этих полиморфизмов. Целью работы было оценить влияние полиморфизма гена TNF на выраженность депрессии у российских больных РМЖ.

Материалы и методы: В исследование было включено 63 первичных больных РМЖ, получавших оперативное лечение в отделении опухолей молочной железы НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Средний возраст составил 58,5 (от 30 до 76) лет. Среди них 27,6% были в возрасте <50 лет; 80,0% РЭ+; 22,0% HER2/neu+; по стадиям заболевания I — 29,3%, II — 50,0%, III стадия — 20,7%. Уровень тревоги (Т) и депрессии пациентов (Д) оценивался в баллах по результатам тестирования по шкале HADS, проводившегося в день госпитализации. Для сравнительного анализа использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Для проведения генетического анализа препараты ДНК получали из лейкоцитов периферической крови больных РМЖ. Определение полиморфизмов — 308 (G/A) TNF и –238 (G/A) TNF проводили методами сайт-специфической ПЦР и ПЦР-ПДРФ, соответственно. Для сравнения частоты генотипов в отдельных группах использовали точный критерий Фишера.

Результаты: Аллель –238 (A) TNF был выявлен у 6 больных (9,5%), аллель –308 (A) TNF — у 16 больных РМЖ (25,4%), что не отличается от полученных нами ранее данных для больных РМЖ и женщин без онкологических заболеваний. По результатам генотипирования были выделены следующие группы: 1) носители аллеля –238 (A) TNF (n=6), 2) носители аллеля –308 (A) TNF (n=16), 3) не имеющие таких аллелей (n=42). Одна пациентка была носителем альтернативных (A) аллелей по двум исследуемым сайтам и была отнесена как к 1, так и к 2 группе. Выделенные генетические группы не имели статистически значимых отличий по основным клиническим характеристикам (возрасту, стадии заболевания, рецепторному статусу и гиперэкспрессии HER2/neu). В трех выделенных группах также не обнаружено отличий в показателях уровня тревожности (Т 1=10,5±2,2; Т 2=9,3±0,7; Т 3=8,8±0,5; p≥0,05). В то же время, выраженность депрессии была достоверно выше в группе 1 по сравнению с группой 3 (Д1=9,5±1,2 и Д3=5,0±0,5, соответственно; p< 0,01), но не достигла статистически значимых величин при

сравнении с группой 2 (Д2 =5,9±0,9; p≥0,05), что коррелирует с обнаруженным ранее снижением общей выживаемости носителей аллеля –238 (A) TNF больных РМЖ (Маливанова Т. с соавт., 2013).

Заключение: Таким образом, носительство аллеля –238 (A) TNF (пациенты группы 1) сопровождается повышением уровня выраженности депрессии. Дальнейшее наблюдение, а также расширение исследуемой выборки, позволит оценить прогностическую значимость этих маркеров для РМЖ.

Роль молекулярно-генетического исследования при раке молочной железы

Снигирева Г.П., Агаджанян А.В., Новицкая Н.Н., Новикова Е.И., Румянцева В.А., Телышева Е.Н., Хазинс Е.Д.
Место работы: ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава РФ, Москва
Эл.почта: snigiryova@rncrr.rusni_gal@mail.ru

Одной из актуальных проблем современной медицины является ранняя диагностика онкологической патологии и персонифицированный выбор тактики лечения больных. Тестирование рака молочной железы (РМЖ) на молекулярные нарушения, ассоциированные с наследственной формой заболевания, позволяет более дифференцированно подходить к выбору оптимальной тактики хирургического и лекарственного лечения, а также профилактике онкопатологии у родственников.

Целью данной работы явилась разработка алгоритма молекулярно-генетического обследования лиц с доброкачественной и злокачественной патологией молочной железы для выявления наследственной формы заболевания.

Материалы и методы: Комплексное молекулярно-генетическое обследование пациентов включало: 1) сбор и анализ информации о наличии в семье родственников с онкопатологией; 2) анализ мутации в «горячих точках» генов BRCA1/2 методом аллель-специфичной ПЦР с последующим секвенированием по Сенгеру в случае положительного результата; 3) анализ мутаций в 94 генах методом секвенирования «нового поколения» (NGS); 4) медико-генетическую консультацию «носителей» мутаций.

Результаты: Разработанный алгоритм комплексного молекулярно-генетического обследования успешно применяется клинике РНЦРР. К настоящему времени обследовано более 3000 пациенток с доброкачественными и злокачественными заболеваниями молочной железы. Примерно у 12% обследованных были выявлены наследственные мутации в «горячих точках» генов BRCA1/2 методом аллель-специфичной ПЦР. 108 пациентов с диагнозом рак молочной железы и клиническими признаками наследственного заболевания в возрасте от 30 до 50 лет были отобраны для исследования молекулярно-генетических нарушений в 94 генах методом секвенирования «нового поколения» (NGS). Для каждой пациентки было получено порядка 300 генетических вариантов в 94 генах, ассоциированных с повышенным риском возникновения онкологической патологии. При анализе генетических вариантов в генах предрасположенности к РМЖ (BRCA1, BRCA2, RAD51, TP53, STK11, NBN, PTEN, CHEK2, PALB2, BRIP1, ATM, MLH1, MSH2, MSH6) у 31% пациенток были выявлены клинически значимые мутации в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBS1, ATM, PALB2. Одним из интересных фактов является обнаружение у 7 пациенток двух патогенных мутации в генах, ассоциированных с повышенным риском развития РМЖ, что в свою очередь, может значительно увеличивать риск развития онкологической патологии.

Заключение: Разработанный на основе патогенетического подхода алгоритм обследования лиц с доброкачественной и злокачественной патологией молочной железы позволит существенно улучшить раннюю диагностику и терапию РМЖ.

Микроматричное исследование связи генного полиморфизма и изменение экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости в опухоли молочной железы при проведении неоадъювантной химиотерапии

Цыганов М.М.[1,2], Литвяков Н.В.[1,2], Дерюшева И.В.[3], Слонимская Е.М.[1,3], Чердынцева Н.В.[1,2,3]
[1]ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск, Россия
[2]Лаборатория трансляционной молекулярной и клеточной биомедицины Национального исследовательского Томского государственного университета, г. Томск, Россия
[3]ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия
Эл.почта: TsyganovMM@yandex.ru

Актуальность: Ранее нами было показано, что эффект неоадъювантной химиотерапии (НХТ) связан с изменением экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) в опухоли молочной железы (РМЖ). Непосредственный эффект НХТ отсутствует при повышении экспрессии генов МЛУ и отмечается при снижении их экспрессии в процессе НХТ [Litviakov N. et al., 2013]. Хорошо известно, что одним из факторов, определяющим на индивидуальном уровне вариабельность экспрессии генов, в том числе и генов множественной лекарственной устойчивости, является нормальная генетическая изменчивость, обусловленная генным полиморфизмом (SNP — Single Nucleotide Polymorphism). В этой связи, целью работы явилось широкогеномное исследование ассоциации полиморфизмов с изменением экспрессии генов МЛУ в опухоли молочной железы при проведении НХТ.

Материал и методы: В исследование были включены 69 больных РМЖ. Все пациенты получали 2–4 курса НХТ (FAC, CAX). ДНК выделяли из 69 биопсийных образцов опухолевой ткани до лечения. Тотальную РНК выделяли из 69 парных образцов до лечения и операционных образцов после НХТ. Концентрацию и чистоту выделения ДНК и РНК оценивали на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, USA). Целостность ДНК и РНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, USA). Целостность РНК оценивалась по показателю RIN, который составил 5,6–7,6. Оценку экспрессии генов МЛУ: ABCB1, ABCC1, ABCC2, ABCC5, ABCG1, ABCG2, GSTP1 и MVP проводили при помощи qRT-PCR. Относительная экспрессия МЛУ была оценена с помощью метода Pfaffl. В качестве генарефери использовали ген «домашнего хозяйства» фермента GAPDH (glyceraldehydes-3-phosphate dehydrogenase). В качестве конечного результата изменения экспрессии генов МЛУ использовалось логарифмически трансформированное, по основанию e, отношение уровня экспрес-

сии после НХТ и до лечения, нормализованное значение. Отрицательное значение свидетельствовало о снижении экспрессии гена, положительное — повышении в процессе лечения. Широкогеномное исследование полиморфизмов проводили при помощи микроматрицы высокой плотности CytoScan HD Array (Affymetrix, USA) по 750 000 полиморфизмам для каждого больного.

Результаты: Анализ ассоциации изменения экспрессии с SNP проводился с использованием программы «R». Из 750 тысяч SNP, в первую очередь, были исключены мономорфные полиморфизмы, далее SNP с частотами генотипов, не соответствующими ожидаемым при соблюдении равновесия Харди-Вайнберга, и SNP с частотой редкого аллеля менее 3%. В итоге осталось 500 тысяч полиморфизмов.

Расчёт уровня значимости различий был сделан для рецессивной генотипической модели — редкий генотип против гетерозиготного+частый генотипы. Редким аллелем считается тот, у которого частота ниже в контрольной группе. Рецесивная генотипическая модель была выбрана согласно информационному критерию Акаике. Для коррекции уровней значимости на множественные сравнения использовалась поправка Бонферонни.

В результате биоиформатического анализа были установлены 24 SNP: RUNX3 rs4649067, RGS18 rs12038249, LOC100652834 rs72744325, LOC727982 rs4561675, LOC727982 rs13387924, LOC727982 rs2015335, LOC727982 rs17019777, LOC727982 rs825939, LOC727982 rs825938, LOC727982 rs825936, LOC727982 rs2592087, SLC1A3 rs12656269, SLC1A3 rs34139494, NIPBL rs292196, NIPBL rs292180, C5orf42 rs6861906, SLIT3 rs11955511, CREB5 rs12374788, CREB5 rs17715204, CREB5 rs17642676, CREB5 rs17715746, SLC1A2 rs61882292, SENP1 A>T, LINC00593 rs12901014; статистически значимо (p~0,0065) с учетом поправки Бонферонни, связанные с изменением экспрессии всех генов множественной лекарственной устойчивости, кроме ABCC5.

В 100% случаях у носителей редкого генотипа всех представленных полиморфизмов отмечается снижение экспрессии всех генов лекарственной устойчивости. Причем средний уровень снижения экспрессии, в данном случае, составляет –9,57577±0,80477 (Mean±SE). У 9 из 67 (13%) носителей гетерозиготного или частого генотипов исследуемых SNP наблюдается повышение экспрессии всех генов МЛУ, в 22% случаев (15/67) их снижение. Для остальных 43 пациентов характерна разнонаправленная экспрессия, причем снижение экспрессии большинства генов (4 и более) отмечается у 44% пациентов (19/43), повышение экспрессии в процессе НХТ в 24 случаях (56%).

В случае однонаправленного повышения и/или снижения экспрессии генов МЛУ, у носителей частого или гетерозиготного генотипов, среднее значение изменения экспрессии составляет 1,31954±0,25236 и –0,93205±0,17278, соответственно.

При разнонаправленном изменении экспрессии у 19 исследованных пациентов снижение экспрессии составляет –1,50385±0,25363, а средний уровень повышения экспрессии у остальных 24 больных 1,26203±0,21152.

Заключение: В результате проведенного исследования, были идентифицированы полиморфные локусы и новые гены, ассоциированные с изменением экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости в процессе неоадъювантной химиотерапии. У носителей редких генотипов идентифицированных полиморфизмов не формируется фенотип множественной лекарственной устойчивости в опухоли и 93% этих больных имеют клинический ответ на НХТ. Эти данные показывают перспективность дальнейшего исследования (валидации) использования выявленных SNP для прогнозирования ответа на НХТ, до начала лечения.

Определение ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов в генах FGFR2, LSP1, хромосомных локусах 2q35, 5q11, 8q24, 16q12 с развитием рака молочной железы в российской популяции

Батенева Е.И.[1,2], Мещеряков А.А.[1], Кадочникова В.В.[2], Трофимов Д.Ю.[2], Рагимов А.А.[3], Любченко Л.Н.[1]

Место работы: [1]ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва; [2]ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва; 3Российский Научный Центр Хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва

Эл.почта: elena.bateneva@gmail.com

Цель: При проведении полногеномных ассоциативных исследований выявлено множество однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с незначительным повышением риска развития рака молочной железы. В распределении этих аллелей существуют популяционные отличия, что обусловливает необходимость валидации ассоциаций. Целью данного исследования являлось определение частот встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов rs2981582 (FGFR2), rs3817198 (LSP1), rs889312 (5q11), rs13281615 (8q24), rs13387042 (2q35), rs3803662 (16q12) в неотобранной выборке больных раком молочной железы и у здоровых женщин в российской популяции, оценка силы ассоциаций указанных полиморфизмов с развитием рака молочной железы.

Материалы и методы: Обследованы неотобранные группы больных раком молочной железы (963 пациентки), здоровых женщин-доноров крови (591 человек). Материалом служила цельная периферическая кровь, генотипирование проведено методом ПЦР в режиме реального времени с анализом кривых плавления с использованием оригинальных олигонуклеотидов.

Результаты: Достоверные ассоциации с развитием рака молочной железы выявлены для полиморфизмов rs2981582 в гене FGFR2 (OR=1.26; 95% CI, 1.11–1.41; p=0.003), rs13387042 в локусе 2q35 (OR=0.84; 95% CI, 0.69–0.98; p=0.02) и rs3803662 в локусе 16q12 (OR=1.30; 95% CI, 1.14–1.45; p=0.002).

Заключение: Подтверждены ассоциации идентифицированных ранее низкопенетрантных однонуклеотидных полиморфизмов rs2981582 в гене FGFR2, rs13387042 в локусе 2q35 и rs3803662 в локусе 16q12 с развитием рака молочной железы в российской популяции. Эти данные могут быть использованы для дальнейших исследований и детального изучения ассоциаций в различных группах больных раком молочной железы. Для однонуклеотидных полиморфизмов rs3817198 в гене LSP1, rs889312 в локусе 5q11 и rs13281615 в локусе 8q24 ассоциации с развитием рака молочной железы в данном исследовании не подтверждены, что, вероятно, связано с их более низкой пенетрантностью.

К вопросу о чувствительности сывороточного опухолевого маркера HE 4 для диагностики рака яичников

Кацюба М.С.[1,2], Хасанов Р.Ш.[1,2,3], Усманова Г.А.[2], Ахметзянова А.Ф.[2], Панов А.В.[1,2], Кобзева И.Г.[1]
Место работы: [1]ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Казань [2]ГАУЗ «Республиканский клинический онкодиспансер» МЗ РТ, г. Казань [3]Приволжский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Казань
Эл.почта: mkatsuba@mail.ru

Цель исследования: — изучение распределения сывороточной концентрации опухолевого маркера HE 4 у пациенток с раком яичников к моменту установления диагноза, а также оценка чувствительности этого маркера для диагностики рака яичников.

Материалы и методы: Мы подвергли ретроспективному анализу все случаи рака яичников, взятые на учет в Республике Татарстан с 1 января по 31 декабря 2013г, в которых до начала противоопухолевого лечения была определена сывороточная концентрация опухолевых маркеров HE4 и CA125. Всего в изучаемую группу вошло 109 пациенток. Сывороточная концентрация HE 4 определялась методом иммуноферментного анализа HE 4 EIA (CanAg, Fujirebio Diagnostics). Чувствительность этого маркера для диагностики рака яичников вычислялась исходя из дискриминационного уровня 150 пмоль/л, указанного в инструкции производителя. Сывороточную концетрацию CA125 определяли методом хемилюминесцентного иммунологического анализа на микрочастицах (CMIA) на анализаторе Abbott Architect i2000SR (Abbot Diagnostics, Abbot Park, IL). При вычислении чувствительности CA125 исходили из международного дискриминационного уровня 35 Ед/л.

Результаты: Возраст пациенток был в интервале от 21 до 86 лет. Средний возраст составил 61,6 года. Диагноз был верифицирован морфологически во всех случаях. Всего зарегистрировано 6 (5%) пограничных опухолей (3 серозных и 3 муцинозных), 39 (36%) серозных аденокарцином, 14 (13%) муцинозных, 15 (14%) эндометриоидных и 2 (2%) светлоклеточные аденокарциномы, а также 2 (2%) стромальных злокачественных смешанных опухоли. В 31 случае (28%) морфологическое заключение не содержало указания на принадлежность к конкретному гистологическому варианту. Первая стадия заболевания зарегистрирована у 21 (19%) пациентки, вторая — у 16 (15%), третья — у 52 (48%), четвертая у 20 (18%) пациентки. Из 6 пограничных опухолей 5 были в 1 стадии и одна во второй.

Среднее значение концентрации HE4 (±стандартная ошибка среднего) составило 492,7 (±30,4) пмоль/л, минимальное — 33,7 пмоль/л, максимальное 904 пмоль/л. При этом, при I стадии средняя концентрация оказалась равной 144,2 пмоль/л, при II стадии — 263 пмоль/л, при III стадии — 458,2 пмоль/л, при IV стадии — 658 пмоль/л. Минимальная концентрация при I, II, III, IV стадиях равнялась соответственно 33,7; 64,7; 73,5 и 171,8 пмоль/л.

С учетом дискриминационного уровня 150 пмоль/л чувствительность HE 4 для диагностики рака яичников (после исключения пограничных опухолей) составила 71,8% (95%ДИ: 66,4–77,3%), а для объединенной группы, включающей как инвазивный рак, так и пограничные опухоли 68,8% (95%ДИ: 62,9–74,7%). Однако, для I–II стадии чувствительность оказалась значительно ниже — 44,7% для инвазивного рака и 35,3% при объединении рака и пограничных опухолей. Чувствительность традиционного маркера CA125 для диагностики инвазивного рака и при объединении его с пограничными опухолями равнялась соответственно 91,3% и 89% для всей группы и 78,1% и 78,4% для I–II стадий. Интересно, что из 34 пациенток с концентрацией HE 4 меньше 150 пмоль/л у 27 концентрация CA125 превышала 40 Ед/л, а из 12 пациенток с концентрацией CA125 меньше 35 Ед/л у 5 концентрация HE 4 превышала 150 пмоль/л. Таким образом, чувствительность комбинации двух изучаемых маркеров составила 93,6%.

Заключение: Опухолевый маркер HE 4 удачно дополняет традиционный маркер рака яичников CA125, несмотря на то, что несколько уступает ему по чувствительности. Необходимы дальнейшие исследования по уточнению чувствительности маркера HE 4 при I и II стадиях, а также с учетом различных морфологических вариантов рака и пограничных опухолей яичников.

Уровень эстрогенов и их метаболитов в инфицированной ткани яичников у женщин больных раком тела матки

Моисеенко Т.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Комарова Е.Ф., Вовкочина М.А.
Место работы: ФГБУ «РНИОИ» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону
Эл.почта: super.gormon@yandex.ru

Цель: Изучить влияние инфекционных агентов на локальный гормональный статус ткани яичников при злокачественной опухоли матки.

Материалы и методы: Исследовали 67 образцов ткани яичников, у больных раком тела матки T1–2N0M0. Средний возраст 53,4±3,2 года. Уровень показателей эстрона (Е 1), эстрадиола (Е 2), эстриола (Е 3), соотношение метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ и 16-ОНЕ, определяли в 10% гомогенатах, методом ИФА с использованием стандартных тест-систем (фирма ХЕМА). В качестве контроля использовали интактную ткань яичников без Ig G к инфекционным агентам. Для определения ЦМВ, ВПГ и хламидийной инфекции в ткани яичников был использован метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica 8,0. Во всех случаях получено письменное добровольное информированное согласие больных.

Результаты: Из 67 образцов ткани яичников 35,8% были заражены комплексом сочетанных инфекций — хламидии+ВПГ+ЦМВ; 32,8% — только ВПГ; 11,9% ЦМВ+ВПГ и 11,9% самостоятельным ЦМВ. Только 7,6% образцов яичников оказались интактными. Результаты исследования свидетельствуют о повышении в 1,6–3,5 раза концентрации Е 1 и снижении Е 2 в 7,3–16,4 раза в инфицированных яичниках, по сравнению с тканями без инфекций. При расчете коэффициента Е 1/Е 2 было установлено, что максимальное превалирование Е 1 — в 25–28,8 раз по сравнению с неинфицированной тканью, наблюдалось при ВПГ и его сочетании с ЦМВ. В остальных случаях — при самостоятельном ЦМВ и сочетании с хламидиями, соотношение Е 1/Е 2 возросло в 15–16 раз. Соотношение метаболитов эстрона 2ОНЕ/16ОНЕ в инфицированной ткани яичников было снижено в среднем в 1,5 раз по сравнению с интактными образцами.

Заключение: В ткани яичников пораженной инфекциями меняется соотношение Е 1/Е 2 в сторону преобладания Е 1 и снижается соотношение метаболитов эстрогенов в сторону превалирования агрессивных 16ОНЕ.

Сравнительный анализ информативности методов морфологической верификации опухолей панкреатодуоденальной зоны

Алексейцев А.В., Мейлах Б.Л.
МАУ ГКБ № 40 г. Екатеринбург.

Цель работы: изучить информативность и дать сравнительный анализ таких методов морфологической диагностики при опухолевом поражении панкреатодуоденальной зоны как чресфистульная эндобилиарная биопсия под рентгенологическим контролем и транскутанная аспирационная тонкоигольная биопсия под ультразвуковым контролем.

Материалы и методы: Для проведения исследования было сформировано две клинические группы пациентов. Группу № 1 составили 44 пациента, с диагнозом рак панкреатодуоденальной зоны, осложнённый механической желтухой. Данным пациентам с целью билиарной декомпрессии выполнялась чрескожная чреспечёночная холангиостомия, а морфологическая верификация процесса осуществлялась путём разработанной нами методики — чресфистульной щипцовой эндобилиарной биопсии под рентгенологической визуализацией (заявка на изобретение 2012151162/14). Среди больных данной группы 45% были представителями мужского пола, 55% — женского. По локализации опухолевого процесса пациенты распределились следующим образом: 66% поражение головки поджелудочной железы, 13,6% рак БДС, 11,4% рак общего желчного протока, 9% — опухоль Клацкина. У 2% пациентов выявлена вторая стадия опухолевого процесса, у 45% — третья, у 53% — четвёртая.

Группу № 2 составили 55 пациентов с аналогичным диагнозом. Всем больным данной группы также выполнялись различные варианты билиарной декомпрессии, однако морфологическая верификация опухолевого поражения осуществлялась путём транскутанной аспирационной биопсии под ультрасонографической навигацией. Данную группу составили 40% мужчин и 60% женщин. 71,3% и мели поражение головки поджелудочной железы, 11% — рак БДС, 5% -рак холедоха, 12,7% — опухоль Клацкина. У 3% пациентов выявлена вторая стадия опухолевого процесса, у 40% — третья, у 57% — четвёртая.

Результаты: Как указывалось выше, всем пациентам, представленным в обеих группах, осуществлялась морфологическая верификация опухолевого процесса. Так в группе № 1 было выполненно 58 биопсий. Подтвердить злокачественный характер поражения удалось у 29 из 44 (66%) больных, при этом 30 пациентам исследование проводилось однократно, 14 больным биопсию выполнили дважды.

В группе № 2 было выполнено 61 исследование. 50 пациентам биопсия выполнялась однократно, 4 пациентам — двукратно, 1 больному — трёхкратно. Верифицировать опухоль удалось у 39 (71%) пациентов.

В группе № 1 чувствительность составила 50%, специфичность — 89%. В группе № 2 — чувствительность составила 64%.

При локализации в области головки поджелудочной железы чувствительность исследования в первой группе пациентов составила 43%, при поражении холедоха — 56%, БДС — 57%, при опухоли Клацкина — 80%. В группе № 2 при данных локализациях процесса чувствительность биопсии составила 77%, 50%, 66%,11% соответственно.

Выводы:

1. Для морфологической верификации опухолевого процесса панкреатодуоденальной зоны, осложнённого обструкцией желчных протоков успешно могут применяться как транскутанная аспирационная тонкоигольная биопсия под ультразвуковым наведением, так и антеградная чресфистульная эндобилиарная щипцовая биопсия.
2. Чувствительность транскутанной тонкоигольной биопсии и чресфистульной эндобилиарной биопсии не имеют статистически значимых различий и составляют 64% и 50% соответственно.
3. Транскутанная аспирационная биопсия наиболее информативна при поражении головки поджелудочной железы и менее — при опухоли Клацкина (чувствительность 77% и 11% соответственно). Чресфистульная антеградная биопсия имеет показатели чувствительности при данных локализациях 43% и 80% соответственно.

Жидкостная цитология в диагностике рака мочевого пузыря

Леонов М.Г.[1], Шелякина Т.В.[2], Тхагапсо А.А.[1], Ершова Я.Х.-Б.[1], Беляева С.А.[1]
Место работы: [1]ГБУЗ \»Онкологический диспансер № 3\» [2]Ростовский научно-исследовательский онкологический институт
Эл.почта: novonko@yandex.ru

Диагностическая ценность традиционного цитологического исследования в диагностике рака мочевого пузыря (РМП) невелика и составляет не более 40–54%.

Цель исследования: — повышение диагностических возможностей цитологической диагностики РМП и его рецидивов.

Материалы и методы: За период 2011–2013 гг. в исследование включено 323 человека, из них 150 пациентов с подозрением на РМП и 173 больных РМП после проведенного комбинированного или комплексного лечения с выполнением различных вариантов органосохраняющих операций.

После выполнения цистоскопии получали спиртовый смыв мочевого пузыря, делили его на две порции, первую исследовали традиционным цитологическим методом, другую — методом жидкостной цитологии (ЖЦ). При выполнении ЖЦ полученный смыв центрифугировали, к осадку добавляли питательную среду 199 для получения клеточной суспензии. Клеточную суспензию центрифугировали в цитофуге. Полученные монослойные tospin-препараты фиксировали по Май-Грюнвальду и окрашивали по методу Романовского-Гимза.

Для оценки эффективности метода ЖЦ проводили сопоставление результатов ЖЦ и традиционного цитологического исследования.

Результаты и их обсуждение: В результате проведенного исследования в сравниваемых группах обнаружена существенная разница в диагностике РМП и его рецидивов после проведенного лечения.

В первой группе из 150 обследуемых традиционным цитологическим методом РМП диагностирован у 89 (59,3%) больных, а методом ЖЦ — у 118 (76,9%). Выявляемость РМП при использовании ЖЦ больше на 32,6%, чем при традиционном цитологическом исследовании ($p<0,05$).

Во второй группе из 173 больных рецидив заболевания диагностирован в 54 (31,2%) случаях, а при использовании ЖЦ — 70 (40,4%). Диагностическая ценность ЖЦ на 29,6% выше ($p<0,05$), чем при обычном цитологическом методе.

В результате применения метода ЖЦ снизилось количество неудовлетворительных микроскопических препаратов на 24,6%. Диагностическая ценность ЖЦ в диагностике РМП и его рецидивов в целом выше в 1,3 раза.

Кроме того, ЖЦ с использованием питательной среды 199, в отличие от традиционного метода, значительно повышает чувствительность цитологического исследования за счет получения монослойных tospin-препаратов, которые характеризуются равномерным, тонкослойным (монослойным) распределением клеточного материала на небольшом участке предметного стекла, хорошей визуализацией деталей ядра и цитоплазмы, значительным снижением числа элементов воспаления, эритроцитов, слизи, бактерий, кристаллов мочевых солей, артефактов, сокращает время и повышает производительность исследования.

Таким образом, использование метода ЖЦ в онкологии, урологии, клинической лабораторной диагностики значительно повышает чувствительность метода цитологического исследования в диагностике опухолей мочевого пузыря.

Зависимость степени злокачественности гастроинтестинальных стромальных опухолей от генетического профиля опухоли

Авторы: Демидова И.А.
Место работы: ГАУЗ \»МГОБ № 62 ДЗМ\»
Эл.почта: ilyagagarin@gmail.com

Введение: Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) в большинстве случаев имеют чрезвычайно плохой прогноз, однако генетические механизмы, ответственные за злокачественный потенциал опухоли известны не до конца.

Цели и задачи: Целью данного исследования было определение типа и частоты мутаций в генах KIT и PDGFRa, а так же частоты потерь гетерозиготности (LOH) локусов хромосом 3, 9, 13, 17 и 22 и установления возможной зависимости степени злокачественности ГИСО различной локализации от изучаемых генетических нарушений.

Материалы и методы: В исследование было включено 39 человек (13 мужчин и 26 женщин) с ГИСО различной локализации. Средний возраст больных составил 60 лет (56 лет у мужчин и 62 года для женщин). В 56,4% случаев опухоль локализовалась в желудке, в 20,5% случаев в тонкой кишке. Остальной материал был получен из опухолей других отделов ЖКТ. Диагноз ГИСО устанавливался на основе гистологических и иммуногистохимических исследований, проведенных в отделении патологической анатомии ГБУЗ МГОБ 62 ДЗМ.

Образцы опухолевой ДНК были проанализированы на наличие мутаций в генах KIT (экзоны 9,11,13 и 17) и PDGFRa (экзоны 12 и 18) с помощью ПЦР с высокоразрешающим плавлением и секвенирования по Сэнгеру. Двенадцать микросателлитных локусов на 3, 9, 13, 17 и 22 хромосомах, связанных с контролем клеточного цикла или поддержания клеточного микроокружения (D22S683, D22S446, D22S685, D22S689, D22S445, D13S262, D22S425, D9S162, D17S804, D17S796, D3S1286, D17S520) были проанализированы на потерю гетерозиготности в опухолевой ДНК методом фрагментного анализа. ПЦР с высокоразрешающим плавлением проводился на приборе CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA), секвенирование и фрагментный анализ на приборе ABI 3500 Series Genetic Analyzer (Life Technologies, USA).

Результаты: Генетический анализ удалось провести для всех 39 образцов (22 опухоли желудка (56,4%) и 8 — тонкой кишки (20,5%)). Мутации в гене KIT (32/39, 82,1%) и мутации в гене PDGFRa (2/39, 5,1%) были выявлены в 34 образцах опухолевой ДНК. 85,3% (29/34) из них локализовались в 11 экзоне гена KIT, из которых 68,9% (20/29) были представлены делециями, 27,6% (8/29) — точечными мутациями, в 1 случае (3,5%) была выявлена дупликация. Мутации в 9 экзоне гена KIT обнаруживались в 8,8% (3/34) образцов и являлись типичной дупликацией 2 аминокислот. Мутаций в 13 и 17 экзонах гена KIT обнаружено не было. Мутация в 12 экзоне гена PDGFRa была обнаружена только в 1 образце, так же как и мутация в 18 экзоне этого гена (2%).

Степень злокачественности ГИСО была оценена согласно критериям, предложенным C. Fletcher и M. Miettinen (2002 г). Всего было выявлено 6 опухолей с низкой степенью, 9 со средней степенью и 24 с высокой степенью злокачественности. Опухолей с «очень» низкой степенью злокачественности выявлено не было.

Анализ LOH был проведен на 39 парах опухолевой и нормальной ткани. Для более детального анализа все образцы были разделены на две группы, в первую вошли образцы с малым количеством потерь локусов (0–2), а во вторую- с большим количеством потерь (более 2). LOH 0–2 локусов (низкой степени) обнаруживалась в 25,6% (10/39) опухолей, в то время как 74,4% ГИСО содержало LOH более чем 2 локусов (высокой степени).

Далее проводилась оценка корреляции степени LOH и степени злокачественности ГИСО. Потери на хромосомах 3q, 9p и 13q наблюдались не более чем по одному локусу для всех трёх степеней злокачественности ГИСО. Потери на 17q были более значительны (до 3), однако, достоверной корреляции количества потерь и степени злокачественности не обнаруживалось. Статистически достоверная тенденция к увеличению потерь с ростом степени злокачественности заболевания была выявлена только для локусов на 22q. Так в группе низкой степени злокачественности количество образцов с малым количеством потерь на 22q составило 83,3% (5/6) в сравнении с 41,2% в группе высокой степени злокачественности ($p= 0,0504$, ОР= 1,6195, ДИ95= 0.9999–1.9768).

При анализе частоты встречаемости более агрессивной мутации в 11 экзоне гена KIT, затрагивающий 557 кодон, было обнаружено, что наибольшее число таких замен 80% (8/10) встречались в опухолях с высокой степенью злокачественности. При этом 75% (6/8) из них имели LOH более 2 локусов на 22q, хотя малый размер группы не позволил достигнуть статистической достоверности.

Выводы: В подавляющем большинстве исследованных образцов ГИСО были обнаружены мутации генов KIT или PDGFRA и LOH большого количества локусов на ана-

лизируемых хромосомах. Частота аллельных потерь 22q достоверно коррелировала с высокой степенью злокачественности опухоли. Для более детальной оценки связи LOH и степени агрессивности ГИСО необходимо изучение онкогенов, ассоциированных с микросателлитам, которые делецируются при LOH.

Оценка степени гетерогенности уровня экспрессии генов ERCC1 и VEGF-A у пациентов с немелкоклеточным раком легкого

Смирнов С.Ю., Бабенко А.С., Пашкевич А.М., Смолякова Р.М.
Место работы: РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь
Эл.почта: rustledeath24@mail.ru

Для солидных опухолей человека характерна высокая степень гетерогенности на различных уровнях, включая морфологию, экспрессию генов, генотип, а также метастатический и пролиферативный потенциал. Фенотипическая и генетическая гетерогенность играет важную роль в процессах неоплазии, опухолевой прогрессии и развитии химиотерапевтической резистентности. Особое внимание в последнее время уделяется генетической гетерогенности, суть которой состоит в наличии альтернативных клонов гистологически однородной ткани опухоли, характеризующихся различными профилями экспрессии молекулярных маркеров. В настоящее время анализ экспрессии генов ERCC1 (Excision repair cross-complementation group 1) и VEGF-A (Vascular endothelial growth factor A) широко используется в молекулярной диагностике онкологических заболеваний, поскольку коррелирует с показателями общей выживаемости и эффективности химиотерапии. Однако степень корреляции данных показателе в различных работах отличается или отсутствует, что в ряде случаев обусловлено гетерогенностью опухолевой ткани. Целью настоящей работы является оценка степени генетической гетерогенности образцов опухолевой ткани немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) по критерию экспрессии гена ERCC1 и VEGF-A.

Материалы и методы: Материалом исследования послужили 40 образцов опухолевой ткани пациентов с немелкоклеточным раком легкого I–IIIA стадии. Диагноз установлен на основании классификации ВОЗ и подтвержден патологами РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова. Ни один из пациентов не получал лучевую терапию или химиотерапию до операции. От каждого образца ткани в исследование было взято 3 случайных среза по 20мг ткани. Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом ПЦР в режиме «реального времени». В качестве референсного гена использовали RNA18S5. Оценка экспрессии генов ERCC1 и VEGF-A проведена с использованием метода –2DDCt. Для получения значений Ср использовали метод максимума второй производной кривых флуоресценции образцов. В качестве контроля использовались образцы нормальной ткани легкого 39 пациентов.

Результаты: Количественные данные ПЦР получены для всех образцов НМРЛ. После проведения нормализации количественных данных ПЦР в режиме «реального времени» (ΔСр = Срмишени — Срреференса), средние значения ΔСр для ERCC1 и VEGF-A составили 15,16±2,62 отн.ед. и 18,49±3,81 отн.ед., медиана 15,0 отн.ед. и 18,33 отн ед. соответственно.

Все значения ΔСр в дальнейшем анализировали относительно данных об уровне экспрессии генов ERCC1 и VEGF-A, полученных для нормальной ткани легкого. Средние значения ΔСр для генов ERCC1 и VEGF-A в нормальной ткани легкого составили 15,28±2,07 отн.ед., и 20,56±2,09 отн.ед., медиана 16,0 отн.ед. и 21,0 отн. ед. соответственно. Коэффициент вариации относительного уровня экспрессии (2-ΔΔСр) для трех срезов одного образца составил от 5,93 до 124,96% для гена ERCC1 и от 0 до 132,8% для гена VEGF-A. Среднее значение CV составило 61,52%±33,05% (медиана 57,56%) для ERCC1 и 70,98%±35,03% (медиана 60,65%) для VEGF-A.

Гетерогенность по диагностическим уровням экспрессии (гипер-, гипо- или нормальный уровень экспрессии) внутри одного образца при анализе трех срезов выявлена в 80% случаев по гену ERCC1 и в 53% случаев по гену VEGF-A. В результате статистической обработки данных с помощью углового критерия Фишера, установлено статистически значимое различие по частоте встречаемости явления гетерогенности диагностически значимого уровня экспрессии гена ERCC1 и VEGF-A ($p<0,01$).

Выводы: Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что внутриопухолевая экспрессия ERCC1 и VEGF-A при НМРЛ является гетерогенной, с различной частотой встречаемости генетической гетерогенности для исследованных генов. Значения коэффициентов вариации относительных уровней экспрессии ERCC1 и VEGF-A, непосредственно использующихся в диагностике, для трех срезов одного образца у большинства пациентов превышают 33%, ($p<0,05$) что указывает на неоднородность выборки.

Таким образом, для получения точных данных об относительном уровне экспрессии генов VEGF-A и ERCC1, особенно в области пограничных значений, необходим анализ множественных срезов одного образца. Для установления более точного профиля экспрессии гена ERCC1 при НМРЛ необходимо большее число срезов, чем для VEGF-A, в связи с повышенной гетерогенностью экспрессии ERCC1 в опухоли.

Клинико-морфологические особенности рака легкого при туберкулёзе

Александров Б.О., Аветисян А.О., д.м.н. проф. Орлова Р.В.
Место работы: Санкт-Петербургский Государственный Университет медицинский факультет.
Эл.почта: Alexandrovboris@live.ru

На сегодняшний день определены стандарты лечения таких заболеваний как рак легкого и туберкулез. Но в связи с увеличением встречаемости сочетанного поражения указанными заболеваниями врачи-онкологи и фтизиатры чаще задаются вопросом об их взаимном влиянии. Диагностика и лечение сочетанных поражений раком легкого и туберкулезом также вызывает трудности.

Цель исследования: Выявить клинико-морфологические особенности течения рака легкого при сочетанном туберкулезном поражении для повышения эффективности диагностики и лечения данной категории больных.

Методы исследования: Исследование проводилось на базе СПбГУЗ «Городской Клинический Онкологический Диспансер» и СПбГУЗ «НИИ Фтизиопульмонологии».

Для анализа было выделено 2 основные группы пациентов. 40 (61,5%) пациентов, у которых клинически и гистологически установлен диагноз рак легкого и на момент

постановки диагноза или в процессе наблюдения не было выявлено туберкулезного поражения и 25 пациентов (38,5%), у которых клинически и гистологически был диагностирован рак легкого и туберкулез. Диагноз в обеих группах ставился на основании клинических, лучевых, и гистологических методов исследования.

Наличие экспрессии мутированного EGFR определялось ПЦР, у пациентов с аденокарциномой легкого и аденосквамозным раком при наличии туберкулеза.

Результаты исследования: Встречаемость в обеих группах, следующих симптомов: кашель, кровохарканье или наличие легочного кровотечения, боль, лихорадка, усталость, потливость по ночам, потеря аппетита и веса сравнима.

При использовании лучевых методов диагностики заподозрить наличие сопутствующего туберкулеза на фоне рака легкого удавалось лишь в тех случаях, когда локализации очагов рака легкого и туберкулеза не совпадали, что наблюдалось лишь у 7 пациентов (28%) нашей выборки.

При исследовании функции дыхания группы пациентов с диагнозом рак легкого при отсутствии туберкулеза, показатели жизненной емкости легких составляли в среднем 83,8%; группы с диагнозом рак легкого при сопутствующем туберкулезе, показатели жизненной ёмкости составляли в среднем 84,6%.

При проведении бактериоскопии мокроты с использованием световой микроскопии с окраской по Цилю–Нильсену, в группе пациентов с диагнозом рак легкого и туберкулез, положительный результат наблюдался у 4 пациентов (16%), при применении диаскинтеста положительные результаты обнаруживались лишь в 44% случаев, то есть у 11 пациентов, при проведении гистологического исследования микобактерия туберкулеза определялась в 100% при условии совпадения локализации поражения, то есть в 18.

При анализе гистологических заключений 40 пациентов с диагнозом рак легкого без туберкулеза опухоль представлена в 16 случаях (40%) плоскоклеточным раком легкого, в 13 (32,5%) аденокарциномой легкого, в 7 (17,5%) крупноклеточным раком легкого, в 3 (7,5%) аденосквамозным раком легкого и в одном случае (2,5%) типичным карциноидом легкого.

В группе пациентов с диагнозом рак легкого и туберкулез был в 12ти случаях (52%) верифицирован плоскоклеточный рак легкого, в 6ти (24%) аденокарцинома легкого, в 2х (8%) аденосквамозный рак легкого, в 2х (8%) крупноклеточный рак легкого, в 1 (4%) эпидермоидный рак легкого и в 1 (4%) типичный карциноид легкого.

Анализ на наличие мутации EGFR в 18–21-м экзонах выявил мутации у 5ти больных с НМРЛ и туберкулезом (5/7; 71,4%). В 4х случаях гистологическим типом рака легкого с мутацией EGFR являлась аденкарцинома. В одном случае — аденосквамозный рак легкого.

В одном случае мутация определялась в 21 экзоне и в 4х случаях в 19 экзоне гена EGFR.

Мутация в 21 экзоне EGFR была представлена точечной аминокислотной заменой Leu858Arg. Мутация в 19ом экзоне была представлена в 3х случаях делецией типа del 746E — A750 и в одном случае делецией типа del 747L–T751.

Вывод: Полученные данные свидетельствуют о том, о том, что значимого различия во встречаемости и выраженности симптомов рака легкого и рака легкого при сочетанном туберкулезе не обнаружено. Наличие или отсутствие изменений в клиническом анализе крови, или данных лучевых методов исследования не позволяют достоверно судить об отсутствии туберкулезного процесса на фоне рака легкого.

Исследование функции внешнего дыхания не может являться диагностическим критерием для исключения как первичного туберкулеза при раке легкого, так и реактивации туберкулеза на фоне онкологического процесса

Исходя из эффективности микроскопии мокроты, диаскинтеста и гистологического исследования биоптатов при определении микобактерии туберкулеза, можно говорить о необходимости расширения показаний для гистологической верификации диагноза, как при раке легкого, так и при туберкулезе. В связи с недостаточной эффективностью микроскопии мокроты и диаскинтеста.

Исходя из нашего исследования при сочетанном туберкулезе наиболее частым гистологическим типом рака легкого является плоскоклеточный рак (52%) и вне зависимости от наличия туберкулеза чаще поражается верхняя доля правого легкого.

В группе пациентов с аденокарциномой и аденосквамозным раком легкого при сопутствующем туберкулезе наблюдалось увеличение встречаемости мутации EGFR по сравнению с данными литературы (71,4%/17%). При подтверждении данной тенденции на большей выборке пациентов, можно расценивать наличие сопутствующего туберкулёза как предиктивный фактор лечения рака лёгкого.

Значение иммуноцитохимического метода при диагностике первичных и метастатических опухолей в плевральной жидкости

Григорук О.Г.[1], Дударенко С.В.[2], Лазарев А.Ф.[1]
Место работы: [1]Алтайский филиал Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина, Барнаул, [2]Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им А.М. Никифорова МЧС России, г. Санкт-Петербург
Эл.почта: cytolakod@rambler.ru

Цель работы: оценить возможности цитологической диагностики патологических процессов в плевральной полости при световой микроскопии и использовании иммуноцитохимического метода.

Материал и методы: Оценены результаты цитологического исследования патологических процессов в плевральной жидкости у пациентов, находившихся на лечении в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» за 9 лет. Препараты для цитологического исследования готовили жидкостным методом, окрашивали по Паппенгейму. С целью уточнения первичного очага метастазирования в плевральной жидкости, диагностики эпителиоидной мезотелиомы плевры, исключения рака при паранеопластических плевритах, подтверждения «реактивного» плеврита, использовали иммуноцитохимические методики с набором маркёров из 32 антител. Оценивали клеточные признаки при световой микроскопии и иммуноцитохимическом исследовании. Статистический анализ проводили на персональном компьютере с использованием программы \»Statistica Microsoft Windows\» версия 10.0, применяли дискриминантный анализ.

Результаты и обсуждение: Злокачественная опухоль в плевральной жидкости установлена у 913 пациентов. 493 (54,0%) пациента имели в анамнезе онкологическое заболевание, диагностировать метастатический про-

цесс данных пациентов было относительно несложно. 420 (46,0%) больных обратились в медицинское учреждение впервые, из них с использованием клинических и инструментальных обследований у 181 (43,1%) больного первичная опухоль установлена достаточно быстро. У 239 (56,9%) пациентов установить первичный очаг злокачественной опухоли было сложно, в этих случаях было необходимо проводить иммуноцитохимические исследования. Кроме этого, у 127 пациентов клеточный состав был сомнительным по принадлежности к числу опухолевых.

Всего проведено 4561 иммуноцитохимических исследований у 366 больных. Использование иммуноцитохимических реакций позволило исключить злокачественный процесс в плевральной жидкости в сомнительных случаях интерпретации клеток при световой микроскопии у 127 (34,7%) больных. Метастаз эпителиальной опухоли в плевральной жидкости с применением иммуноцитохимического метода установлен у 117 (32,0%) пациентов, эпителиоидная мезотелиома диагностирована у 97 (26,5%) больных. Неэпителиальные опухоли диагностированы в плевральной жидкости с применением иммуноцитохимического метода у 25 (6,8%) больных, в числе которых 23 неходжкинских лимфомы и 2 эпителиоидноклеточной меланомы.

С помощью дискриминантного анализа определены доли правильной цитологической диагностики при световой микроскопии в% от числа наблюдений: при эпителиоидной мезотелиоме она составляет лишь 54,00%; при аденогенном раке лёгкого 37,97%, плоскоклеточном и мелкоклеточном раке лёгкого 86,14% и 79,89%; раке молочной железы 91,94%; серозном раке яичника 70,31%; аденокарциноме желудка 28,12%; светлоклеточном раке почки 90,04%; ацинарном раке предстательной железы 42,55%; неходжкинскаой лимфоме 7,94%; при паранеопластическом и реактивном плевритах 55,00 и 50,00%. Таким образом, возможности световой микроскопии диагностики патологических процессов в плевральной жидкости составляют 65,87±25,74%.

С помощью дискриминантного анализа также определены доли правильной цитологической диагностики при использовании иммуноцитохимического метода в% от числа наблюдений: при эпителиоидной мезотелиоме она составляет 93,28%; при аденогенном раке лёгкого 86,43%, плоскоклеточном и мелкоклеточном раке лёгкого 99,18% и 87,63%; раке молочной железы 98,81%; серозном раке яичника 85,63%; аденокарциноме желудка 83,65%; неходжкинскаой лимфоме 93,80%; при паранеопластическом и реактивном плевритах 99,99 и 99,99%. Следует отметить, что при светлоклеточном раке почки и ацинарном раке предстательной железы использование иммуноцитохимического метода диагностики не позволило увеличить точность цитологической диагностики. Таким образом, возможности использования иммуноцитохимических методик при диагностике патологических процессов в плевральной жидкости с использованием дискриминантного анализа составляют 91,76±6,43%.

Выводы: Применение иммуноцноцитохимических исследований позволило увеличить доли точной цитологической диагностики заболеваний в плевральной полости по данным дискриминантного анализа с 65,87±25,74% при световой микроскопии до 91,76±6,43% с использованием иммуноцитохимических исследований.

Особенности патоморфоза при сонодинамической химиотерапии на этапах лучевого лечения рака слизистой полости рта

Розенко Л.Я, Непомнящая Е.М., Тодоров С.С., Гусарева М.А., Францианц Е.М. Комарова Е.Ф., Крохмаль Ю.Н., Донская А.К.

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону Эл.почта: super.gormon@yandex.ru

Цель: Исследовать морфологический ответ опухоли на воздействие, включающее проведение сонодинамической химиотерапии при дистанционной гамматерапии (ДГТ) рака слизистой полости рта (РСПР).

Материалы и методы: 31 пациенту РСПР Т 2–4N0–2M0, в перерыве между фракциями разовой очаговой дозы 1,2+1,2 Гр при ДГТ проводилась локально на очаг опухоли сонодинамической химиотерапии 5 мг платидиама в смеси с солкосерил гелем с помощью ультразвукового воздействия частотой 0,88 МГц±0,33%, и I=1,0Bm/см^2. 30 больным контроля, сопоставимых по клиническим параметрам, проводилась только аналогичная ДГТ. До лечения и после планового перерыва на дозе 40 Гр исследовались биоптаты опухолей по стандартным морфологическим методикам

Результаты: В группе сонодинамическая химиотерапия+ДГТ доля стромы опухоли увеличилась в 1,9 раз, чем до лечения и в 1,6 раз против контроля Соответственно митотическая активность клеток снизилась в 3,9 и 1,9 раз (4,9+1,4% против 19,0+1,1% и 9,5+1,3% -p<0.05). Индекс повреждения паренхимы в основной группе составил 56,3, а в контроле в 2,4 раза меньше — 23,9 (p<0.05) В основной группе определялся выраженный фиброз, наблюдались фокусы клеток, представленные «клетками — тенями», с выраженными дистрофическими изменениями ядра и цитоплазмы.

До лечения в опухолях рака слизистой полости рта были выявлены высокие уровни индексов пролиферации Ki-67 и высокий апоптический индекс, соответственно, 88,5±5,8% и 85,1±6,3%, что связано с первичной распространенностью злокачественного процесса. В контрольной группе было отмечено сохранение высокого индекса пролиферации Ki-67 (60–75%) всех клеточных слоев опухоли, наряду с этим обнаруживался и высокий апоптотический индекс (50–65%) клеток всех слоев опухоли. Уровень маркера Ki-67 и экспрессия мутагенного гена p53 по сравнению с исходными данными снизилась лишь в 1,3 и в 1,5 раз соответственно. В образцах опухоли группы сонодинамическая химиотерапия+ДГТ выявлено отсутствие пролиферативной и апоптотической активности клеток плоскоклеточного рака. Клетки базального слоя плоского эпителия вокруг опухоли экспрессировали Ki-67, p53 в 10–15% площади и не отличались от нормальных показателей. Уровень маркера Ki-67 и экспрессия мутагенного гена p53 по сравнению с исходными данными снизились в 7,1 и 6,5 раз соответственно.

Заключение: Сонодинамическая химиотерапия способствует подавлению биологической агрессивности опухоли, обеспечивает существенно более выраженный противоопухолевый эффект по сравнению с действием только ионизирующего излучения.

ПУБЛИКАЦИИ

Содержание

ГЕМОБЛАСТОЗЫ 222

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК 227

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ 230

МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ 237

ОНКОУРОЛОГИЯ 238

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ 243

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (КРОМЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА) 254

ОПУХОЛИ КОСТЕЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ 258

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. 259

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ 267

РАК ЛЕГКОГО 268

ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ 270

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ 271

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 283

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 293

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ 306

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 310

ДИАГНОСТИКА 320

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Отдаленные результаты лечения лимфомы Ходжкина у молодых взрослых

Карицкий А.П.
Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
Эл.почта: 9515321@mail.ru

Молодые взрослые представляют собой уникальную когорту населения с достаточно высоким уровнем онкологической заболеваемости. Лимфома Ходжкина составляет около 12% всех злокачественных опухолей у 19–29-летних пациентов. Группа молодых взрослых не достаточно исследована, т.к. лечение ее проводится в различных вариантах, по разным программам (и педиатрическим и взрослым). Соответственно не изучены отдаленные последствия терапии у таких больных.

Цель исследования — оценить эффективность лечения лимфомы Ходжкина у лиц молодого возраста.

Материалы и методы: В исследование включены сведения о 87 пациентах в возрасте от 19 до 29 лет (средний возраст 24±4 г), лечившихся в 1995–2011 гг. Мужчин было 34 (39,1%), женщин — 53 (60,9%), соотношение по полу 1: 1,6. У 47 пациентов (54%) диагностированы локализованные формы заболевания (I–II стадии заболевания), у 40 больных (46%) — генерализованные (III–IV стадии заболевания). Экстранодальное поражение выявлено в 37 наблюдениях (42,5%). Более половины пациентов (47 или 54%) имели В-стадию злокачественного процесса. У большинства (76 или 87,4%) гистологически выявлялся нодулярный склероз, у 2 больных (2,3%) — лимфоидное преобладание и у 5 (5,7%) — смешанноклеточный вариант, в 4 случаях (4,6%) морфологический тип не идентифицирован. Все пациенты получали от 2 до 11 циклов первичной полихимиотерапии (в среднем 4 цикла) по схемам ABVD (48 больных или 55,2%), BEACOPP (36 или 41,4%), MOPP (2 или 2,3%) и COPP (один больной). Пятидесяти семи больным (65,5%) лекарственное лечение дополнено облучением в различных режимах. Лучевая терапия с методикой вовлеченных зон проведена 15 пациентам (17,2%), расширенных зон — 16 больным (18,4%), радикальную программу (субтотальное и тотальное облучение) получили 14 пациентов (16,1%), в остальных случаях сведений о режиме лучевой терапии не было. Доза облучения варьировала от 20 до 51 Гр.

Результаты: Средний срок наблюдения за больными составил 31 мес (от 3 до 156 мес). Общая актуариальная 3-летняя выживаемость пациентов была 82,7% (SE – standard error — стандартная ошибка, 5,2%), безрецидивная выживаемость — 70,5% (SE 7,2%) и выживаемость, свободная от неудач лечения,— 47,4% (SE 7,8%). У 15 пациентов (17,2%) на фоне проводимой терапии имело место прогрессирование, у 19 больных (21,8%) в сроки от 7 до 80 мес (в среднем через 31 мес) развились рецидивы заболевания.

Заключение: Низкие показатели выживаемости в группе молодых взрослых с ЛХ подтверждают обоснованность изменения роли и задач, стоящих перед комбинированной терапией, главным принципом которой является создание режимов лечения на основе прогностически неблагоприятных факторов риска, что позволит добиться не только хороших результатов, но и снизить побочные эффекты лечения отдаленного периода наблюдения.

Значимость риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков

Кулева С.А.[1,2], Карицкий А.П.[1]
Место работы: [1]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, [2]ГБОУ ВПО «СПбГПМА» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия
Эл.почта: Kulevadoc@yandex.ru

В настоящее время лечение лимфомы Ходжкина (ЛХ) у детей и подростков базируется на принципах риск-адаптированной терапии. Рассчитанные прогностические индексы позволяют отразить имеющиеся у больного неблагоприятные факторы прогноза в виде показателя и стратифицировать пациента в ту или иную лечебную группу с подобранной адекватной лечебной нагрузкой.

Целью исследования стало подтверждение преимущества риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков путем создания математических моделей индивидуального прогноза.

Материалы и методы: В работу включены сведения о 138 пациентах с ЛХ в возрасте от 4 до 18 лет (средний возраст 14 лет), лечившихся по риск-адаптированным программам. Мальчиков было 77 (55,8%), девочек — 61 (44,2%), соотношение по полу составило 1,26: 1. Распределение по стадиям было следующим: у 62 пациентов (44,9%) диагностированы локализованные формы заболевания (I–II стадии заболевания), у 76 больных (55,1%) — генерализованное заболевание (III–IV стадии заболевания). Две трети пациентов (95 или 68,8%) имели В-стадию злокачественного процесса, половина (71 ребенок или 51,4%) — биологическую активность. У большинства детей (89 или 64,5%) гистологическое заключение звучало как нодулярный склероз, у 31 больного (22,5%) выявлен смешанноклеточный вариант и у 13 (9,4%) — лимфоидное преобладание, в 5 случаях (3,6%) морфологический тип не диагностирован. С целью обоснованного отбора факторов, существенно влияющих на возникновение рецидива, была создана корреляционная матрица, включившая 29 параметров, представляющих собой окончательный вариант формализованной информационной карты.

Результаты: При отборе критериев и оценке достоверности на данной когорте пациентов статистически значимую связь на развитие рецидива заболевания оказывали два фактора: IV стадия заболевания (коэффициент корреляции 0,1904, p=0,024) и наличие общих симптомов (коэффициент корреляции 0,1876, p=0,026). Оценка качества полученных измерений была проведена как этап регрессионного анализа. При построении линейной модели для анализа стадии заболевания получены следующие параметры уравнения: R — теоретическое корреляционное отношение — 0,192004281, R2 — коэффициент детерминации — 0,036865644, Adjusted R2 — скорректированный коэффициент детерминации — 0,0297837737, F — расчетное значение критерия Фишера — 5,21, p — уровень значимости — 0,024, Std. Error of estimate — стандартная ошибка уравнения — 0,316500461. Уравнение линейной регрессии представлено в следующем виде: ŷ= –0,090494+0,078050Хст., где ŷ — вероятность рецидива, Хст.— значение параметра «стадия», оцениваемое в абсолютных единицах. Теоретическое значение критерия Фишера составило 3,84, т.е.

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Fфакт (5,21) > Fтеорет (3,84), что подтверждает значимость уравнения в целом. Подобная же модель была построена и для параметра «общие симптомы»: R — 0,189344243, R2–0,0358512422, Adjusted R2–0,0287619131, F — 5,057, p — уровень значимости — 0,026, Std. Error of estimate — 0,316667091. Уравнение линейной регрессии следующее: ŷ = –0,055609+0,130077Хсимпт., где Хсимпт.— значение параметра «общие симптомы», оцениваемое в абсолютных единицах. Уравнение также оказалось значимым, т.е. Fфакт (5,057) > Fтеорет (3,84). Уравнение же множественной регрессии с данными параметрами выглядело следующим образом: ŷ = –0,156702+0,056748Хст.+0,092922Хсимп.; коэффициент детерминации составил 0,05241494. Представленное уравнение в целом и отдельные его элементы перестали быть значимыми при построении множественной регрессии, что не позволяет использовать их для прогнозирования рецидива лимфомы Ходжкина.

Заключение: Включение в корреляционный анализ параметра «риск-адаптированная терапия» уменьшает влияние неблагоприятных факторов на возникновение рецидива, и доказывает адекватность подбора лечебных нагрузок и преимущество этих протоколов перед унифицированными программами, использовавшимися до периода введения риск-адаптированного лечения. Было доказано, что необходимо учитывать принципы «response-adapted therapy», когда эффективные методы лечения частично компенсируют негативное влияние некоторых неблагоприятных клинических признаков, сводя к минимуму их значение в прогностических моделях.

Объем опухолевого поражения как предиктивный фактор у детей и подростков с лимфомой Ходжкина группы неблагоприятного прогноза

Кулева С.А.[1,2], Карицкий А.П.[1]
Место работы: [1]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, [2]ГБОУ ВПО «СПбГПМА» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия
Эл.почта: Kulevadoc@yandex.ru

До сих пор не существует образцовой прогностической модели, которая позволила бы идентифицировать пациентов с высоким риском резистентной формы лимфомы Ходжкина (ЛХ). В настоящее время больных с неблагоприятным прогнозом можно определить лишь апостериорно, когда риск рефрактерности материализован либо в прогрессировании заболевания на фоне специфического лечения, либо в отсутствии полной ремиссии после завершения терапевтической программы. В ожидании открытия идеальной прогностической модели при ЛХ или высокоэффективной комбинации прогностических факторов, или даже излечивающего 100% больных режима лекарственной терапии нам предлагается лишь усовершенствовать методику исследования влияния на прогноз уже существующих клинических и лабораторных детерминант. В этой связи, появление 20 лет назад мнения о взаимосвязи клинико-лабораторных параметров с объемом опухолевого поражения, как конечного результата иммунологических расстройств, представляется наиболее перспективным направлением изучения.

Цель исследования — оценка влияния на показатели выживаемости объема опухолевого поражения у пациентов с ЛХ неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы: В исследование были включены сведения о 126 пациентах с ЛХ в возрасте от 2 до 18 лет (средний возраст 11 лет), получивших риск-адаптированную терапию по протоколам DAL-HD-like и СПбЛХ-05 в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. Протокольные программы отличались условиями стратификации больных на группы риска и комбинациями и режимами проведения полихимио- и лучевой терапии. При стратификации пациентов, получивших терапию по протоколу DAL-HD-like, в 1-ю группу риска (благоприятную) включались больные с IA-IIA стадиями, во 2-ю (промежуточную) — с IIB-IIIA стадиями и в 3-ю (неблагоприятную) — с IIIB-IV стадиями. В программе СПбЛХ-05 распределение пациентов основывалось на значении прогностического индекса (ПИ), представляющего собой арифметическую сумму неблагоприятных факторов (возраст 10 лет и старше, поражение 4 и более лимфатических зон, размер конгломерата 5 см и более, IV стадия, общие симптомы (B) и биологическая стадия «b»); больные были стратифицированы в 1-ю или благоприятную (ПИ=0..2), во 2-ю или промежуточную (ПИ=3–4) или в 3-ю или неблагоприятную (ПИ=5–6) группы риска. Согласно программам в 1-ю группу риска с благоприятным прогнозом включено 58 больных (46%), во 2-ю с промежуточным прогнозом — 50 (39,7%) и в 3-ю с неблагоприятным прогнозом — 18 пациентов (14,3%). Всем больным определялся объем опухолевой массы, рассчитанный по следующей формуле: V= –4,3+8,3xIPI2+22,7x [число зон поражения (+3 при наличии «bulky»)], где V — volume — объем опухолевой массы, IPI — International Prognostic Index — международный прогностический индекс.

Результаты: Анализу подверглась группа с неблагоприятным прогнозом, в которой средний объем опухолевого поражения составил 341 см^3/м^2 [165; 606,7]. При использовании статистико-математического анализа удалось вычислить критическое значение объема опухолевого поражения для этих пациентов, превышение которого существенно уменьшало показатели выживаемости,— 345 см^3/м^2. Информативность величины объема опухолевого поражения оказалась достаточно высокой, чувствительность составила — 100%, специфичность — 71,4% (Area Under Curve = 0,9107), при этом p=0,0000002611. Выживаемость больных с показателем объема опухолевого поражения, превышающим 345 см^3/м^2, была лишь 23% [3; 43], в то время, как общая выживаемость у пациентов с объемом менее 345 см^3/м^2 составила 100%.

Заключение: Вычисление относительного объема опухолевого поражения при лимфоме Ходжкина у больных из неблагоприятной группы риска представляется наиболее простым и значимым параметром, который можно использовать в повседневной клинической практике с целью оценки прогноза заболевания и стратификации пациентов с выделением когорты, для терапии которой необходимо проведение эскалированных программ.

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Влияние массивного опухолевого поражения на выживаемость пациентов с лимфомой Ходжкина

Карицкий А.П.
Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
Эл.почта: 9515321@mail.ru

С помощью современных программ возможно полное излечение около 70% пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ), оставшиеся 30% больных требуют эскалированных режимов лекарственной терапии. Для идентификации этой группы применяется анализ различных предиктивных факторов. При многих злокачественных заболеваниях, в т.ч. и ЛХ при создании прогностических моделей массивная опухолевая «нагрузка» является наиболее важным параметром, непосредственно оказывающим влияние на выживаемость пациентов

Целью исследования явилась оценка составляющих массивного опухолевого поражения, а именно, сведений о медиастинально-торакальном индексе (МТИ), размере наибольшего конгломерата и числе зон поражения, при лимфоме Ходжкина у лиц молодого возраста и анализ их прогностического значения.

Материалы и методы: В исследование включены данные о 87 пациентах в возрасте от 19 до 29 лет (средний возраст 24±4 г). Мужчин — 34 (39,1%), женщин — 53 (60,9%), соотношение по полу 1: 1,6. Распределение по стадиям было практически одинаковым: у 47 пациентов (54%) диагностированы локализованные формы заболевания (I–II стадии заболевания), у 40 больных (46%) — генерализованное заболевание (III–IV стадии заболевания). Экстранодальное поражение выявлено у 37 больных (42,5%). Более половины пациентов (47 или 54%) имели В-стадию злокачественного процесса. У большинства (76 или 87,4%) гистологически выявлен нодулярный склероз, у 2 больных (2,3%) — лимфоидное преобладание и у 5 (5,7%) — смешанноклеточный вариант, в 4 случаях (4,6%) морфологический тип не диагностирован.

Результаты: Согласно проведенному ROC анализу пороговыми параметрами, значительно ухудшающими прогноз заболевания, оказались значения МТИ более 0,33, размера конгломерата более 46 мм и число зон поражения более 5. Использование корреляционно-регрессионного анализа выделило лучшую регрессионную модель для МТИ — линейную — с соответствующим максимальным значением коэффициента детерминации и минимальной остаточной дисперсией ($\hat{y} = -0{,}928971 + 4{,}008252x$). Уравнение по F-критерию Фишера и коэффициент детерминации оказались статистически значимы (Fфакт (46,74) > Fтеорет (4,17)). При построении линейных и нелинейных регрессионных моделей для составляющих «периферическая лимфаденопатия» и «число зон поражения» значимого влияния на прогноз не выявлено ($p=0{,}9237$ и $p=0{,}3385$ соответственно). Связь показателя МТИ оказалась существенной и с отдаленными результатами. Безрецидивная выживаемость в группе пациентов с МТИ менее 0,33 составила 100%, в группе с МТИ более 0,34–41% (log-rank test 0,04649).

Заключение: Доказано достоверное влияние на прогноз заболевания лимфомой Ходжкина у лиц молодого возраста медиастинально-торакального индекса. Такие факторы, как «периферическая лимфаденопатия» и «число зон поражения» имели меньшее предсказательное значение. Эти составляющие являются ни чем иным, как показателями массивности опухолевого поражения и требуют дальнейшего изучения.

Модификация программ первичной терапии лимфомы Ходжкина с целью снижения риска легочной токсичности: отдаленные результаты одноцентрового исследования

Богатырева Т. И.[1], Афанасова Н. В.[1], Силантьева Н. К.[1], Яннаева Ю. Г.[2], Павлов В. В.[1]
Место работы: [1]ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздрава РФ, г. Обнинск
Эл.почта: bogatyreva@mrrc.obninsk.ru

Современные программы терапии больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) открыли перспективы достижения стойкой ремиссии в 85–95% случаев, что повысило требования к качеству последующей жизни. Одним из компонентов схем полихимиотерапии первой линии ABVD и BEACOPP является блеомицин, способствующий развитию легочной токсичности самостоятельно, а также в сочетании с другими химиопрепаратами (гемцитабином, брентуксимабом, колониестимулирующими факторами) и облучением средостения. Привлекательность блеомицина обусловлена низкой миелотоксичностью и эффективностью, которая не позволила обосновать переход со схемы ABVD на схему AVD по итогам финального анализа исследования Немецкой группы лимфом HD 13. Продолжено изучение модификаций схемы BEACOPPesc без блеомицина (EACOPP, BrECADD, BrECAPP).

Цель исследования состояла в изучении вклада блеомицина в частоту и выраженность ятрогенных легочных осложнений при лечении ЛХ по протоколам ФГБУ МРНЦ.

Базу исследования составили клинико-рентгенологические данные 576 первичных больных ЛХ II–IV стадий, получивших суммарно 6–8 курсов полихимиотерапии (ПХТ) и лучевую терапию (ЛТ). В основной группе назначали схему ABVD или BEACOPP с заменой последних 1–2 курсов на COPP/CVPP с целью снижения кумулятивной токсичности ПХТ и ЛТ. В историческую группу сравнения вошли 92 больных, получавших COPP+ЛТ. Средостение облучали до СОД 20–24 Гр: при неполной регрессии в режиме ускоренного гиперфракционирования (УГФ), при полном ответе — в традиционном режиме (ТФ).

Цифровая рентгенография (ЦР) органов грудной полости проводилась всем больным до лечения, на его этапах (после 2, 4, 6, 8 циклов ПХТ, до и после облучения средостения), а также после окончания лечения — спустя 3, 6, 12 месяцев и далее ежегодно. Компьютерную томографию (КТ) назначали до лечения, после 4 циклов ПХТ, до и после облучения.

Ретроспективный анализ ЦР у 55 больных, перенесших блеомициновый пневмонит на этапах ПХТ, показал, что легочная токсичность чаще наблюдалась у больных, получавших ABVD (14,3% против 7,6% при лечении по схеме BEACOPP-21, P=0,03). Случаи легочной патологии, выявленные при ЦР, были подтверждены данными КТ у 53 из 55 пациентов (96%) и распределились следующим об-

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

разом: 5 (9%) в первых трех циклах, 28 (51%) в ходе планового рестадирования после 4 циклов, 22 (40%) — после 5–6 циклов. Клинические проявления «пневмониеподобного» синдрома (тахипноэ, кашель, сухие хрипы, субфебрильная температура) наблюдали у 6 (11%) человек. На ЦР у всех 55 больных отмечено появление тяжистого легочного рисунка, обусловленного уплотнением интерстициальной ткани, расположенной по ходу сосудов и бронхов I–V порядка. Изменения носили диффузный характер и были двусторонними. На этом фоне у 32 (58%) обследованных определялась инфильтрация легочной ткани: у 19 из 32 она была мелкоочаговой и выявлялась в основном при КТ; у 13 наблюдали инфильтрацию сливного типа, нередко в сочетании с плевральными уплотнениями. После выявления лекарственного пневмонита лечение продолжали по той же схеме без блеомицина (AVD, EACOPP) либо по иной схеме (COPP, CEP). В 4 случаях рентгенологическая картина не была принята во внимание и блеомицин не отменили; патологические изменения у этих пациентов прогрессировали, инфильтрация легочной ткани стала крупноочаговой или сливной, одна пациентка была госпитализирована в реанимационное отделение с двусторонним тотальным альвеолитом. При динамическом клинико-рентгенологическом наблюдении за больными, перенесшими лекарственный пневмонит, негативные последствия спустя 3–5 лет наблюдали у 11 из 46 (23,9%) обследованных пациентов; они затрагивали интерстициальную ткань вокруг крупных сосудов и бронхов и проявлялись диффузным фиброзом I ст.

Ретроспективный анализ ЦР у 184 больных в стойкой ремиссии после 6–8 циклов ПХТ и облучения средостения дозой 20–22 Гр показал, что ранние лучевые повреждения легочной ткани в пределах поля облучения у больных, получавших ABVD или BEACOPP, определялись вдвое чаще: 57–69% против 32–39% в группе сравнения ($P<0,05$; при этом преобладали случаи интерстициального пульмонита, сливной пульмонит отмечен только у 5 (13%) пациентов после 20 Гр ТФ. Поздние лучевые повреждения парамедиастинальных отделов легких также чаще встречались у пациентов, получавших блеомицинсодержащую ПХТ (61% против 42% в группе сравнения, $P=0,02$). Преобладали фиброзные изменения I степени (48% и 37,6%, соответственно). Прирост частоты фиброза II степени отмечен в основном у больных, облученных дозой 20 Гр в режиме ТФ (20% против 3% в группе сравнения, $P=0.041$); при использования после блеомицинсодержащих схем ПХТ облучения в режиме УГФ частота фиброза II степени существенно не возросла (5% против 0% в группе сравнения).

Полученные данные свидетельствуют об относительно невысокой частоте серьезных отдаленных последствий использования блеомицина в рамках функционально-сберегающих программ лечения. Рентгенологический мониторинг перед началом очередного цикла ПХТ позволяет эффективно выявлять больных с признаками легочной токсичности на раннем, субклиническом этапе. Своевременная отмена блеомицина с продолжением лечения по схеме AVD или EACOPP позволяет предотвратить усугубление токсичности, не влияя на конечный результат терапии. Снизить риск поздних постлучевых повреждений помогает проведение консолидирующей лучевой терапии в режиме УГФ, способствующем увеличению терапевтического интервала для нормальных тканей.

Результаты исследования показателей эндогенной интоксикации в процессе аутомиелохимиотерапии у первичных больных лимфомой Ходжкина с прогностически неблагоприятными факторами

Тихановская Н.М., Горошинская И.А., Владимирова Л.Ю.
Место работы: ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону
Эл.почта: ntihanovskaya@mail.ru

Введение: Лимфома Ходжкина (ЛХ) гетерогенна по своему клиническому течению и требует индивидуального подхода к лечению больных. По литературным данным от 10 до 40% случаев лимфомы Ходжкина являются резистентными к химиотерапии, что выражается в отсутствии полных ремиссий, ранних и поздних рецидивах заболевания. Поиск новых схем химиотерапии и повышение их эффективности сопряжены с ранними и поздними токсическими эффектами, возрастанием смертности от осложнений в процессе лечения и поздних осложнений. В связи с этим необходимость дифференцированного лечения предопределяет поиск новых прогностических факторов. Интерес представляют методы аутобиотерапии с использованием естественных сред организма, в частности, костного мозга. В РНИОИ разработан метод аутомиелохимиотерапии (АМХТ), изучается его эффективность, токсичность в лечении больных ЛХ. Использование в данной работе много курсовой АМХТ и последующей АГХТ делает актуальным исследование биохимических показателей, отражающих выраженность эндогенной интоксикации, в сопоставлении с клиническими проявлениями побочных реакций химиотерапии. Важная роль в развитии эндогенной интоксикации принадлежит свободнорадикальным процессам.

Целью исследования являлось изучение влияния метода АМХТ на показатели эндогенной интоксикации в процессе химиотерапии у первичных больных ЛХ и оценка использования этих показателей как факторов прогноза заболевания.

Материал и методы: Для оценки эндогенной интоксикации исследовали содержание веществ средней молекулярной массы (МСМ254 и МСМ280) и уровень общей (ОКА) и эффективной концентрации (ЭКА) альбумина; рассчитывали степень сорбции токсических лигандов (резервную связывающую способность альбумина) по отношению ЭКА/ОКА • 100% и коэффициент интоксикации (КИ), отражающий баланс между накоплением и связыванием токсических лигандов, а также индекс токсичности, характеризующий в значительной степени вклад недостаточности функций печени в развитие эндогенной интоксикации. Выше перечисленные показатели исследовали у 20 больных ЛХ. Всем больным было проведено 4 курса АМХТ и 2 или 4 курса АГХТ по схеме BEACOPP. Биохимические показатели исследованы до начала лечения (фон), перед 2 курсом, после проведения 4 курсов АМХТ и после окончания химиотерапии.

Результаты и обсуждение: Для больных ЛХ до начала лечения было характерно снижение эффективной концентрации альбумина и его резервной связывающей способности в среднем по сравнению с донорами на 48,4% и 43,1% соответственно. КИ был увеличен у всех больных, в среднем в 2,5 раза, индекс токсичности — в 21,6 раза. Через 3 недели после начала 1 курса АМХТ (при поступлении больных в отделение для проведения 2 курса АМХТ) на-

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

блюдалось увеличение эффективной концентрации альбумина на 49,6% и резервной связывающей способности альбумина на 31%, которые оставались ниже нормы лишь на 22,8% и 25,5%. КИ снизился у всех обследованных больных и оказался ниже фоновых значений на 44,4%, превышая уровень доноров лишь на 37,2%. Индекс токсичности снизился относительно фоновых значений на 59,9% и был выше нормы в 8,65 раза. После 4 курсов АМХТ наблюдалось дальнейшее увеличение эффективной концентрации и резервной связывающей способности альбумина, а также достоверное увеличение общей концентрации альбумина (на 61,3%, 41,2% и 10,6% соответственно по сравнению с фоном до лечения). Эффективная концентрация и резервная связывающая способность альбумина были ниже нормы лишь на 16,8% и 19,7%. КИ снизился по сравнению с фоном на 42,7%, превосходя норму на 41,5%. Индекс токсичности снизился относительно фоновых значений на 71,3% и был выше нормы в 6,2 раза. После окончания комплексной химиотерапии, включавшей 4 курса АМХТ и 2 или 4 курса аутогемохимиотерапии, все исследованные показатели достоверно не отличались от уровня, достигнутого после 1 курса АМХТ и от результатов предыдущего срока наблюдения. Мы проанализировали динамику изученных биохимических показателей в процессе многокурсовой терапии в зависимости от клинической картины течения заболевания у отдельных больных. У пациентов с непрерывно-прогрессирующим течением заболевания уже после 1 курса АМХТ наблюдалось увеличение КИ на 42,4% относительно фоновых значений (на 161% выше доноров) в отличие от больных с безрецидивным течением и полной ремиссией до настоящего времени, у которых после 1 курса химиотерапии наблюдалось достоверное снижение КИ почти до уровня доноров, сохраняющееся в течение всего срока наблюдения.

Выводы: Коэффициент интоксикации может быть использован как фактор прогноза эффективности проводимой химиотерапии больных лимфомой Ходжкина.

Иммуногистохимические маркеры как факторы прогноза первично-рефрактерной лимфомы Ходжкина

Филатова Л. В., Плотникова А. А., Семиглазова Т. Ю., Туркевич Е. А., Иванцов А. О., Климашевский В. Ф.

ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава России (Санкт-Петербург)

Цель: Изучение влияния иммуногистохимических маркеров на прогноз первично-рефрактерной лимфомы Ходжкина (ЛХ).

Материалы и методы: Проведено гистологическое исследование и иммуногистохимическое определение Bcl-6, Bcl-2, c-kit (CD117), CD15, CD30, P-53, Ki-67 у 20 пациентов с первично-рефрактерной формой ЛХ и 20 первичных пациентов ЛХ с IIAB стадиями, находящихся в полной ремиссии (ПР). В группе с первично-рефрактерной ЛХ с IIAB стадиями женщин было 13 (65%), мужчин — 7 (35%). Соотношение по полу составило 1,9:1. Средний возраст составил 35 лет (19–74 лет). Нодулярный склероз наблюдался в 80% случаев (16 пациентов), смешанно-клеточный тип — в 10% случаев (2 пациента), лимфоцитарное истощение — в 10% случаев (2 пациента). В группе первичных пациентов ЛХ с IIAB стадиями, находящихся в ПР, женщин было 13 (65%), мужчин — 7 человек (35%). Соотношение по полу составило 1,9:1. Средний возраст первичных пациентов ЛХ составил 27 лет (18–65 лет). В 90% случаев (18 пациентов) выявлен нодулярный склероз, в 10% случаев (2 пациента) смешанно-клеточный тип.

Результаты: У пациентов с первично-рефрактерным течением ЛХ с IIAB стадиями (n=20) экспрессия Bcl-6 выявлена в 2 случаях (10%), Bcl-2 в 14 случаях (70%), c-kit (CD117) в 16 случаях (80%), CD15 в 9 случаях (45%). Экспрессия CD30 и P-53 отмечена у всех пациентов этой группы (100%). Экспрессия Ki-67 колебалась от 20% до 100%, 80–100% у 16 пациентов (80%). В группе первичных пациентов ЛХ с IIAB стадиями, находящимися в ПР (n=20) экспрессия Bcl-6 выявлена в 2 случаях (10%), Bcl-2 в 14 случаях (70%), c-kit (CD117) в 18 случаях (90%), CD15 в 7 случаях (35%), P-53 в 16 случаях (80%). Экспрессия CD30 выявлена у всех пациентов в этой группе (100%). Экспрессия Ki-67 колебалась от 10% до 100%, 80–100% у 16 пациентов (80%). В результате проведения многофакторного анализа не определено иммуногистохимических маркеров первично-рефрактерного течения ЛХ. Статистически значимое неблагоприятное влияние на показатели выживаемости, свободной от неудач лечения второй линии (ВСНЛ) при однофакторном анализе в группе с первично-рефрактерной ЛХ оказывал высокий уровень экспрессии P-53 (80–100%): 3-летняя ВСНЛ с уровнем экспрессии P-53 <80% составила 58%, с уровнем экспрессии P-53 80–100% — 22% (p=0,03). Многофакторный анализ по сравнению с однофакторным анализом не выявил статистически значимого влияния высокого уровня экспрессии P-53 (80–100%) на ВСНЛ (p=0,4). При однофакторном и многофакторном анализе в группе первично-рефрактерной ЛХ высокий уровень экспрессии P-53 (80–100%) статистически значимо снижал показатели общей выживаемости (ОВ), p=0,005, p=0,036. 5-летняя ОВ у пациентов ЛХ с уровнем экспрессии P-53 <80% составила 78%, с уровнем экспрессии P-53 80–100% — 22%. Показатели 5-летней ОВ первичных пациентов ЛХ, находящихся в ПР, статистически значимо превышали показатели пациентов с первично-рефрактерным течением ЛХ — 100% против 52%, p<0,001.

Заключение: Высокий уровень экспрессии P-53 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом первично-рефрактерной ЛХ. Дальнейшее изучение прогностических факторов, молекулярно-генетических, иммуногистохимических маркеров позволит стратифицировать терапию ЛХ, согласно индивидуальному профилю риска.

Ядрышковый белок нуклеофозмин — маркер прогноза и мишень для таргетной терапии при лимфоме Беркитта

Райхлин Н. Т., Букаева И. А., Пробатова Н. А., Валиев Т. Т., Шабанов М. А.

Место работы: ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н Блохина», Москва

Эл.почта: box9939@mail.ru

Задача исследования: Белок нуклеофозмин (НФ) вовлекается в регуляцию ряда клеточных процессов (рост, пролиферация, выживаемость клеток, апоптоз, инвазия, контроль клеточного ответа на онкогенный стресс и др.). Повышенная экспрессия НФ наблюдается в активно пролиферирующих клетках, в том числе злокачественных.

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

Установлена роль НФ в патогенезе и прогрессии опухолей разных локализаций, включая ряд опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей. Экспрессия НФ в опухолевых клетках лимфмы Беркитта (ЛБ) остается неизученной.
Материал и методы: Изучено15 случаев спорадической ЛБ. Экспрессию НФ исследовали с помощью иммуногистохимических методов, используя специфические моноклональные антитела. Оценку иммуногистохимической реакции проводили с учетом интенсивности окрашивания и количества антигенпозитивных клеток.
Результаты: Во всех случаях ЛБ отмечен высокий уровень экспрессии НФ. Высокая экспрессия НФ регистрировалась в 85–100% опухолевых клеток. Окрашивание определялось в ядрышках и нуклеоплазме, при этом наиболее интенсивное окрашивание наблюдалось в ядрышках.Высокая экспрессия НФ, свидетельствующая об интенсивной пролиферативной активности и выраженном антиапоптотическом действии, указывает на агрессивное течение заболевания. Известно, что антиапоптотическое действие НФ реализуется через разные механизмы, в частности путем подавления транскрипционной активности опухолевого супрессора p53 и подавления ДНК-фрагментирующей активности проапоптотического фактора –каспаза-активированной ДНК-азы (САД). Высокая экспрессия НФ через механизмы подавления p53-зависимого и p53-независимого апоптоза способствует выживанию клеток с высоким пролиферативным потенциалом, что вызывает дополнительную стимуляцию опухолевого роста и агрессивное клиническое течение. Онкогенные свойства НФ позволили рассматривать этот белок как молекулярную мишень для проведения таргетной терапии опухолей. В экспериментах с использованием коротких пептидов и РНК аптамеров, действие которых направлено на подавление НФ, показано, что ингибирование НФ приводило не только к замедлению пролиферации, но и к стабилизации белка p53 и массивной гибели клеток.
Выводы: Таким образом, НФ не только определяет прогноз ЛБ, но и способствует выбору таргетной терапии с использованием специфических НФ аптамеров и коротких проапоптотических пептидов.

Влияние комплексного лечения с включением радиочастотной термоабляции на качество жизни больных раком толстой кишки с метастазами в печень.

Геворкян Ю. А., Гречкин Ф. Г., Францианц Е. М., Комарова Е. Ф.
Место работы: ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону
Эл.почта: super.gormon@yandex.ru

Цель: Изучить параметры качества жизни больных раком толстой кишки с метастазами в печень после применения радиочастотной термоабляции с внутритканевой химиотерапией.
Материалы и методы: Качество жизни (КЖ) было исследовано у 90 больных раком толстой кишки с метастазами в печень с помощью опросника SF-36 (ShortFormMedica lOutcomesStudy). Анкетирование проводилось до и через 1 месяц после лечения.
По виду лечения больные были разделены на основную группу и группу сравнения, которым выполняли радиочастотную термоабляцию (РЧТА) метастазов в печени (T1–3N0–2M0–1). При этом больным основной группы РЧТА сочетали с внутритканевым введением инкубированного на аутоплазме 5-фторурацила (РЧТА+ВТХТ). В контрольной группе (T1–3N0–2M0–1) как и больные основной группы и группы сравнения получали системную химиотерапию в режиме FOLFOX.
По основным клиническим характеристикам группы были сопоставимы.
Оценивали общий показатель КЖ и его основные составляющие по четырем шкалам опросника: сфера физического благополучия (PhysicalFunctioning — PF), сфера социального или семейного благополучия (Soc. Functioning — SF), сфера эмоционального благополучия (MentalHealth — MH), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием
(Role- PhysicalFunctioning — RP), т.е. в адаптациях к повседневной жизни.
Результаты: В контрольной группе больных уровень КЖ оказался самым низким и составил 22,3±0,6балла, что было на 39,2% ниже по сравнению со здоровыми людьми и на 14,6% и 13,9% относительно больных основной группы с РЧТА+ВТХТ и РЧТА в самостоятельном варианте.
Различия в основной группе и группы сравнения по уровню КЖ больных оказались статистически недостоверными: 26,1±1,3и 25,9±1,2 балла соответственно (t=0,11; p>0,2). Различия между группой практически здоровых людей (36,7±1,6балла) и больными основной группы и группы сравнения (РЧТА+ВТХТ — 26,1±1,3 балла и РЧТА — 25,9±1,2 балла) оказались достоверными (t=5,15 и t=5,4 соответственно; p<0,05). При сравнительном анализе качества жизни между группами с РЧТА+ВТХТ и РЧТА и контрольной группой (22,3±0,6 балла) также получены статистически значимые различия (t=2,66; t=2,7 — соответственно, p<0,05). Изменения уровня КЖ в исследуемых группах больных были связаны с определенными показателями КЖ по шкалам опросника. У всех больных РТК (в основной и контрольной группах) в сравнении со здоровыми наблюдались более низкие показатели КЖ по шкалам: все отличия оказались статистически достоверными (p<0,05). Более выраженные различия касались показателей физического и эмоционального благополучия, что говорит о нарушениях в психосоматической сфере у данных пациентов.
Заключение: Общий уровень качества жизни больных раком толстой кишки с метастазами в печень зависит от вида лечения. Наиболее высокие показатели отмечены у больных, которым проводилась радиочастотная термоабляция, по сравнению с применением традиционного химиотерапевтического лечения. Необходим учет показателей качества жизни, что отразится на выборе оптимальной тактики ведения больных с целью возможной коррекции проводимого комплексного лечения для улучшения его эффективности.

Брадиэнтерия — пригодный для скрининга фактор риска колоректального рака

Шемеровский К.
Место работы: НИИ экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург, Россия
Эл.почта: conststhem@yandex.ru

Цель: По данным Ежегодника Популяционного рако-вого регистра № 16 (В. М. Мерабишвили, Ю. А. Щербук,

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

2010) лидером онкологической заболеваемости в Санкт-Петербурге в 2009 году был колоректальный рак (рак ободочной и прямой кишки) — абсолютное число случаев которого составило 2824 (15% всех злокачественных новообразований). Заболеваемость колоректальным раком существенно превосходила таковую для молочной железы — 2131 случай (11%) и для желудка — 1491 случай (8%). Колоректальный рак почти в 75% случаев возникает спорадически, без наследственной предрасположенности (Ивашкин В.Т., 2002). Одним из основных и самых ранних факторов риска рака толстой кишки является кишечная брадиаритмия — замедление регулярности околосуточного ритма эвакуаторной функции кишечника (Шемеровский К.А., 2004). Значимость этого нарушения кишечного ритма соизмерима с значимостью для функции кишечника режима питания, двигательной активности и режима сна.

Нарушение регулярности ритма кишечника в виде констипации повышает риск возникновения рака толстой кишки почти в 2,5 раза (Jacobs, White, 1998, Kojima, 2004, Talley et al. 2009). Целью данного исследования была попытка обосновать пригоднрость метода «Хроноэнтерография» для скрининга самых начальных стадий нарушения циркадианного ректального ритма в виде диагностики брадиэнтерии — как самого раннего функционального и устранимого фактора риска колоректального рака

Материалы и методы: Использовали метод «Хроноэнтерография» — как мониторинг циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника в течение 7 дней одной недели с выявлением трех основных параметров для диагностики брадиэнтерии: частоты стула, акрофазы этого околосуточного ритма и регулярности ритма дефекации.

Результаты: Скрининг этого кишечного десинхроноза с помощью неинвазивного метода хроноэнтерографии у 2500 обследованных медиков позволил диагностировать брадиэнтерию у 44% считающих себя здоровыми лиц. Первая стадия брадиэнтерии (частота стула 5–6 раз в неделю) диагностирована у 27% лиц, вторая стадия (3–4 раза в неделю) — у 13% лиц и третья стадия (1–2 раза в неделю) — у 4% обследованных. Установлена закономерная зависимость регулярности ритма толстой кишки от положения акрофазы дефекации во временной структуре циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника. Показано, что сознательное восстановление оптимальной (утренней) акрофазы ритма стула приводит к устранению ранних стадий (первой и второй) брадиэнтерии.

Широкомасштабный скрининг брадиэнтерии у бессимптомных лиц с последующим устранением ее самых ранних стадий путем восстановления физиологической акрофазы кишечного ритма и регулярности этого ритма (с частотой 7 раз в неделю) с помощью рекомендаций гастроэнтеролога, а при необходимости — с добавлением самых эффективных средств (бускопан, дульколакс) может способствовать снижению чрезвычайно высокой заболеваемости раком толстой кишки и предотвратить высокую смертность от колоректального рака.

Заключение: Таким образом, брадиэнтерия — как один из самых ранних симпомов десинхроноза, проявляющегося сдвигом акрофазы и уменьшением частоты циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника, а также выраженной нерегулярностью эвакуаторной функции кишечника, является пригодным для скрининга донозологическим фактором риска колоректального рака.

Применение моноклонального антитела к EGFR цетуксимаба в первой линии терапии метастатического колоректального рака

Абрамова Н.А., Владимирова Л.Ю., Попова И.Л., Тихановская Н.М., Новоселова К.А., Льянова А.А.

Место работы: Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону, Россия.

Эл.почта: pylulkin@mail.ru

Цель: Исследование проведено с целью оценки эффективности и безопасности комбинации химиотерапии FOLFOX и Цетуксимаба (Ц) при метастатическом колоректальном раке (мКРР).

Материалы и методы: Критерии включения предусматривали наличие у пациента гистологически верифицированного мКРР T2–4N0–1M1 с диким типом KRAS, удовлетворительное общее состояние (ECOG ≤2), адекватные функции печени, почек, костного мозга, отсутствие церебральных метастазов. Ц применялся в дозировке 400mg/м^2 в 1 день, затем 250mg/м^2 1 раз в неделю в комбинации со схемой FOLFOX-6. Оценивали частоту противоопухолевого ответа (ECOG), характер, частоту и выраженность токсических проявлений.

Результаты: В исследование были включены 25 пациентов (15 мужчин, 10 женщин). Средний возраст — 57.3±5.7.1. У 52.0% (13) выявлены метастазы в печень, у 16.0% (4) — в легкие, у 32.0% (8) — имелись висцеральные поражения 2 и более органов. У 40.0% (10) пациентов до начала лекарственной терапии было выполнено циторедуктивное хирургическое вмешательство в объеме удаления первичной опухоли, у 32.0% (8) дополнительно была выполнена атипичная резекция печени и удаление метастазов, в 28.0% (7) случаев лечение начато с лекарственной терапии. Контроль заболевания достигнут в 76.0% случаев (19), из них 20.0% (5) — частичная регрессия и 56.0% (14) — стабилизация. В процессе лечения отмечены следующие побочные токсические явления: тошнота 1–3 ст.— 72.0% (18), рвота 1–2 ст.— 24.0% (6), диарея 1–2 ст.— 40.0% (10), лейкопения 2 ст.— 16.0% (4), периферическая полинейропатия 1–2 ст.— 24.0% (6).

Анти-EGFR- специфичная токсичность проявлялась кожной сыпью 2 ст.— 12% (3) и 3ст 88% (22), ксеродермией 2ст.—36.0% (9), кожным зудом 1/3ст.—64% (16), панарицием 2ст.—8.0% (2), гнойным блефаритом 2ст.—4.0% (1). Все осложнения купировались самостоятельно или контролировались медикаментозно и не приводили к отмене препаратов, нарушению режима введения и коррекции дозы цитостатиков и Ц.

Заключение: Комбинация Ц и химиотерапии по схеме FOLFOX-6 обладает высокой клинической эффективностью в первой линии лечения мКРР и контролируемым профилем токсичности.

Role of neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal carcinoma

Dr. Manoj Kumar Behera, Dr. Samrat Dutta, Prof. P.K. Julka, Prof. G.K. Rath

Место работы: All India Institute of Medical Sciences (AIIMS), New Delhi, India

Эл.почта: drmanojpgi@gmail.com

Introduction: Surgery is the definitive modality of treatment in carcinoma rectum, but more than half of the patients fail locally,

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

which implies the importance of adjuvant therapy. The standard adjuvant therapy for transmural and/or node +ve rectal cancer is the combination of pelvic radiation with 5FU based chemotherapy, which significantly improves both local control and overall survival. The addition of concurrent chemotherapy to neoadjuvant radiotherapy increases pathological complete response and down staging occurs in about 60% and which may facilitate sphincter preserving surgery in distally located tumors.
Aims: To study the impact of neoadjuvant concurrent chemoradiation with Capecitabine on sphincter preservation, local control and acute toxicities of Neoadjuvant chemoradiation in locally advanced ca rectum.
Material & Methods: A total of 50 patients of locally advanced carcinoma rectum were studied from July 2010 to December 2011. Patients with clinical T3 / T4 and N1/N2 cancer of distal rectum were subjected to receive concurrent chemoradiation followed by surgical resection. All the patients were given Tab. Capecitabine@825 mg/m2 twice concurrently with radiation of 45 Gy/25# @ 1.8 Gy for 5 weeks. Surgery was performed 4–6 weeks after completion of chemoradiation. Tumor downstaging and sphincter preservation were the primary endpoints. Acute normal tissue toxicities were taken into account as secondary point. Postoperatively patients with high risk pathological features were treated with adjuvant chemotherapy with FOLFOX regimen.
Results: This regimen resulted in overall resectability rate of 75% and a sphincter preservation rate of 40%. The complete pathological response rate was 40%. Diversion colostomy was done in 25% patients who were declared inoperable. Non hematological toxicities viz: diarrhea grade III = 21% and skin reaction grade II =16%; grade III= 5%). Grade II neutropenia (5%) and grade I thrombocytopenia (2%) were the hematological toxicity observed. With a median follow up period of 9 months no loco-regional failure has been seen.
Conclusion: Concurrent preoperative chemoradiation for locally advanced carcinoma rectum is associated with improved tumor resectability which results in improved sphincter preservation, local control and is relatively safe, effective and well tolerated.
Keywords: Rectal carcinoma, adenocarcinoma, neoadjuvant chemoradiation, sphincter preservation

Определение дополнительных факторов прогноза и их влияние на показатели выживаемости больных колоректальным раком

Кошкин С.А.[1], Иванова А.К.[2], Раскин Г.А.[3], Орлова Р.В.[1]
Место работы: [1]Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет, Кафедра онкологии. [2]СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» [3]ФГБУМЗ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Эл.почта: Koshkin31@mail.ru

Решение проблемы лечения больных колоректальным раком, является одной из приоритетных задач современного медицинского сообщества. Наиболее оптимальным методом решения большинства проблем, касающихся эффективности лечения, является персонализация проводимой терапии. Наиболее подходящими методами поиска предикторов течения опухолевого процесса, является оценка определенных характеристик опухолевой ткани. При прогнозировании вероятностных событий, связанных с метастазированием, наиболее простым является поиск белков, обеспечивающих выполнение тех или иных функций опухолевых клеток. По данным литературы, хемокиновые рецепторы (CXCR4), экспрессируемые на поверхности опухолевых клеток, могут участвовать в целенаправленном хоуминге метастазирующих опухолевых клеток.
Цель: Определить эффективность использования хемокинового рецептора CXCR4 и маркера пролиферативной активности Ki-67, в качестве дополнительного фактора прогноза течения опухолевого процесса, и их влияние на показатели выживаемости больных колоректальным раком.
Материалы и методы: Данное исследование выполнено на базе СПбГУЗ «Городской Клинический Онкологический Диспансер»
Работа выполнена на основе ретроспективного анализа данных историй болезней и гистологических заключений больных раком толстой кишки. Были проанализированы данные 53 пациентов, получавших лечение в химиотерапевтическом отделении. Было выделено две основные группы больных. В первую группу входило 22 пациента (41.5%), у которых в течение 5 лет не было обнаружено регионарных и отдаленных метастазов. Во вторую группу входил 31 пациент (58.5%), на момент выявления опухоли, у которых, выявлялись отдаленные метастазы. Метастазы выявлялись в различных группах лимфатических узлов.
Для оптимизации анализа клинико-морфологических данных, все пациенты с метастатической формой РТК, были разделены на несколько групп. Разделение проводилось с позиции поражения прогностически важных органов. В первую группу вошли пациенты с местным рецидивом заболевания. Данные пациенты имеют наилучший прогноз среди пациентов с метастатической формой рака толстой кишки. Во вторую группу входили пациенты с изолированным метастатическим поражением печени. В третью группу вошли пациенты, у которых наблюдалось поражение различных органов, без поражения печени. В четвертую группу — пациенты с поражением печени и других органов (лимфатические узлы, кости, брюшина, легкие). В контрольную группу входили пациенты, у которых не наблюдалось появление метастазов.
Производилось иммуногистохимическое окрашивание срезов первичных опухолей пациентов. Использовались анти-CXCR4, анти-Ki67 антитела. Подсчет окрашенных раковых клеток на Ki-67 и CXCR4 выполнялся мануально. Оценивались поля зрения при увеличении x200 (2000 клеток) с максимальной экспрессией данных маркеров, минимальной и средней экспрессией. Высчитывался средний процент позитивных опухолевых клеток. Далее производилось сравнение полученных относительных величин каждого маркера, и делались соответствующие Выводы:
Результаты:

1. Отсутствие экспрессии хемокинового рецептора CXCR4, достоверно чаще встречается при неметастатической форме рака толстой кишки: в 9 случаях против 3 ($P=0.05$).
2. Для больных с неметастатической формой рака толстой кишки достоверно характерны низкие значения уровня экспрессии хемокинового рецептора CXCR4 (медианы 14 против 60) и высокие индексы пролиферативной активности Ki-67 (медианы 90 против 60) $P<0.001$.
3. При локальной форме заболевания, определяется низкий уровень экспрессии CXCR4 (средний ранг- 20.7), и высокий уровень Ki-67 (средний ранг- 37.9)

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

4. При местном рецидиве РТК иммуногистохимически определяется преимущественно умеренная экспрессия CXCR4 (средний ранг- 23.8), и высокая экспрессия Ki-67 (средний ранг- 37.2).
5. При изолированных метастазах в печень, иммуногистохимически определяется умеренный уровень CXCR4 (средний ранг- 24.7), и низкий уровень пролиферативной активности Ki-67 (средний ранг- 19.0).
6. При обнаружении внепеченочных метастазов, определяется высокий уровень экспрессии CXCR4 (средний ранг — 35.0) и низкие значения уровня пролиферативной активности (средний ранг-17.6).
7. Уровень пролиферативной активности влияет на вероятность появления регионарных метастазов. С повышением уровня Ki-67, растет вероятность поражения лимфатических узлов. Отклонение рисков для Ki-67 равняется 0.8915. $P<0.05$
8. Между степенью экспрессии Ki-67 и количеством клеток экспрессирующих CXCR4, достоверно существует обратно пропорциональная зависимость: чем выше индекс пролиферации опухолевой ткани, тем ниже уровень экспрессии хемокинового рецептора CXCR4. Коэффициент корреляции $r = –0,419$, $P<0,0001$.

Заключение: В данной работе, было определено, что отсутствие экспрессии хемокинового рецептора CXCR4, чаще наблюдается при неметастатической форме РТК. Выявлено, что уровень CXCR4 клеток связан с локализацией метастазов. При метастазировании за пределы системы портальной вены, количество CXCR4 (+) клеток достоверно выше, чем при местных рецидивах, либо метастазировании в печень. Таким образом, впервые была показана роль оценки уровня хемокинового рецептора, при прогнозировании появления внепеченочных метастазов.
Не менее важным явилось обнаружение повышенного значения индекса пролиферативной активности (Ki-67), в группах пациентов с локальной формой заболевания и местными рецидивами. Данное заключение тесно связано с выводом о том, что количество клеток, экспрессирующих CXCR4, прямо пропорционально уровню Ki-67. Таким образом, косвенно можно прийти к выводу о том, что активноделящиеся опухолевые клетки, не экспрессируют не только хемокиновые рецепторы, но и белки, необходимые для осуществления различных этапов отдаленного метастазирования.
Таким образом, оценка количества клеток, экспрессирующих CXCR4 и Ki-67, может быть использована при оценке степени агрессивности опухолевого процесса и вероятности появления отдаленных, гематогенных метастазов.

Метод прогнозирования течения заболевания после термоаблации у больных с метастазами колоректального рака в печени.

Козлов С. В., Каганов О. И., Ткачев М. В., Козлов А. М., Швец Д. С.
Место работы: ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», Самара, Россия ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия
Эл.почта: m9277477577@mail.ru

Цель работы: Разработать метод прогнозирования на дооперационном этапе риска развития прогрессии заболевания после выполнения радиочастотной термоаблации (РЧА) у больных с билобарными метастазами колоректального рака (КРР) в печени.
Материалы и метод: Проведено исследование результатов комбинированного лечения с применением чрезкожной РЧА у 93 больных с билобарными метастазами КРР в печени, выявленными в различные сроки диспансерного наблюдения после удаления первичной опухоли. Оценивались показатели безрецидивной выживаемости. Проведен многофакторный анализ, изучающий влияние различных предикторов на риск развития рецидива и появления новых метастазов после проведения РЧА. На основании проведенного исследования была создана математическая модель, которую строили в модуле логистической регрессии по алгоритму Вальда. При использовании этого метода первоначально брались в расчет 11 предикторов, после чего они ранжировались и пошагово исключались в соответствии с их вкладом в модель.
Результаты исследования.
В результате исследования была получена модель $P=1/1+2,71\text{-}z$, где p — вероятность того, что произойдет интересующее событие; 2,71 — основание натуральных логарифмов; z — формула множественной линейной регрессии; $Z= 4,68*X1+0,02*X2+0,03*X3–4,68*X4–12,03$. Где X — это 4 наиболее значимых предиктора: X1-число выявленных метастазов; X2-значение CEA до операции в нг/мл; X3- значение CA19–9 до операции в Ед/мл; X4 — число метастазов размером от 2 до 3 см.
Проведен сравнительный анализ результатов мониторинга у 93 больных после РЧА с применением КТ брюшной полости и полученных с помощью математической модели на дооперационом этапе результатов. Была доказана максимальная чуствительность 95,5%, специфичность 100% и точность 96,8% данной математической модели.
Вывод: Разработанная математическая модель с высокой чувствительностью, специфичностью, точностью на дооперационном этапе рассчитывает степень риска развития прогрессии заболевания после выполнения радиочастотной термоаблации метастазов колоректального рака в печени, что в свою очередь позволяет в послеоперационном периоде скорректировать мониторинг больных.

Возможность оценки эффективности химиолучевой терапии у больных плоскоклеточным раком полости рта по флуоресцентным показателям живых клеток опухоли

Розенко Л. Я., Тарнопольская О. В., Шихлярова А. И., Непомнящая Е. М., Крохмаль Ю. Н.
Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России
Эл.почта: rnioi.biochem@gmail.com

Цель: Найти критерий эффективности комплексной химиотерапии у больных с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта (ПРПР) при изучении изменений, происходящих в опухолевых клетках при химиолучевом лечении с использованием локальной УЗ-химиотерапии по флуоресцентным показателям опухолевых клеток.
Материалы и методы: Химиотерапия с цисплатином проводилась под ультразвуковым воздействием. Изуча-

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

ли опухолевые клетки биоптатов 11 больных 3–4 стадии ПРПР, получавших расщепленным курсом ДГТ в режиме ускоренного фракционирования (1,2+1,2 Гр с интервалом 5 часов) и локальную химиотерапию цисплатином, проводимую в интервале между отдельными фракциями разовой дозы с использованием УЗ воздействия (патент № 2488412 от 03.02.2012). Исследовали биопсийный материал до лечения и после очаговой дозы 40 Гр и суммарной дозы цитостатика 45 мг.

Методом флуоресцентной микроскопии исследовали интенсивность флуоресценции витальных красителей ДСМ (4- (n-диметиламиностирил) –1- метилпиридиний), АНС и доксорубицина (ДР), связанных с клетками опухоли ПРПР человека, лейкоцитами, населяющими опухоль до и после химиолучевого лечения. Из биоптата ПРПР, не более 30 мин после удаления, размером 3х4 мм, получали клеточную взвесь путем измельчения скальпелем на стекле в 100 мкл забуференного физраствора. Концентрация клеток в конечной взвеси составляла 5±3х104 клеток. Каждую клеточную взвесь от одного больного делили на три части. Одну часть витально окрашивали флуорохромом АНС, вторую — ДР, третью — ДСМ. Флуоресцентный зонд-катион ДСМ использовали в конечной концентрации 20 мкМ, АНС — 40 мкМ, ДР — 50 мкМ. Длина волны возбуждения и ДСМ и ДР составляла 480 нм, а волны эмиссии — 520 нм. Для АНС эти параметры — 375 и 480 нм. Препараты живых клеток после 10–20 минутной инкубации с флуорохромами при температуре 23 °С под покровным стеклом исследовали под микроскопом «Axio Imager M2» Zeiss. Захват изображения (модуль «MosaiX») производили цветной цифровой камерой AxioCam HRc, а интерактивные измерения проводили с помощью программного обеспечения AxioVision, rel.4.8., измеряя в среднем до 200 клеток опухоли в каждой пробе и все попавшие при этом в поле зрения лейкоциты, в основном сегментоядерные нейтрофилы и лимфоциты. При микросъемке строго соблюдали одинаковое разрешение и экспозицию для каждого флуорохрома в сравниваемых пробах для обеих групп (до и после лечения). Для оценки различий (p-уровень) применяли параметрический t-test Стьюдента, а также непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Результаты: Сонодинамическая терапия с помощью локального ультразвука средней интенсивности в сочетании с химиотерапией и/или соносенсибилизатором позволяет увеличить биодоступность лечебных препаратов к опухоли, усилить повреждающее действие на опухоль.

Флуорохром-анион АНС окрашивает живые клетки голубым свечением, концентрируется на мембране, не проникает в ядро, поскольку мембрана ядра заряжена отрицательно и в силу этого не пропускает анион АНС. Если в данной окраске ядро прокрашено и светит ярче цитоплазмы, то эта клетка мертвая. Визуализация клеточной взвеси ПРПР, окрашенной витальными флуорохромами, показывает четкую картину неоднородности по яркости клеток опухоли и лейкоцитов, также как и на других типах опухолевых клеток, исследуемых нами ранее. Нами были обнаружены различия в выбранных флуориметрических показателях между группами до и после лечения. Это достоверная разница в средней яркости флуоресценции ДСМ, которая в группе больных после лечения снижена в 1,7 раза (p=0,038). Яркость флуоресценции АНС, связанного с опухолевыми клетками, также несколько снижена у больных после лечения, но не достоверно. На основании ранее проведенных нами исследований, можем объяснить происхождение такого различия: все больные второй группы (группы после лечения) получали цисплатин при химиотерапии, а наши результаты свидетельствовали о конкуренции в ядре клеток между ДСМ и цисплатином. Цисплатин занимает места связывания в ядре и не позволяет связаться там молекулам ДСМ, а без этой связи флуоресценции ДСМ не происходит. Отсюда и пониженная яркость целых клеток, и сниженная яркость ДСМ в ядрах этих клеток. Остальные показатели на данном числе испытаний не представили значимой разницы. Можем отметить следующие различия в клеточных картинах ПРПР в группах до и после лечения: во-первых, до лечения имеет место обилие флоры, расположенной на плоских клетках, после лечения флоры практически нет; во-вторых, имеет место значительное преобладание плоских клеток у больных после лечения.

Заключение: Для клеток, окрашенных ДСМ получены статистически значимые различия в средней интенсивности флуоресценции опухолевых клеток в группах больных до и после лечения (p=0,038), снижение интенсивности в 1,7 раза. Это свидетельствуют о том, что показатели флуорохрома ДСМ, связанного с опухолевыми клетками, отражают результаты лечения, могут быть критерием наличия в клетках цисплатина. Для клеток в окраске доксорубицина и АНС от больных до и после лечения значимых различий по интенсивности не выявлено. В окраске АНС хорошо визуализируются живые и мертвые клетки, а в окраске ДР визуализировано преимущественное накопление ДР в ядрах клеток.

Прогностические факторы радиохирургического лечения метастазов в головной мозга рака молочной железы

Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р., Маряшев С.А., Костюченко В.В., Осинов И.К., Ветлова Е.Р.

Место работы: ОАО «Деловой центр нейрохирургии», Гамма Нож, Москва.

Эл.почта: smbanov@gmail.com

Частота метастатического поражения головного мозга на фоне рака молочной железы (РМЖ) неуклонно растет. Этот факт связывают как с увеличением частоты заболеваемости РМЖ, так и с увеличением общей выживаемости, что является отражением возрастающей эффективности системного лечения болезни. Кроме того, в структуре метастатического поражения РМЖ метастазы в головной мозг (МГМ) занимают особое место, поскольку нарушают нейрокогнитивные функции, речь, координацию движений, поведение, которые, во многом, определяют качество жизни пациентов и являются одной из причин смертности. Учитывая стратегию индивидуализации лечения РМЖ поиск прогностических факторов, влияющих на результаты лечения больных РМЖ с МГМ является актуальной задачей.

Цель исследования: провести ретроспективное исследование прогностических факторов общей выживаемости, локальных и дистантных рецидивов у пациентов с диагнозом рак молочной железы с метастазами в головной мозг, получивших радиохирургическое лечение с 2010

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

по 2013 год в центре «Гамма Нож» на установке «Leksell Gamma Knife® Perfexion».

Материалы и методы: В исследование включены 126 пациенток с диагнозом РМЖ с МГМ. Средний возраст пациенток- 52 (28–77) года. Среднее число метастатических очагов в головном мозге — 5 (1–20). Средний суммарный объем облучения составил 7,6 см^3 (0,256 см^3–24,38см^3).

Для оценки влияния прогностических факторов (возраст, KPS, суммарный объем и число МГМ, ER и Her2neu статус опухоли, наличие системной химиотерапии) на общую выживаемость, частоту локальных и дистантных рецидивов, проведен статистический анализ с использованием метода Каплан Майера (log-rank тест) и регрессионной модели Кокса (модель пропорциональных рисков).

Результаты: Медиана общей выживаемости после радиохирургического лечения составила 13,8 мес. (95% ДИ 12,4–17,7). Актуриальная общая выживаемость на сроке 12 и 24 мес. составила 62,2% и 26,2% соответственно.

Актуриальный локальный контроль (отсутствие рецидива в зоне облучения) на сроке 12 и 24 мес. составил 71,1% и 43,6% соответственно.

Актуриальный дистантный контроль (отсутствие появления новых МГМ вне зоны облучения) на сроке 12 и 24 мес. составил 47,1% и 31,3% соответственно.

Лучшая выживаемость отмечена у пациенток с KPS >80 (медиана общей выживаемости 14,0 мес., против 6,8 мес. у пациенток с KPS <70, p <0,0001); с возрастом <60 лет (медиана общей выживаемости 14,5 мес., против 13,2 мес. у пациенток >60 лет, p = 0,0155) и наличием системной химиотерапии после проведения радиохирургического лечения (медиана общей выживаемости 24,0 мес., против 12,6 у пациенток без системного лечения, p<0,0001)

Лучшая выживаемость без дистантного рецидива отмечена у пациенток с наличием системной химиотерапии после проведения радиохирургического лечения, (медиана выживаемости без дистантного рецидива 17,1 мес., против 10,0 мес., у пациенток без системного лечения, p<0,011), с KPS >80 (медиана выживаемости без дистантного рецидива 14,9 мес. против 7,7 мес. у пациенток с KPS <70, p <0,001). Худшая выживаемость без дистантного рецидива отмечается у пациенток с наличием суммарного объема МГМ более 15см^3 (медиана выживаемости без дистантного рецидива 9,2 мес., против 12,0 мес. у пациенток с наличием суммарного объема МГМ менее 15см^3, p= 0,018) или с наличием более 4х метастатических очагов в головном мозге (медиана выживаемости без дистантного рецидива 10,0 мес., против 14,9 мес. у пациенток с наличием менее 3 МГМ. p=0,0039)

Не установлено зависимости частоты локальных рецидивов от исследуемых прогностических факторов.

Вывод: результаты лечения пациентов с диагнозом рак молочной железы с МГМ зависят от исходного KPS, системной химиотерапии после радиохирургического лечения, числа и суммарного объема МГМ. Терапевтическая стратегия лечения МГМ рака молочной железы должна быть строго индивидуализирована на основании прогностических факторов.

Первый опыт стереотаксической радиотерапии (SBRT) на линейном медицинском ускорителе при метастазах в легкие, печень, головной мозг, позвоночник в ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»

Миронова Ю.А., Бенцион Д.Л., Баянкин С.Н.
Место работы: ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер».
Эл.почта: ymironova@e1.ru

Стереотаксическая радиотерапия — метод лучевой терапии, основанный на доставке высокой разовой дозы облучения (более 5 Гр) за 1–5 фракций с использованием высокопрецизионных технологий облучения. Преимуществами SBRT перед обычной методикой наружной лучевой терапии (EBRT) в лечении метастазов заключается в более высокой дозе в мишени и одновременном снижении дозы в здоровых тканях. Это позволяет достигнуть лучшего противоопухолевого эффекта, контроля симптомов опухоли, снижения токсичности, а также уменьшение количества сеансов облучения и сокращения сроков лечения.

Цели и задачи: Оценить безопасность и токсичность метода, противоопухолевый эффект (локальный контроль, контроль симптомов болезни).

Материалы и методы: В анализ включен 31 пациент с метастазами в легкие (n=7), в печень (n=1), позвоночник (n=12), головной мозг (n=11), которым в 2013–2014 гг. был проведен курс SBRT на линейном ускорителе в отделении радиотерапииГБУЗ СО «СООД». Критерии включения: ECOG 1–2, КТ/МРТ-подтвержденные метастазы, количество очагов поражения не более 3, наибольший диаметр не более 3–4 см, отсутствие прогрессирования первичного очага, при планировании облучения легкого и печени — возможность задержки дыхания пациентом не менее 20 с., ожидаемая продолжительность жизни более 3 месяцев. Средний возраст пациентов — 57 лет (37–75). Предлучевая подготовка включала в себя КТ — виртуальную симуляцию и дозиметрическое планирование. Иммобилизация пациента осуществлялась с помощью вакуумного матраса и/или термопластической маски с фиксатором верхней челюсти. Планирование проводилось с использованием системы MONACO 2.0, в ряде случаев использовалось совмещение КТ-МРТ изображений. Выбор дозы облучения и ограничения по критическим органам устанавливались согласно рекомендациям NCCNv.2–2014. Облучение проводилось с использованием технологии VMAT (модулированная по объему ротационная радиотерапия) с визуализацией мишени (IGRT). Предписанная доза на очаг 5–12 Гр за 1–5 фракций. Облучение выполнено на линейном ускорителе, оснащенном 4-мм многолепестковым коллиматором, устройством визуального контроля, системой координации дыхания, 6D-роботизированным столом. Оценка ответа опухоли проводилась на основании данных КТ (критерии RECISTv1.1) при метастазах в печень, легкие, позвонки и МРТ (критерии Макдональда) при краниальных метастазах. Ранние негативные проявления оценивались по CTCAEv.4.0. Динамика болевого синдрома изучалась по Визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Результаты и обсуждение: Все пациенты перенесли запланированный курс лечения удовлетворительно, не наблюдалось токсичности 3–4 степени.

У 6 пациентов с метастазами в легкие достигнута стабилизация процесса, у 1- частичный ответ. 5 пациентов продолжают наблюдение в течение более 6 мес. Негативные проявления: у 2 — боль в ребрах на стороне облучения 1 степени, у 5 — кашель 1 ст.

У пациентов с метастазами в позвоночник (n=12) отмечен регресс болевого синдрома с умеренного (4–6 баллов по ВАШ) до минимального (1–3 балла) в сроки 3 недели после облучения. Негативные проявления: у 2 — тошнота 1 ст, рвота 1 ст. Не выявлено нарастания неврологического дефицита и появления новых неврологических симптомов. 5 пациентов продолжают наблюдение в течение более 6 мес. 1 — умер от прогрессирования заболевания через 5 месяцев после облучения.

При краниальных метастазах (n=11) частота полных ответов — 1, частичных — 2, стабилизация — 7, прогрессирование — 1. Негативные проявления: головная боль 1 степени- 2, рвота 1 степени — 2. Не выявлено нарастания имеющегося неврологического дефицита или появления новых неврологических симптомов.

Длительность сеанса SBRT составила в среднем 23 минуты (10–45 мин.) в зависимости от предписанной дозы облучения и используемой технологии. Погрешности укладки пациента — линейное смещение до 1 мм, угол ротации до 0,1.

Выводы: Первые результаты использования технологии SBRT с помощью VMAT у пациентов с метастазами показали хорошую переносимость курса лечения, возможность прохождения курса лучевой терапии амбулаторно. Минимизация лучевой нагрузки на критические органы ведет к уменьшению частоты и интенсивности острых лучевых повреждений. Увеличение дозы в очаге по сравнению со стандартными методиками дает удовлетворительный результат в плане локального контроля очага. Наблюдение за группами пациентов продолжается. Планируется оценка эффективности и поздних токсических проявлений.

Метод главных компонент в систематизации показателей иммунитета пациентов с поздними лучевыми повреждениями

Кузьмина Е.Г., Зацаренко С.В., Мушкарина Т.Ю.
Место работы: ФГБУ МРНЦ Минздрава России, Обнинск
Эл.почта: kuzmina_e_g@mail.ru

Цель — показать возможность применения метода главных компонент, МГК, в систематизации показателей иммунного статуса пациентов с поздними лучевыми повреждениями, ПЛП.

Материал и методы: — Обследовано 150 человек с ПЛП кожи, конечностей, органов малого таза, развившихся в отдаленные сроки (1–20лет) после комбинированного лечения онкологических заболеваний. На момент иммунологического обследования у больных отсутствовали признаки онкологического процесса. В периферической крови определяли: Лц (абсолютное количество лейкоцитов *109 кл/л), Лф (% и абс. количество лимфоцитов *109 кл/л), CD3+ (% и абс. количество Т-лимфоцитов *109 кл/л), CD4+ (% и абс. количество Т-хелперов *109 кл/л), CD8+ (% и абс. количество Т-цитотоксических лимфоцитов*109 кл/л), CD4+/CD8+ (иммунорегуляторный индекс, ИРИ), CD19+ (% и абс. количество В-лимфоцитов*109 кл/л), CD16+ (% и абс. количество естественных киллеров, НК-лимфоцитов*109 кл/л), CD3+HLA-DR+ (% и абс. количество активированных Т-лимфоцитов), HLA-DR+ (% и абс. количество активированных лимфоцитов), иммуноглобулины классов G, M, A сыворотки крови (г/л), ЦИК (циркулирующие иммунные комплексы, ед. опт. плотности), ЦИ (цитотоксичность НК-лимфоцитов по отношению к культуре клеток К-562, при соотношении эффектор: мишень, 25:1,%), ФЧ (фагоцитарное число, количество клеток поглотивших микробы St. aureus на 100 просчитанных фагоцитом), ФИ (фагоцитарный индекс, среднее число поглощённых микробов одним фагоцитом). Статистический анализ выполнен в программе «Statistica 8.0».

Результаты: Иммунная система представляет собой комплекс взаимодействующих клеточных компонентов, работа которых осуществляется по принципу сетевой организации с участием большого числа разных типов клеток и продуцируемых ими цитокинов. Анализ большого числа исходных показателей затрудняет интерпретацию происходящих процессов при иммунопатологии. Применение МГК позволяет искусственно уменьшить количество анализируемой информации, разбив показатели на меньшее число факторов, отображающих основные патологические процессы, происходящих в иммунной системе. Ранжирование факторов по степени их вклада в процессы проводится с помощью последовательного выделения компонент, учитывающих как можно большую долю «необъяснённого» разброса данных (дисперсию). Внутри каждого из факторов формируются комплексы из наиболее информативных показателей иммунитета и значимых взаимосвязей между ними. При анализе 23 исходных параметров МГК выявлено 7 комплексов, присущих пациентам с ПЛП. Первый комплекс (21,5% дисперсии) формируют Т-, В- и НК-клетки. Во втором (12,6% дисперсии) — ИРИ находится в прямой связи с уровнем иммуноглобулина класса А и обратной с числом В- и НК-клеток, Третий комплекс (10,5% дисперсии) включает показатели функционального состояния фагоцитов. В четвертом комплексе (9% дисперсии) — уровни иммуноглобулины классов M, G, A отрицательно связаны с числом Т-хелперов и ИРИ. В пятом комплексе (8,4% дисперсии) выявляется прямая связь между уровнем активации Т-клеток и уровнем иммуноглобулина класса М, а также обратная связь между числом В-клеток и уровнем иммуноглобулина класса А, и ЦИ НК-клеток. В шестой комплекс (7% дисперсии) входят ЦИК в прямой связи с фагоцитозом и ЦИ, в обратной — с числом В- и НК-клеток. Седьмой комплекс (6,6% дисперсии) отражает прямую связь ЦИ НК-клеток с уровнем активации Т-клеток. Т.о, первые два комплекса ассоциированы с количеством основных типов иммунокомпетентных клеток, остальные комплексы отражают их функциональное состояние.

Заключение: Использование МГК для анализа исходно большого числа показателей иммунитета пациентов с ПЛП позволяет систематизировать материал в более компактном, сгруппированном виде. Помогает извлечь больший объём информации, выявляя скрытые взаимос-

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

вязи между параметрами, формирующими комплексы, и определяя вклад каждого комплекса в происходящие процессы работы иммунной системы.

Лечение лучевых осложнений мужских половых органов

Ганов Д. И., Глотов С.С., Голубцов В. Т., Варламов С. А., Лазарев А. Ф.
Место работы: КГБУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер, Алтайский филиал ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Алтайский государственный медицинский университет Россия, г. Барнаул
Эл.почта: ganov2@rambler.ru

Введение: Лучевая терапия рака предстательной железы применяется, когда хирургическое лечение невозможно по причине распространения раковой опухоли за пределы простаты или когда есть противопоказания по сопутствующей патологии. Дистанционная лучевая терапия выполняется на аппарате, где пациент лежит в течение нескольких минут во время каждого сеанса облучения. Несколько ежедневных сеансов облучения обычно распределяются на четыре или шесть недель. Пациенты обычно проходят лучевую терапию амбулаторно, в некоторых случаях лечение проводится в условиях стационара. Лечение занимает такое же время, которое требуется обычно для восстановления после радикальной простатэктомии. Обычно лечение занимает несколько месяцев
Цель работы: Показать результаты применения лучевого лечения рака предстательной железы с применением общей магнитотерапии при лечении поздних постлучевых отёках половых органов у мужчин среднего возраста с раком простаты.

Материалы и методы: Ретроспективно отобрана группа — 17 мужчин больных раком предстательной железы с впервые установленным диагнозом в возрасте от 55 до 65 лет получивших радикальный курс ДЛТ по поводу рака предстательной железы. У всех мужчин в интервале от 13 месяцев до 17 выявлено поздние постлучевое осложнение — отёк половых органов. Медикаментозное лечение в течении 2 месяцев эффекта не дало. Пациентам была предложена общая магнитотерапия с синусоидальной формой поля, напряженность поля 10–15 эрстед, время нарастания и спада 30 секунд, количество сеансов не менее десяти.

Результаты и обсуждения: Все пациенты получили курс ДЛТ СОД 70–74 ГР. Лучевая терапия проводилась в два этапа, с перерывом две недели. При появлении отёков уровень ПСА у всех пациентов не повышался. Явления лимфостаза лобковой области, половых органов у пациентов получавших общую магнитотерапию начали уменьшаться после пятого — седьмого сеанса, боли не беспокоили пациентов. Выраженного плотного постлучевого отёка половых органов через 7 сеансов у всех данных пациентов не было. После проведённого курса лечения пациенты продолжили медикаментозную терапию. При осмотри через месяц, клинически значимого отёка половых органов у пациентов не было. После приёма общей магнитотерапии пациенты отмечали улучшения общего самочувствия, появления оптимизма, веры в излечения.

Заключение: Применение общей магнитотерапии положительно влияет на общие состояние пациентов получавших радикальный курс дистанционной лучевой терапии по поводу рака предстательной железы. Эффективность применения магнитотерапии для лечения поздних постлучевых отёков половых органов после ДЛТ рака предстательной железы у мужчин среднего возраста доказана клинически.

Лучевая терапия рака предстательной железы: опыт применения роботизированной ситемы «КиберНож»

Панова А.Ю.[1], Огнерубов Н.А.[2], Толстых Л.В.[1], Мельникова А.И.[1], Черкасова И.И.[3]
Место работы: [1]ООО «Межрегиональный медицинский центр ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний», г. Воронеж, [2]97 медсанчасть КБХА, г. Воронеж; [3]Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко
Эл.почта: anna01.03@mail.ru

Введение: На протяжении многих лет конвекциональная лучевая терапия стабильно занимала свою нишу в лечении рака предстательной железы. С появлением конформной лучевой терапии рамки данного метода значительно расширились. Появилась возможность подводить более высокие дозы ионизирующего излучения и получать больший процент стойких ремиссий. Одним из способов конформоного трехмерного облучения движущихся мишеней методом гипофракционирования является роботизированная радиохирургическая система «КиберНож». Адаптивная система слежения за движущейся мишенью в реальном времени позволяет повысить точность доставки дозы. Система «КиберНож» позволяет подвести высокие дозы ионизирующего излучения к предстательной железе с минимальным захватом окружающих здоровых тканей. Это дает возможность значительно сократить время лечения и повысить качество жизни пациентов.
Цель исследования: изучить эффективность и безопасность применения стереотаксической роботизированной радиохирургической системы «КиберНож» для лечения ранних стадий рака предстательной железы.

Материал и методы: Лечение получили 7 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом рака предстательной железы Ic — 2b стадий с низким и промежуточным риском. Средний уровень общего ПСА до лечения составил 8,9 нг/мл, размах колебаний от 5 до 14 нг/мл. Дифференцировка по шкале Глисона находилась в пределах от 5 до 7 баллов. Возраст больных колебался от 57 до 82 лет, медиана — 72 года.. За 7–10 дней до начала лучевой терапии больным под контролем УЗИ вводились 4 золотые метки — импланта в предстательную железу. Перед проведением лечения выполнялась предлучевая подготовка, которая включает: топометрическую МРТ малого таза с контрастным усилением; изготовление индивидуального фиксирующего вакуумного матраса; КТ малого таза с толщиной среза 1 мм в условиях фиксации вакуумным матрасом; совмещение топометрических КТ и МРТ; оконтуривание опухоли и критических структур; объемное планирование радиотерапевтического лечения в системе \«Multiplan\».

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Для лечения всех больных использовалось гомогенное распределение дозы. Для пациентов с низким риском (индекс по шкале Глисона меньше 6, и ПСА меньше 10 нг/мл) контуры простаты принимали за GTV (gross tumort volume) и GTV= PTV (plannings target volume).
Для больных с промежуточным риском (индекс по шкале Глисона =7, и ПСА >10 и <20 нг/мл) для создания контура PTV делали отступ от края простаты по 5 мм, а кзади в зоне прилегания прямой кишки — 3 мм. Также захватывали 10 мм проксимального края семенных пузырьков.
Лечение всех пациентов проводили ежедневно в течение 5 дней. Подводили дозу 7 Гр за 5 фракций (5 пациентов) и 7,25 Гр за 5 фракций (2 пациента). Доза предписывалась на 80% изодозную кривую (79%-81%); покрытие мишени составляло 96%; средний индекс конформности –1,15 (1,14–1,24); средний индекс гомогенности 1,27; среднее время лечения — 40 мин (32–50).
Результат и обсуждение: Все больные наблюдались на протяжении от 3 до 18 мес., медиана составила 8 мес. Эффект терапии оценивали через 3, 6, 9, 12 и 18 месяцев по окончании лечения с помощью МРТ. Локальный контроль составляет 100%. Признаков возврата заболевания не наблюдалось. Снижение уровня общего ПСА произошло у всех больных через 6–8 недель по окончании лечения, причем средний уровень его составил 2,24 нг/мл, а размах колебаний от 1,3 до 3,96 нг/мл. Лучевые реакции оценивались по шкале токсичности RTOG. При этом, у 6 пациентов наблюдались ранние лучевые реакции 1–2 степени на прямой кишке и мочевом пузыре, которые не требовали медикаментозной коррекции, у 1 пациента наблюдалась реакция на прямой кишке 3 степени, потребовавшая консервативных лечебных мероприятий. Ретроспективный анализ плана лечения показал. что доза в горящей точке, а также дозы, приходящиеся на 1 $см^3$, 20 $см^3$, 5%, 10%, 20%, 50% объема прямой кишки получили дозы, не превышающие толерантные уровни.
Выводы: Роботизированная радиохирургическая система «КиберНож» может применяться для лечения ранних стадий рака предстательной железы. Она позволяет достичь контроля опухолевого роста при минимальных проявлениях лучевых повреждений.

Планировании конформной брахитерапии

Мошуров И. П., Знаткова Н. А., Коротких Н. В., Овечкина М. В.
Место работы: БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»
Эл.почта: kornat78@mail.ru

Впечатляющий прогресс 3D изображений и сложные методы, разработанные для планирования и проведения брахитерапии, открыли новую эру. КТ совместимые аппликаторы позволяют получать изображения с лучшими оценками GTV и CTV по сравнению с традиционными подходами. Точное и воспроизводимое разграничение GTV и CTV, а также критических органов, имеет непосредственное влияние на планирование лечения, особенно это важно для возможности оптимизировать референсные изодозы. Типичный метод 2 D не позволяет провести трехмерного расширения объема мишени планирования и органов риска. Кроме того, при использовании традиционных систем дозиметрии дозное распределение связано с геометрией аппликатора, а не с целевым объемом. В современной брахитерапии планирование и оценка дозиметрического плана должны быть основаны на реальном объеме.
Материалы и методы: В БУЗ ВО ВОКОД проводится КТ-топометрия для планирования лучевой терапии онкогинекологических заболеваний, протокол укладки и проведение КТ-топометрии разрабатывается совместно врачами радиологом и рентгенологом.
Имплантация аппликаторов в шейку и тело матки выполняется под КТ-наведением, что позволяет контролировать их положение. Исследование проводится с использованием маркеров на коже и аппликаторах с внутривенным усилением, что улучшает визуализацию опухоли, окружающих тканей. Изображения передаются в цифровом виде, используя электронную рабочую сеть. CTV, PTV и критические органы определяет радиолог. Реконструкция аппликатора, выполняется различными способами: из библиотеки аппликаторов, прямого восстановления или комбинация этих двух способов. Толщина среза, используемая для планирования 1 мм, шаг 3 мм, дающая лучшую визуализацию. Использование 3D изображений на разных срезах позволяет добиться клинически значимого увеличения дозы в мишени, учитывая толерантность нормальных тканей, позволяет лучше оценить распределение доз в целевом и клиническом объеме опухоли. КТ-топометрия позволяет визуализировать опухоль, которая может лежать за пределами т А, тем самым обеспечивая адекватное дозирование объема мишени.
Преимущества 3D визуализации в брахитерапии по сравнению с другими методами неоспоримы. КТ сканирование предоставляет анатомию в поперечном сечении, а также 3D информацию об опухоли, которая приводит к повышению результатов лечения, независимо от мощности дозы, включающую возможность избежать или своевременно обнаружить перфорацию матки, обеспечить целевой охват и отказ от чрезмерного облучения критических органов.

HDR брахитерапия в лечении локализованного рака предстательной железы

И. П. Мошуров, Н. А. Знаткова, Коротких Н. В., Куликова И. Н., Каменев Д. Ю.
Место работы: БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», г Воронеж
Эл.почта: kornat78@mail.ru

Рак предстательной железы одна из самых широко распространенных злокачественных опухолей у мужчин. В Российской Федерации в 2012 году выявлено 29082 новых случаев РПЖ, из них локализованные формы составили 48,4%, распространенные — 51,6%. В Воронежской области заболеваемость раком предстательной железы стабильно выше чем по России и составила в 2013г. 47,96 на 100 тыс населения (РФ 43,89).
Цель: оценить эффективность новой медицинской технологии контактной лучевой терапии — HDR брахитерапии рака предстательной железы источником 192Ir.
Материалы и методы: В БУЗ ВО ВОКОД с января 2013г. по январь 2014г. пролечено 55 пациентов с ацинарной аденокарциномой предстательной железы (I- 21; II- 34). Средний возраст пациентов составил ± 67,2 лет. Объем

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

предстательной железы не превышал 50 см^3, индекс Глисон ≤ 7, ПСА 0–20 нг/мл, максимальный поток мочеиспускания не менее 15 мл в секунду. Все пациенты получили сочетанное лучевое лечение. На первом этапе проводился сеанс брахитерапии на аппарате GammaMed iX plus (Ir192) РОД 15 Гр (планирующая система BrachyVision 10.0 в комбинации с программным модулем Vitesse 2.5), после чего проводился курс конформной лучевой терапии на линейном ускорителе ELEKTA SYNERGY S СОД на весь объем малого таза с включением зон регионарного лимфатического коллектора 40 Гр, далее аналогичный сеанс брахитерапии. Планирование брахитерапии в режиме высокой мощности дозы в реальном масштабе времени позволило провести контактную лучевую терапию рака предстательной железы в режиме трехмерной визуализации с максимальной точностью.

Результаты: Осложнений во время проведения сеанса брахитерапии не отмечалось. В ближайшем послеимплатационном периоде у 4% пациентов отмечалась гематурия, купирована консервативной гемостатической терапией. Ближайшие результаты лечения оценивались каждые 3 мес после лечения: уровень ПСА через 6 мес снизился и сохранялся на уровне 0–1 нг/мл. В одногодичный период наблюдения все пациенты живы, без признаков биохимического рецидива, прогрессирования.

Таким образом, брахитерапия является высокоэффективным методом лечения рака РПЖ. Преимущество данного метода заключается в возможности подведения максимальных доз непосредственно на опухолевый очаг, при минимизации воздействия на критические органы и ткани.

Сочетанная лучевая терапия рака пищевода с применением высокомощной брахитерапии

Ложков А. А., Важенин А. В., Шарабура Т. М., Мозерова Е.Я.
Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер»
Эл.почта: Al615@mail.ru

Задача исследования заключалась в изучении результатов брахитерапии (БТ) рака пищевода на аппарате MultiSource с источником Co-60 в режиме HDR (high dose rate — высокая мощность дозы).

Материалы и методы: В период с февраля 2011 по апрель 2014 года сочетанная лучевая терапия (ЛТ) с внутриполостной брахитерапией (БТ) проведена 17 больным раком пищевода распространенностью T 2–3N0M0. Из них 12 человек составили мужчины, 5- женщины. Средний возраст — 64 года. На первом этапе всем пациентам была проведена дистанционная лучевая терапия до СОД=34–50 Гр. Условием для проведения контактного облучения являлось наличие положительного эффекта после этапа дистанционного облучения при визуализируемой остаточной опухоли и при возможности проведения эндостата за дистальный край опухоли.

Схема внутриполостной БТ включала подведение 10–15Гр за 2–3 фракций по 5,0Гр 1 раз в неделю или 10–14Гр за 1–2 фракции.

7 человек получили суммарную очаговую дозу (СОД) от брахитерапии 14 Гр подведённую за 2 фракции, 5 человек — 15 Гр за 3 фракции,4 человека- 10 Гр за 2 фракции и 1 человек 15 Гр за 2 фракции.

Дозиметрическое планирование осуществлялось в режиме 2-D с расчетом дозы на расстоянии 10мм от центральной оси эндостата по ширине и на 20мм от границ опухоли по длине. Установка гибкого пластикового эндостата производилась под местным обезболиванием с визуальным контролем в процессе ФГС. Дополнительный контроль положения эндостата по отношению к опухоли осуществлялся при рентгенографии в двух проекциях.

Результаты и обсуждение: В процессе проведения внутриполостной БТ осложнений не было, при обследовании через 1 месяц лучевых реакций не зафиксировано. Уменьшение выраженности дисфагии отмечено у всех больных, получивших сочетанное облучение, и у двух больных после паллиативной БТ. 5 больных после сочетанной ЛТ наблюдаются в течение двух месяцев без признаков прогрессирования.

Заключение: Полученные результаты свидетельствуют о хорошей переносимости и высокой непосредственной эффективности БТ у больных раком пищевода.

Сравнительный анализ эффективности сочетанной лучевой терапии местнораспространённого рака шейки матки при использовании платиносодержащей химиотерапии и гипертермии с целью радиомодификации

Горбушина Т. Е.[1,2], Соколова О. С.[1], Левицкая И. Г.[1], Путря Е. В.[1]
Место работы: [1]ГБУЗ «КОД № 1» МЗ Краснодарского края, Россия
Эл.почта: tgorbushina@yandex.ru

Цель исследования: Определить практическую ценность применения гипертермии и препаратов платины для повышения эффективности радиотерапии МРШМ.

Материалы и методы: Проведен анализ эффективности лечения у 62 пациенток в возрасте от 30 до 72 лет с гистологически подтвержденным эпидермоидным раком шейки матки II B-III B st после радиотерапии в самостоятельном режиме и на фоне разных способов радиомодификации. Сочетанная лучевая терапия (СЛТ) проводилась по радикальной программе и стандартной методике с использованием гамма-терапевтических аппаратов «Рокус-АМ», «Агат-ВУ», «Multi source» и линейного ускорителя электронов 6 Мэв. В 1 группу исследования вошли 22 женщины после СЛТ на фоне радиомодифицирующих сеансов гипертермии на аппарате «Celsius' перед брахитерапией. Во 2 группе 20 пациенткам проведена СЛТ в самостоятельном режиме. Курс СЛТ на фоне платиносодержащей монохимиотерапии (МХТ) проведен 20 исследуемым 3-й группы.

Результаты: Без признаков прогрессирования заболевания течении 6–12 месяцев зарегистрировано 18 женщин (78%) 1 группы, 9 (45%) из 2-й группы и 12 (60%) пациенток из 3-й группы наблюдения. Частичный локальный контроль опухоли после радиотерапии обуславливал необходимость проведения адъювантных курсов химиотерапии и был выявлен у 2 пациенток 1-й группы, у 8 и 4 женщин в 2-й и 3-й группах соответственно. Прогрессирование заболевания в течении 6 месяцев после лечения констатировано у 2 (11%) пациенток после СЛТ на фоне гипертермии и в 5 случаях (25%), когда СЛТ при-

МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ

менялась самостоятельно, в 20% случаев (4 пациентки) при проведении СЛТ на фоне МХТ препаратами платины
Заключение: Гипертермия становится перспективным способом повышения эффективности СЛТ в условиях оптимизации лечения больных МРШМ.

Фотемустин при B-RAF отрицательной меланоме кожи

Владимирова Л.Ю., Светицкая Я.В.
Место работы: ФГБУ «РНИОИ Минздрава России», г. Ростов-на-Дону, Россия
Эл.почта: vlu@aaanet.ru
Обоснование: Лечение злокачественной меланомы, не ассоциированной с мутациями B-RAF остается актуальной проблемой онкологии. Наибольший интерес привлекает фотемустин, обладающий высоким коэффициентом проникновения в опухолевые клетки, значительной способностью проникновения через гематоэнцефалический барьер и большим распределением в тканях.
Методы: В исследование с 2008 по 2013 гг. включены пациенты с диссеминированной меланомой кожи и глаза, не ассоциированной с мутациями B-RAF, ECOG ≤2, с удовлетворительными показателями функции печени, почек и костномозгового кроветворения. Всем больным была проведена индукционная терапия фотемустином 100 мг/м^2 внутривенно капельно в 1, 8 и 15-й дни. Через 4 нед, после оценки эффективности и токсичности, в случае достижения объективного ответа (полной и частичной регрессии опухолевых очагов) или стабилизации заболевания лечение продолжали в режиме поддерживающей терапии: фотемустин 100 мг/м^2 внутривенно капельно каждые 3 нед. Оценивались частота противоопухолевого ответа, общая и безрецидивная выживаемость и безопасность проводимой терапии.
Результаты: В исследование была включена 41 пациентка, средний возраст 48.5±5.4 лет. 1 линия терапии была у 17.1% (7) пациенток, 2 линия — у 56.1% (23), 3 линия — 26.8% (11). Общий противоопухолевый ответ составил 75.6% (31): 16.1% (5) — полная регрессия, 29.1% (9) — частичная регрессия, 54.8% (17) — стабилизация. Прогрессирование зарегистрировано в 10 (24.4%) случаях. Медиана общей выживаемости составила 36.4±3.2мес, медиана безрецидивной выживаемости — 21.2±2.5мес. Медиана общей выживаемости на 1 линии терапии — 17.2±2.5мес, 2–10.8±2.8мес, 3–8.4±3.2мес, безрецидивной выживаемости на 1 линии — 11.2±2.5мес, 2–5.8±2.8мес, 3–4.2±2.4мес.
Отмечены следующие токсические проявления: лейкопения 2/3 степени — 18.1%, тромбоцитопения 2/3–11.2%, тошнота 1/2–16.8%, рвота 2 степени — 12.3%, общая слабость 1/2 степени — 23.1%, повышение уровня трансаминаз 1 степени 6.9%. Ни в одном наблюдении лечение не было прервано из-за развития побочных эффектов.
Заключение: Лечение фотемустином B-RAF отрицательной меланомы кожи сопровождается хорошей эффективностью. Токсичность фотемустина в основном носит гематологический характер, проявляющийся тромбоцитопенией, лейкопенией и, реже, анемией, которые являются дозозависимыми и обратимыми.

Клиническая эффективность неоадъювантной фотодинамической терапии в хирургическом лечении больных меланомой кожи

Мяснянкин М. Ю.
Место работы: ФГБУ «НИИ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России
Эл.почта: mihail-mjasnjankin@rambler.ru
Обоснование: Значительное увеличение показателей заболеваемости населения меланомой кожи диктует необходимость разработки новых методов системного неоадъювантного лечения пациентов. В этом аспекте, перспективным, представляется использование неоадъювантной фотодинамической терапии (ФДТ) у больных меланомой кожи.
Задача: Изучить влияние неоадъювантной ФДТ на показатели Т- и В-клеточного иммунного ответа в хирургическом лечении больных меланомой кожи I–III стадии.
Материалы и методы: Для экспериментального исследования in vitro использовали клеточную линию меланомы кожи человека (Mel 226). После добавления фотодитазина, через 30 мин проводили облучение клеток меланомы лазерным светом 662 нм, 40 Дж, экспозиция 6 и 10 мин. Анализ проводили через 1 и 4 часа после фотодинамического воздействия. К полученной суспензии клеток (1х106/мл) добавляли аннексин V-FITC и пропидиум йодид, инкубировали 15 мин в темноте, при комнатной температуре. Уровень апоптоза оценивали по апоптотическому индексу (АИ). В исследование включено 55 больных меланомой кожи I–III стадии. Пациенты, в изучаемых группах (с ФДТ и без) были сопоставимы по возрасту и полу, а также по стадиям заболевания.
Результаты и обсуждение: Концентрации ФС 0,5 мкг/мл, 1мкг/мл и 2,5 мкг /мл обладают сопоставимой способностью индуцировать ранний апоптоз. Вместе с тем, статистически значимых различий не было выявлено ($p>0,05$). При увеличении времени облучения ФДТ сенсибилизированного опухолевого очага происходит более быстрый переход опухолевых клеток в позднюю фазу апоптоза ($p<0,05$). Хирургическое вмешательство приводило к повышению содержания CD3+CD19- Т-лимфоцитов ($p=0,036$), однако, состав Т-клеток (Т-хелперов (CD3+ CD4+), активированных Т-хелперов (CD3+CD4+HLADR+), двойных позитивных Т-лимфоцитов (CD3+CD4+CD8+), Т-эффекторов (CD3+ CD8+) и число В-лимфоцитов (CD19+CD3-) не претерпело статистически значимых изменений ($p>0,05$). При добавлении к хирургическому лечению неоадъювантной ФДТ (2-я гр. больных) выявлено статистически значимое повышение содержание CD3+ CD4+ Т-хелперов ($p=0,02$), активированных CD3+ CD4+HLADR+ Т-хелперов ($p=0,05$), CD3-CD19+ В-лимфоцитов ($p=0,02$), что свидетельствует об активации Т- и В-клеточного звена иммунной системы.
Выводы: 1. Увеличение концентрации фотодитазина не приводит к увеличению количества клеток на стадии раннего апоптоза ($p>0,05$). 2.Удлинение времени экспозиции приводит к увеличению доли поздних форм апоптоза ($p<0,05$). 3.Использование ФДТ в дозе фотодитазина 50,0 мг с последующим облучением (662 нм, 400 Дж) за 2 дня до хирургического вмешательства способствует активации Т- и В-клеточного звена иммунной системы ($p<0,05$).

ОНКОУРОЛОГИЯ

Лечение генерализованных форм рака почки препаратом Сорафениб

Попова И.Л., Владимирова Л.Ю.
Место работы: Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону, Россия.
Эл.почта: Sofira09@rambler.ru

Цель: Оценить эффективность применения препарата Сорафениб у больных с метастатическим раком почки.

Материал и методы: В исследование включены пациенты с верифицированным метастатическим раком почки (T2–4N0–2M0–1), в удовлетворительном общем состоянии (ECOG≤2), адекватными функциями печени, почек, костного мозга. Оценивались частота противоопухолевого ответа и побочные токсические эффекты. Все пациенты получали препарат в качестве 1 линии в монорежиме в дозе 800 мг в сутки. Длительность приема препарата Сорафениб в среднем составляла около 5 мес (от 1,5 мес. до 7 мес).

Результаты: В Ростовском НИИ онкологии в 2011–2014 году пролечено

20 пациентов (16 мужчин, 4 женщины, средний возраст составил 62 года). Первично-генерализованный процесс имел место в 25% (5) наблюдений, генерализация — в 75% (15). Изолированное метастатическое поражение легких у 8 (40%) больных, у 12 (60%) — полиорганные метастазы.

Контроль над опухолью достигнут в 80% (16). Из них у 8-ти (40%) больных выявлена неполная ремиссия, у 3-х (15%) пациентов — полная ремиссия, у 5-ти (25%) -стабилизация, у 4-х (20%) больных — прогрессирование процесса. Медиана общей выживаемости составила 15.3±2.5 мес., медиана бессобытийной выживаемости — 6.2±1.9мес. 16 пациентов (80%) живы на момент написания тезисов.

Среди осложнений превалировал ладонно-подошвенный синдром у 80% (16), различной степени выраженности. Повышение артериального давления у 40% (8), суставные боли в 30% (6), тромбоцитопения 2 степени в 20% (4), диарея 1 степени у 20% (4). Осложнения поддавались медикаментозной коррекции, не требовали снижения доз и задержки введения препарата.

Выводы: Таргетная терапия сорафенибом является эффективным методом лекарственного контроля над заболеванием с удовлетворительным профилем токсичности при первично-генерализованном и метастатическим раке почки.

Рак предстательной железы, паллиативное лечение

Ганов Д. И., Варламов С. А., Федоскина А. В., Лазарев А. Ф.
КГБУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер
Место работы: Алтайский филиал ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Алтайский государственный медицинский университет Россия, г. Барнаул
Эл.почта: ganov2@rambler.ru

Актуальность: В России на долю рака простаты приходится 5,0% всех злокачественных новообразований у мужчин, согласно данным Европейской ассоциации урологов, в 2011 году заболеваемость в Европе составила 214 случаев на 1000 мужчин. Прирост смертности за последние 10 лет при раке простаты составил 57,56%. В России согласно эпидемиологическим данным Чиссова В. И. в последние годы ежегодно выявляется около 25 тысяч мужчин больных раком предстательной железы. Всего под наблюдением с диагнозом рак простаты на 2010 находилось 107942 больных, из которых на долю локализованных форма приходилось 44,9%, местнораспространенный рак простаты занимал 35,3%, а метастатический — 17,8%. Возможности и характер объема медицинской помощи при распространенном раке предстательной железы имеют цель облегчить страдания больного (Карелин М. И., 2001).

Цель: Показать необходимость паллиативного лечения при метастатическом раке предстательной железы.

Материалы и методы: На основании данных, полученных из канцер-регистра государственного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой онкологический диспансер», отобрана группа — 127 мужчин больных раком предстательной железы с впервые установленным диагнозом метастатического рака предстательной железы в возрасте 60 лет. Диагнозы злокачественных новообразований у всех 127 больных были морфологически верифицированными.

Результаты и обсуждения: Почти 20,0% пациентов, с впервые выявленным раком предстательной железы в возрасте до 60 лет имели метастазы опухоли и сразу должны получать паллиативную помощь. Основными проблемами больных в четвертой стадии рака предстательной железы на момент установления диагноза явились: метастатические боли — 40–60,0%, почечная недостаточность — 20–30,0%, нарушение оттока мочи — 30–40,0%, анемия — 30–40,0%, депрессия — 90–100,0%, лимфостаз нижних конечностей— 20–30,0%. Пациенты получали паллиативную антиандрогенную терапию и при необходимости паллиативный курс лучевой терапии на костные метастазы. Использование физиотерапевтического комплекса \«Магнитор-АМП\» в качестве паллиативного метода лечения больных раком предстательной железы четвертой стадии нашло широкое применение. Применение общей магнитотерапии улучшает качество жизни пациентам получающим паллиативную лучевую и антиандрогенную терапию по поводу метастатического рака простаты, снижает выраженность лимфостаза сглаживает выраженность постлучевых осложнений, положительно влияет на общие состояние пациентов улучшает показатели крови обладает обезболивающим эффектом.

Заключение: Таким образом паллиативная медицинская помощь мужчинам с метастатическим раком предстательной железы молодого и среднего возраста должна быть назначена сразу при установлении диагноза. Мероприятия паллиативной помощи должны включать воздействия как на опухоль и её метастазы так и на осложнения вызванные заболеванием. Пациентам необходима доступность консультации в противоболевом кабинете. Только при соблюдении всех этих условий мы можем говорить о эффективности помощи мужчинам с метастатической стадией рака предстательной железы.

ОНКОУРОЛОГИЯ

Радиологические методы обследования в оценке эффективности проводимого лечения при распространенном раке почки

Котляров П. М., Клименко А. А., Иванов С. А., Егорова Е. В.
Место работы: ФГБУ РНЦРР Минздрава России
Эл.почта: oncouro@gmail.com

Для определения эффективности проводимого лечения при солидных опухолях в виде стандартизированной схемы обследования во всем мире используется критерии RECIST (критерии оценки ответа солидных опухолей) В настоящее время большинство клинических исследований используют критерии RECIST, версия 1.1, Основными методиками для определения эффективности лечения являются рентгенологические диагностические исследования (рентгенография, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и радиологическое исследование (сцинтиграфия костей скелета).

В отделении урологии ФГБУ РНЦРР Минздрава России с 2007 года проводятся международные клинические исследования, в частности по определению эффективности таргетных препаратов при метастатическом раке почке.

Лечение проводилось препаратами бевацизумаб (Авастин) в дозе 10 мг на 1 кг массы тела в комбинации с интерфероном –а, в дозе 3 млн. ед 3 раза в неделю у 12 пациентов (19%), 11 пациентам (17%) препаратом сорафениб (Нексовар) 400 мг, 14 пациентам (21%) препаратом акситениб в дозе от 3 до 10 мг, в зависимости от переносимости лечения, 13 пациентов (20%) пазопаниб в дозе 800 мг, 12 больных (19%) получали сунитиниб в дозе 50 мг в сутки, 3 пациентов (4%) — темсиролимус (Торизел) 25 мг 1 раз в 7 дней. Все проводимое лечение было стандартное, рекомендованное мировой практикой.

Была набрано и проведено лечение 65 больным метастатическим раком почки.

Морфологически у 62 больных гистологически преобладал светлоклеточный почечноклеточный рак (95%), у 3 больных другие формы почечноклеточного рака почки (5%). 15 больным (23%) была проведена первая линия таргетной терапии, 50 больным (77%) — 2 линия лечения. Средний возраст пациентов-65 лет, из них 41 мужчина (63%), и 24 женщины (37%). У всех больных на скрининговом этпе было выявлено прогрессирование заболевания в виде появления отдаленных метастатических очагов или местного рецидива. Пациенты в ходе проводимого лечения проходили клинические и рентгенологические исследования для определения эффективности исследуемых препаратов и выявления побочного их действия.

Лечение проводилась до подтвержденного прогрессирования заболевания, развития выраженных побочных эффектов или прекращения приема по желанию пациента. Один раз в 2 месяца выполнялись КТ грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза с контрастированием; один раз в 6 месяцев — остеосцинтиграфия, при наличии клинических проявлений — КТ головного мозга. Эффективность лечения определялась по критериям RECIST, версия 1.0, а с 2009 года по версии 1.1.

На скрининговом этапе определялись целевые очаги, по которым в последующем определялась эффективность лечения. Брались мягкотканые измеряемые опухолевые очаги размером не менее 10 мм по максимальному диаметру и не более 2 очагов на один орган. Если целевым очагом являлся лимфатический узел, то размер очага должен был быть не менее 15 мм по минимальному диаметру. Костные очаги не учитывались как целевые и их размеры не учитывались. В случае слияния нескольких мягкотканых очагов измерялся максимальный размер и сравнивался с суммой размеров очагов из которых он слился, и наоборот при уменьшении в размерах и появлении нескольких мелких очагов вместо одного крупного производилось сравнение размеров аналогично.

В случаях уменьшения суммы целевых очагов более 30% расценивалось как частичный ответ, при исчезновении очагов полностью расценивалось как полный ответ, при увеличении размеров очагов 20% и более -считалось прогрессированием заболевания или при появлении хотя бы одного нового любого очага. В остальных случаях отмечалась как стабилизация процесса.

При выявленном прогрессировании терапия прекращалась и пациенты переводились на другую линию лечения.

При мониторинге за лечением у больных почечно-клеточным раком благодаря использованию критерий RECIST были определены результаты терапии в виде улучшения (уменьшения размеров очагов или их исчезновения (частичный или полный ответ при уменьшении суммы размеров очагов на 30%), стабилизации (размеры опухолевых очагов остаются прежними от начала лечения) или ухудшения или прогрессии заболевания (появление новых опухолевых очагов или увеличение размеров очагов больше 20%).

Применяемая международная система исследований и контроля за размерами и количеством очагов метастазов RECIST позволяет унифицировано делать выводы об эффективности проводимого лечения и вовремя назначить другую терапию при неэффективности предшествующего лечения, что улучшает показатели выживаемости при данной нозологии.

Интермиттирующая гормональная терапия рака предстательной железы агонистами ЛГРГ

Абоян И. А., Морозов А. Н., Слюсарев С. Л., Грачев С. В., Павлов С. В.
МБУЗ Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону, Россия.

Во всем мире заболеваемость и смертность от рака предстательной железы неуклонно растет последние 30 лет. В России распространенность РПЖ составила 43,89 на 100 тыс. мужского населения, среднегодовой темп прироста — 8,45%. Не смотря на улучшение методов диагностики, частота выявления распространенного РПЖ в России остается высокой. Основным методом лечения метастатического РПЖ в настоящее время является гормональная терапия.

Цель работы: оценить эффективность интермиттирующей гормональной терапии препаратами агонистами ЛГРГ (ИГТ) по сравнению с непрерывной гормональной терапией (НГТ), а так же влияние этих методов на качество жизни больных РПЖ.

ОНКОУРОЛОГИЯ

Материалы и методы: Нами были ретроспективно изучены результаты лечения больных раком предстательной железы III — IV стадий, наблюдавшихся в КДЦ «Здоровье» за период с января 2013 по март 2014 гг. Медиана наблюдения 12 месяцев. Больные были разделены на основную и контрольную группы. В первую вошли 12 больных раком предстательной железы III — IV стадий, подвергнутых лечению аналогами ЛГРГ, в возрасте от 45 до 86 лет, средний возраст составил 65,5 ± 20,0 лет. Во вторую 11 больных III — IV стадий РПЖ, возрастом от 50 до 85 лет, (67,5 ± 19,6 лет), подвергнутых монотерапии антиандрогенами. Оценка проводилась на основании клинического осмотра пациентов, уровню ПСА спустя месяц, 3 месяца, 12 месяцев после начала лечения, результатов ТРУЗИ, КТ органов брюшной полости и остесцинтиграфии. В основной группе лечение прерывали при уровне ПСА < 4 нг/мл. Возобновляли ИГТ при уровне ПСА > 20 нг/мл или при возобновлении клинических проявлений. Больные в контрольной группе получали лечение непрерывно ежемесячно или 1 раз в три или шесть месяцев, в случае применения пролонгированной формы препарата.

Результаты: Медиана уровня ПСА до начала лечения составила 16 нг/мл. За период наблюдения ответ на терапию в виде снижения уровня ПСА отмечен у 100% больных в обеих группах. Прогрессирование заболевания, а так же появление кастрационно-рефрактерного РПЖ не было отмечено ни в одной из групп, однако качество жизни больных было существенно лучше в основной группе в периоды прекращения терапии.

Выводы: Интермиттирующая гормональная терапия является эффективной и безопасной альтернативой непрерывной терапии с равнозначными результатами лечения, при этом ИГТ улучшает качество жизни пациентов в период прекращения терапии, а так же существенно снижает стоимость проводимого лечения.

Гены системы детоксикации ксенобиотиков в прогнозе рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Павлов В.Н., Измайлов А.А., Измайлова С.М., Урманцев М.Ф., Викторова Т.В.

Место работы: ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет министерства здравоохранения», г. Уфа

Эл.почта: urmantsev85@mail.ru

Введение: На сегодняшний день оценка риска развития рецидива является одной из ключевых проблем, с которой сталкивается врач при лечении больных немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМРМП). Европейским обществом по изучению и лечению рака (EORTC) была разработана система балльной оценки рисков рецидивирования и прогрессирования РМП. Однако разделение опухолей по морфологическим характеристикам не полностью отражает биологический потенциал НМРМП, поэтому в последние годы большое внимание уделяется поиску дополнительных факторов прогноза. Определение этих факторов должно привести к созданию универсальной прогностической системы, использование которой в клинической практике позволит выделить опухоли с различным клиническим течением, предположить с высокой вероятностью рецидивирование и прогрессию РМП. В подобную систему могут быть включены биохимические, иммуногистохимические, протеомные и транскриптомные маркеры. Одним из наиболее перспективных направлений является определение молекулярно-генетических изменений в наследственном аппарате клетки, лежащих в основе ее злокачественной трансформации, и использование их в качестве клинических маркеров, определяющих характер и прогноз заболевания.

В качестве дополнительных критериев нами изучены гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков как модификаторы главных генов онкогенеза. В классическом варианте система метаболизма ксенобиотиков включает процессы: активации (фаза I), детоксикации (фаза II) и выведение ксенобиотиков. Первый этап обеспечивается семейством ферментов цитохромов Р450 (монооксигеназы), микросомальной эпоксидгидролазой, эстеразами, амилазами, алкогольдегидрогеназами и альдегиддегидрогеназами.

Материалы и методы: Мы проанализировали результаты лечения ретроспективной группы из 128 пациентов с диагнозом НМРМП, находившихся на стационарном лечении в клинике БГМУ, РКОД и РКБ г. Уфы (РБ) в период с 2005 по 2011 гг. Срок наблюдения за пациентами составил от 1 до 4 лет после ТУР первичной опухоли мочевого пузыря. Пациенты с рецидивом заболевания в течение первого года наблюдения вошли в основную группу (N=71), без рецидива — в контрольную (N=57).

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической венозной крови. Для выделения ДНК использовался стандартный метод фенольно-хлороформной экстракции с небольшими модификациями (микрометод). Анализ полиморфных локусов генов цитохромов Р450: CYP1A1 (A2455G), CYP1A2 (C-163A), CYP1A2 (T-2464delT), (номенклатура аллелей приведена согласно www.imm.ki.se/CYPalleles/ Human Cytochrome P-450 (CYP) genes: a web page for the nomenclature of alleles). Амплифицированные фрагменты ДНК разделяли электрофоретически в полиакриламидном неденатурированном геле. Разницу в распределении частот генотипов между группами рассчитывали с использованием критерия с2 с поправкой Иэйтса. Статистически значимыми считали различия при $p<0.05$, вычисление показателя отношения рисков, соответствующих 95% доверительных интервалов (95% CI) и проведение анализа соответствий при помощи программы Statistica v. 6.0.

Результаты и обсуждение: Мы провели анализ однонуклеотидной замены 2455A>G гена CYP1A1 у больных НМРМП основной группы и группы сравнения. У больных основной группы выявлено статистически значимое повышение частоты гетерозигот, чем в группе сравнения (43.5% и 22.2%, соответственно, $p=0.02$). Частота аллеля *2C полиморфного локуса A2455G гена CYP1A1 у больных основной группы оказалась повышенной до 23.2% против 11.1% у больных группы сравнения ($\chi2=5.22$, $p=0.02$). В группах преобладал генотип *1A*1A и аллель *1A. Частота генотипа *1A*1A составила в группе сравнения 77.8%, тогда как в основной группе — 55.1% ($\chi2=5.91$, $p=0.02$). Генотип *1A*2C (OR=2.69, 95% CI 1.13–6.49) и аллель *2C (OR=2.42, 95% CI 1.12–5.28)

ОНКОУРОЛОГИЯ

являются маркерами предрасположенности к развитию рецидива НМРМП.

Исследование однонуклеотидной замены C-163A гена CYP1A2 у больных НМРМП показало статистически достоверные различия между группами ($\chi2=15.73$, $p=0.06$). Частота генотипа *1A*1A у больных НМРМП основной группы достоверно выше — 28.4%, чем в группе сравнения — 10.9% ($\chi2=4.62$, $p=0.03$).. Частота аллеля *1A у больных НМРМП основной группы выше (45.5%) по сравнению с больными группы сравнения (30.9%) (OR=1.87, 95% C I 1.07–3.28).

Нами был проанализирован полиморфный локус T-2467delT гена CYP1A2 у пациентов основой группы и группы сравнения.. Частота генотипа *1D*1D у больных НМРМП основной группы достоверно выше — 16.9%, чем в группе сравнения — 3.6% ($\chi2=4.42$, $p=0.04$). Напротив, генотип *1A*1A встречается чаще (59.6%) в группе сравнения, чем в основной группе (36.9%) ($\chi2=5.41$, $p=0.02$). Частота аллеля *1D у больных НМРМП основной группы почти в 2 раза выше (40.0%) по сравнению с больными группы сравнения (21.9%) (OR=2.37, 95% CI 1.30–4.35). Частота аллеля *1A увеличена у больных группы сравнения (78.1%), против 60.0% у больных основной группы (OR=0.42, 95% CI 0.23–0.77).

В результате проведенного исследования было выявлено, что генотип *1A*2C (OR=2.69, 95% CI 1.13–6.49) и аллель *2C (OR=2.42, 95% CI 1.12–5.28) полиморфного локуса A2455G гена CYP1A1, генотип *1A*1A (OR=3.23, 95% CI 1.09–9.98) и аллель *1A (OR=1.87, 95% CI 1.07–3.28) полиморфного локуса C-163A гена CYP1A2, генотип *1D*1D (OR=5.60, 95% CI 1.09–38.6) и аллель *1D (OR=2.37, 95% CI 1.30–4.35) полиморфного локуса T-2467delT гена CYP1A2. Данные генотипы являются маркерами предрасположенности к раннему появлению рецидивов НМРМП.

Заключение: Таким образом выявление рисковых генотипов и аллелей полиморфных вариантов CYP1A1 (A2455G), CYP1A2 (C-163A), CYP1A2 (T-2464delT) может свидетельствовать о возможности развития рецидива у пациентов НМРМП, которым произведена ТУР, что требует более активного наблюдения и адъювантного лечения.

Идентификация нового опухолевого супрессора почечноклеточной карциномы

Малаева Д.[1], Ковалева О.[1], Кжышковска Ю.[2], Грачев А.[1]
Место работы: [1]г. Москва, ФГБУ «РОНЦ им Н. Н. Блохина» РАМН, [2]г. Томск, Лаборатория трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Томский Государственный университет
Эл.почта: ovkovaleva@gmail.com

Рак почки, по праву, считается одной из основных проблем современной онкоурологии и занимает 10 место по уровню заболеваемости среди злокачественных новообразований. В связи с этим поиск и валидация новых маркеров, а в особенности новых специфических мишеней для лечения онкопатологий почки представляются чрезвычайно актуальными.

Цель: Целью данной работы является идентификация и исследование функций нового белка CLTAP, доказательство его роли в инициации и развитии опухолей почки, а также анализ его диагностического и терапевтического потенциала. Полученные результаты позволят лучше понять патогенез рака почки и позволят вывести диагностику и терапию этого социально-значимого онкологического заболевания на новый уровень.

Материалы и методы: Образцы тканей почечноклеточной карциномы, а также соответствующих морфологически нормальных тканей, были получены от пациентов, оперированных в 2005–2008 гг. по поводу рака почки в НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им Н. Н. Блохина» РАМН. Весь материал проходил гистологическую верификацию в отделе патологической анатомии опухолей человека НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им Н. Н. Блохина» РАМН и охарактеризован в соответствии с TNM-классификацией. В анализ брали только те образцы, в которых, по данным гистологического исследования, опухолевые клетки составляли не менее 70–80%. Анализ экспрессии CLTAP в образцах почеченоклеточной карциномы на уровне мРНК проводился методом ПЦР в реальном времени. Анализ экспрессии CLTAP в образцах нормальной ткани почки на уровне белка проводился методом иммунофлуоресценции.

Результаты: Первоначально гипотетический белок CLTAP (chemokine-like TGF-beta induced protein) был обнаружен в макрофагах среди генов раннего ответа на ТФРбета1. При стимуляции клеток его экспрессия повышалась в 8 и более раз. Для более точного определения степени активации CLTAP ТФРбета1, были разработаны реагенты TaqMan для количественной ПЦР. Используя количественную ПЦР было показано, что экспрессия CLTAP в макрофагах повышается в 30 и более раз после 3-х часовой стимуляции ТФРбета1 использованным в концентрации 10 нг/мл. Поиск гомологичных нуклеотидных и белковых последовательностей в соответствующих базах данных не выявил гомологичных генов с описанной функцией. Также анализ белковой последовательности на наличие функциональных доменов не выявил таковых. Единственным структурным элементом, обнаруженным при помощи биоинформатических методов, оказался гидрофобный домен на N-конце белка, который может представлять собой как сигнальный пептид, так и трансмембранный домен. Некоторые другие особенности белковой последовательности указывали на то, что наиболее близким структурным гомологом CLTAP является CCL25.

Анализ баз данных профилей экспрессии выявил наиболее высокую экспрессию CLTAP в здоровых почках человека. Экспрессии CLTAP была проанализирована иммуногистохимически в нескольких образцах тканей нормальной почки, с помощью полученных ранее антител.

При этом в базе данных имелись данные, указывающие на возможное снижение экспрессии мРНК CLTAP в почечноклеточных карциномах. Для проверки этих данных образцы РНК, полученные из почечноклеточных карцином и соответствующих прилежащих тканей были использованы для измерения уровня экспресси мРНК CLTAP. При помощи количественной ПЦР было показано, что уровень экспрессии мРНК CLTAP в почечноклеточных опухолях снижен более чем в 50 раз по сравнению с нормальной прилежащей тканью.

ОНКОУРОЛОГИЯ

Заключение: Полученные данные указывают на то, что CLTAP является новым хемокиноподобным белком, участвующим в процессах, регулируемых макрофагами и ТФРбета1. Потеря экспрессии CLTAP в почечноклеточных карциномах указывает на то, что этот белок функционирует как классический опухолевый супрессор и его присутствие необходимо для функционирования нормальных клеток эпителия почечных канальцев.

Иммунотерапия неинвазивного рака мочевого пузыря: 3-летние результаты

Фесенко Д. В., Матяш Я. С. Соловов В. А.
Место работы: ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»
Эл.почта: samarasdc@yahoo.com

Цель: Оценить клиническую эффективность внутрипузырной иммунотерапии рака мочевого пузыря (РМП) вакциной БЦЖ.

Материалы и методы: за 2010–2014 годы в СОКОД была проведена иммунотерапия 436 пациентам. Критерии включения: стадия Та, Т 1 N0 Mo (умеренный и высокий риск рецидива); первичные и рецидивные опухоли (больные, перенёсшие различные виды предшествующей противоопухолевой терапии, как хирургической, так и внутрипузырной); солитарные и множественные опухоли; любая степень злокачественности. Всем пациентам была проведена трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря за месяц до терапии.

Результаты: Медиана времени наблюдения после иммунотерапии составила 29 (3–48) месяцев. После иммунотерапии каждые три месяца выполняли цистоскопию, при высоком риске рецидива под флуоресцентным контролем. Рецидив возник у 41 (9,4%) пациента. У 32 (7,3%) пациентов был выполнен не полный курс терапии: у 28 (6,4%) пациентов из-за развития гипертермии, у 2 (0,5%) из-за выраженной дизурии, у 4 (0,9%) из-за гематурии. В целом после 3-летнего наблюдения 90,6% пациентов не имели данных за прогрессию и рецидив РМП.

Заключение: Таким образом, наши наблюдения показали, что внутрипузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ является высокоэффективной для профилактики развития рецидива неинвазивного РПМ.

Рак предстательной железы и наследственные синдромы

Белев Н.Ф., Брега Д. Г., Горинчой Г. В.
Место работы: ПМСУ Институт онкологии, г. Кишинев, Молдова
Эл.почта: nbelev@mail.ru

Цель: Ассоциация РПЖ с наследственными синдромами рака еще плохо изучены. Оценить относительный риск рака предстательной железы (РПЖ) и других (внепростатных) опухолей в семьях больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМЗН) и с синдромом наследственного неполипозного колоректального рака (HNPCC).

Материалы и методы: Материалом для исследования послужили данные регистра раковых семей (РРС), включающий сведения о 560 больных с ПМЗН, 126 семей с (HNPCC) и их родственников первой степени родства. У всех больных с ПМЗН и синдромом HNPCC диагнозы были подтверждены морфологически. Идентификация наследственных синдромов, проводилась в соответствии с установленными международными критериями, для каждого из них. Изучение семейного накопления РПЖ проводилось как в семьях больных с ПМЗН, так и в семьях с синдромом HNPCC. В качестве контроля служили популяционные частоты указанных заболеваний.

Результаты: Среди 560 пробандов с ПМЗН было 217 (38.7%) мужчин и 343 (61.3%) женщин. У этих пациентов были выявлены 1181 опухоль, из которых 642 — последующие (вторые, третьи и т.д.) опухоли, в том числе 329 синхронных и 313 — метахронных. Средний возраст пробандов с ПМЗН — 65.4±1.7. Только у 12 (2.1%) пациентов-мужчин одна из опухолей поражала предстательную железу. У них выявлены 24 опухоли. У двух из них опухоли были синхронными, а у 10 — метахронными. У 8 пациентов с РПЖ вторые опухоли локализовались: в прямой кишке (5), ободочной кишке (2) и мочевом пузыре (1). В качестве второй опухоли РПЖ наблюдали у 4 пациентов: у 3 с раком прямой кишки и у 1 — раком ободочной кишки. Третьих и последующих опухолей ни у одного из 12 больных не было выявлено. Только у 2 (0.3%) пациентов первой опухолью был РПЖ. Клинико-генеалогические сведения удалось получить у 543 пациентов с ПМЗН, в том числе у 206 пробандов-мужчин. Среди 3637 родственников первой степени родства пробандов с ПМЗН РПЖ выявлен у 2 (0.11±2.3%), что в 1.7 раза превышает популяционный риск (0.063±0.0019%). Относительный риск РПЖ для родственников пациентов из семей с синдромом HNPCC составляет 0.8±6.3% и превышает таковой в контрольной группе в 12.7 раз ($p<0.05$). Эта частота была несколько выше (в 2.2 и 20.6 раза) в семьях только пробандов-мужчин. Для того чтобы определить кто из родственников-мужчин первой степени родства (отец, брат, сын) наиболее подвержен РПЖ проведена оценка относительного риска в семьях пробандов-мужчин. Среди 1460 родственников-мужчин 206 пробандов с ПМЗН выявлен 1 (0.14%) случай РПЖ — у сына. В 42 семьях пробандов-мужчин с синдромом HNPCC РПЖ был выявлен у 2 (1.3%) родственников-мужчин, что превышает популяционный риск в 20.6 раза. Эти два случая РПЖ были выявлены у сына и брата пробандов. Обращает на себя внимание тот факт, что среди родственников первой степени родства в исследуемых группах пациентов отмечается высокий уровень накопления рака органов репродуктивной системы у женщин: тела матки (1.4–6.1%), молочной железы (1.4–4.8%) и ПМЗН (0.2–2.5%). Хотя молекулярный механизм и патогенез рака предстательной железы в описанных семьях остается неизвестным, его ассоциация с синдромом HNPCC и, возможно, с синдромом полинеоплазий, очевидна.

Заключение: Семейный риск РПЖ для родственников-мужчин первой степени родства пациентов с ПМЗН (0.14%) и синдромом HNPCC (1.3%) превышает таковой в популяции в 2.2 и 20.6 раза, соответственно. Высокий относительный риск заболеть РПЖ для кровных родственников-мужчин пробандов с ПМЗН и синдромом HNPCC предполагает наличие унаследованной генетически обусловленной предрасположенности к развитию болезни. Необходимы молекулярно-генетические исследования, чтобы определить ге-

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

нетическую основу подверженности к раку предстательной железы в этих семьях. Не исключено, что это может быть связано с общими этиологическими факторами.
Семейная агрегация РПЖ и/или ряда \«связанных\» злокачественных новообразований в одной семье (первично-множественные злокачественные новообразования и/или синдром HNPCC) указывает на возможную существенную генетическую предрасположенность и увеличенный риск возникновения злокачественных новообразований для кровных родственников этой семьи.

Роль промежностной биопсии предстательной железы в выборе тактики лечения пациентов

Абоян И. А., Грачев С. В., Морозов А. Н., Бадьян К. И., Куликов И. В., Усенко Е. Е.
Место работы: МБУЗ Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону, Россия

Введение: в настоящий момент стандартная 12-ти точечная биопсия предстательной железы является «золотым стандартом» диагностики рака. К сожалению, остается высоким процент расхождения клинической и патологической стадии заболевания. Изменение суммы индекса Глисона оказывает зачастую определяющее влияние на тактику лечения рака предстательной железы
Цель: определить возможную роль промежностной биопсии простаты в последующем выборе тактики лечения пациентов.
Материалы и методы: с августа 2013 года в КДЦ Здоровье было выполнено 84 полифокальных промежностных биопсий пациентам с повышением уровня ПСА крови более 4 нг/мл. Минимальное количество вколов — 24 точки. Всем пациентам с верифицированным раком предстательной железы была выполнена радикальная простатэктомия. Нами было произведнено сравнение клиническом и патологической стадий заболевания.
Результаты: средний возраст пациентов составил 66 лет (58–74), ПСА крови — 8,5 (4,2–25) нг/мл, размер предстательной железы составил 42 см^3 (25–70). Среднее количество положительных биоптатов составило 5 (1–22). Распределение по клинической стадии было следующим: T1c — 20% (n=17), T2a — 21,5% (n=18), T2b — 21,5% (n=18), T2c — 37% (n=31). Распределение по патологической стадии: T2a — 23,5% (n=20), T2b — 30% (n=25), T2c — 42% (n=35), T3a — 3,5% (n=3), T3b — 1% (n=1). Повышение значения суммы индекса Глисона составило 15%.
Выводы: по результатам нашего исследования данные промежностной биопсии имеют высокую корреляцию с патологической стадией, суммой значения Глисона. Принимая во внимание возрастающую долю малоинвазивной хирургии рака предстательной железы, выполнение промежностной биопсии может играть определяющую роль в выборе оптимальной тактики лечения.

Принципы и условия осуществления фокальной терапии с использованием HIFU у пациентов раком предстательной железы

Абоян И. А., Слюсарев С. Л., Павлов С. В., Бадьян К. И., Галстян А. М., Пакус С. М., Морозов А. Н.
Место работы: МБУЗ Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону, Россия.

Актуальность: Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук малоинвазивный метод лечения рака предстательной железы. Опции применения HIFU связаны с возможностью воздействия как на всю железу, т.е. выполнение тотальной абляции, так и воздействия на отдельные очаги опухоли, т.е. фокальной абляции. Фокальная терапия на современном этапе развития урологии отвечает всем принципам малоинвазивности, сохраняя качество жизни пациента на высоком уровне.
Цель: Определить условия и принципы обследования, отбора пациентов для лечения рака предстательной железы методом HIFU в режиме фокальной терапии.
Методы: В период с января 2011 года в МБУЗ КДЦ «Здоровье» методом HIFU с использованием современного аппарата Sonablate 500 V5 TCM пролечено 120 пациентов раком предстательной железы.
Средний возраст пациентов 69 лет (56–78), средний уровень ПСА- 5,9нг\мл (2,5–15). Распределение пациентов по группам риска согласно критериям Д. Амико: низкого риска-55%; среднего риска-15%; высокого риска-30%.
Средний период наблюдения составил 24 месяца (12–36). Из этой группы пациентов 10 пациентам было выполнено лечение HIFU в режиме гемиабляции. У данной группы пациентов односторонний рак простаты был доказан по результатам биопсии простаты, а также по данным МРТ малого таза и методики гистосканирования простаты.
Всем пациентам исследуемой группы после проведенного лечения проводится регулярный мониторинг включающий: оценка динамики уровня ПСА, ультразвук с применением доплеровского картирования, гистосканирование предстательной железы, а также МРТ с контрастированием. Биопсия простаты выполнялась пациентам с динамикой повышения уровнем ПСА и наличием подозрительных зон в простате по данным обследования через 9 месяцев.

Выживаемость больных ВПЧ-ассоциированным и ВПЧ-негативным раком шейки матки

Ибрагимова М.К., Карабут И. В., Уразова Л. Н.
Место работы: ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск
Эл.почта: imk1805@yandex.ru

Актуальность: С момента открытия этиологического фактора рака шейки матки — вируса папилломы человека — проведено немало исследований в этой области. Несмотря на разработку и использование многими странами (в том числе и Россией) методов ранней диагностики рака шейки матки (РШМ) и профилактических вакцин против вируса папилломы человека (ВПЧ), информации об их распространенности и спектре в различных регионах нашей страны недостаточно. При этом, РШМ, находясь на лидирующих позициях среди злокачественных опухолей репродуктивных органов женщин, остается одной из наиболее сложных проблем онкогинекологии. Различные типы ВПЧ, согласно литературным данным, выявляются в 77,0–90,0% биоптатов опухоли больных РШМ. В то же время, существуют и вирус-негативные опухоли. Мнения

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

ученых по этому поводу противоречивы. Ряд авторов полагает, что это связано с артефактами исследования и техническими недостатками наборов для тестирования ВПЧ (не все типы ВПЧ определяются). Другие придерживаются точки зрения, что «ВПЧ-негативные» РШМ все же существуют, но они обладают иным механизмом развития и характеризуются более агрессивным течением заболевания.
Цель исследования: сравнительный анализ общей и безрецидивной выживаемости больных ВПЧ-ассоциированным и «ВПЧ-негативным» раком шейки матки.
Материал и методы. В исследование включено 90 больных РШМ I–IV стадий в возрасте от 24 до 83 лет, получивших комбинированное лечение в ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН. Диагноз верифицирован морфологически. ДНК ВПЧ определяли в соскобах эпителия цервикального канала и шейки матки. Детектировано 12 типов ВПЧ ВКР (16, 31, 33, 35, 18, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), исследовано распределение вирусной нагрузки и проведено генотипирование методом мультиплекс-ПЦР с применением базовых диагностических наборов реагентов для проведения ВПЧ-теста в рамках цервикального скрининга «ВПЧ ВКР скрин-титр-FL» и «ВКР генотип-титр-FL» («AmpliSens», Россия). Статистическая обработка данных проведена с использованием критерия согласия Пирсона и метода Каплана-Майера в программе Statistica 7.0.
Результаты: У 76,7% обследованных больных установлено инфицирование различными типами вируса папилломы человека высокого онкогенного риска (ВПЧ+), у 23,3% пациенток ВПЧ-инфекция изученных типов не зарегистрирована. Этих пациенток условно обозначили ВПЧ-. Средний возраст ВПЧ+ пациенток составил 42,5±2,2 года, ВПЧ- — 45,5±3,2 лет (p = 0,12). Наиболее часто встречался ВПЧ 16 типа — в 83,3% случаев, ВПЧ31 — в 15,5%, ВПЧ33 — в 14,3%, другие типы зарегистрированы в 45,2% случаев. При этом, инфицирование несколькими типами вируса показана у 69,0% пациенток. Полученные данные не противоречат многочисленным публикациям, свидетельствующим, что наиболее часто встречающимся типом ВПЧ при РШМ является 16, который определяется в 50–70% случаев заболевания. Подтверждаются данные и о превалировании распространения микст-инфекции. Изучение распределения вирусной нагрузки у ВПЧ+ пациентов показало, что клинически значимый показатель достоверно превышает количество случаев с малозначимой вирусной нагрузкой (76,2% и 23,8%, соответственно (p = 0,02)). Группы ВПЧ+ и ВПЧ- не различались по распределению стадий заболевания, частоте лимфогенного метастазирования и другим клинико-морфологическим параметрам. Установлено, что 2-х летняя безрецидивная выживаемость ВПЧ+ больных составила 66,5%, в группе с ВПЧ-негативными опухолями соответствующий показатель был равен 52,4% (p = 0,52). Аналогичные результаты отмечены и при анализе общей выживаемости — 62,2% и 54,9%, соответственно (p=0,29).
Заключение: Полученные данные не противоречат литературным, согласно которым более благоприятные течение и исход заболевания отмечаются у ВПЧ-позитивных больных с высокой вирусной нагрузкой, менее обнадеживающий прогноз — при отсутствии инфицирования.

Определение маркеров прогноза консервативного лечения предрака и раннего рака эндометрия

Маковский А.А.[1], Данилова Н.В.[1,2], Мальков П.Г.[1,2], Андреева Ю.Ю.[2]
Место работы: [1]ФГОУ ВПО МГУ имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, кафедра физиологии и общей патологии (Россия, Москва); [2]ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра патологической анатомии (Россия, Москва)
Эл.почта: Natalyadanilova@gmail.com

Актуальность: Рак эндометрия — самое распространенное злокачественное онкологическое заболевание женской репродуктивной системы в Российской Федерации среди женщин всех возрастов. Наиболее распространенным гистологическим вариантом рака тела матки является эндометриоидная аденокарцинома, развивающаяся, как правило, на фоне гиперплазии эндометрия, которая рассматривается как предраковый процесс. Для высокодифференцированных эндометриоидных аденокарцином и атипической гиперплазии эндометрия существует возможность проведения консервативной гормональной терапии с целью сохранения репродуктивной функции. Однако морфологические маркеры прогноза и эффективности консервативной терапии, по-прежнему не изучены. В нашем исследовании оценивалось прогностическое значение иммуногистохимических маркеров PTEN, Ki67, COX-2, PgR, ER для результатов консервативной гормональной терапии.
Исследование проводили на архивном материале от 25 больных аденокарциномой тела матки и атипической гиперплазией эндометрия. Все больные были разделены на 2 группы: контроль и группа с плохим прогнозом. В группу контроль отнесены пациентки (средний возраст 34 года) без цитологической атипии в эндометрии при повторном выскабливании через 6 мес после начала лечения (медианна наблюдения — 15 мес). В группу с плохим прогнозом входили пациентки (средний возраст 37лет) с гистологически подтвержденной неизлеченностью и рецидивами после проведенного лечения. Неизлеченность определялась как наличие цитологической атипии в соскобе в сроки через 6 мес после начала лечения. Рецидивы определялись как появление цитологической атипии в соскобах эндометрия в срок через 3 месяца после констатированного излечения.
При сравнении группы контроля с группой с плохим прогнозом по маркерам PgR, PTEN, Ki-67 не обнаружено статистически значимых различий. Экспрессия же рецепторов эстрогена статистически значимо больше в группе с хорошим прогнозом, чем в группе с плохим прогнозом ($p<0,05$). В контрольной группе так же статистически значимо меньше экспрессия маркера COX-2 ($p<0,05$).
Выводы: Экспрессия рецепторов прогестеронов при атипической гиперплазии не отличается от экспрессии при высокодифференцированной аденокарциноме. Уровень экспрессии COX-2, PTEN и Ki67 при атипической гиперплазии эндометрия не отличается от экспрессии при аденокарциноме. Уровень экспрессии рецепторов эстрогенов статистически значимо выше в группе с хорошим прогнозом. Уровень экспрессии COX-2 статистически зна-

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

чимо меньше в группе с хорошим прогнозом. Таким образом, маркеры PTEN, Ki67, PgR нельзя использовать для определения предполагаемой эффективности консервативной терапии. Низкий уровень экспрессии ER и высокий уровень экспрессии COX-2 можно рассматривать как признак эффективности консервативной терапии атипической гиперплазии и раннего рака эндометрия.

Изучение клинико-морфологических и иммуногистохимических характеристик различных типов аденокарцином шейки матки

Комлева Р.А.[1], Данилова Н.В.[1,2], Мальков П.Г.[1,2], Андреева Ю.Ю.[2]
Место работы: [1]ФГОУ ВПО МГУ имени М. В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, кафедра физиологии и общей патологии (Россия, Москва); [2]ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра патологической анатомии (Россия, Москва)
Эл.почта: Natalyadanilova@gmail.com

Аденокарциномы шейки матки составляют значительную долю от всех злокачественных эпителиальных новообразований шейки матки. За прошлые пять десятилетий соотношение цервикальных карцином железистого происхождения увеличилось в сравнении с плоскоклеточным типом, приблизительно в 3,5 раза и на данный момент составляет 20% от всех типов рака шейки матки. Железистый рак шейки матки, как правило, характеризуется агрессивным клиническим течением и проявляется на поздних стадиях. Тем временем между различными типами аденокарцином существуют значительные клинические различия, однако разница в иммуногистохимических характеристиках по-прежнему остается неизученной. Между тем как анализ экспрессии иммуногистохимических маркеров дает ценную информацию для определения прогноза при многих типах опухолей.

Целью данного исследования явилось изучение клинико-морфологических характеристик 4 типов аденокарцином шейки матки и сравнение их с данными иммуногистохимического исследования.

Исследование проводилось на архивном материале и включало операционный и биопсийный материал от 48 больных аденокарциномой шейки матки: 13 пациенток с аденоплоскоклеточным раком, 6 — с серозным, 17 — с эндометриоидным и 12 — с эндоцервикалным. Для иммуногистохимического исследования использовались антитела к бекам-регуляторам клеточного цикла (p16, p21, p27, p53, Cyc D1), маркерам пролиферативной активности (Ki 67), факторам роста (EGFR, TGF-b).

Средний возраст пациенток составил 42,5 года (от 24 до 70 лет), статистически значимых различий по возрасту между исследованными группами обнаружено не было. Все типы аденокарциномы с одинаковой частотой метастазировали в лимфатические узлы. Прочие клинико-морфологические характеристики для различных типов аднокарциномы также оказались схожими. В ходе исследования все случаи были разделены на 2 группы в зависимости от глубины инвазии в стенку шейки матки: менее 50% и более 50%. При изучении маркеров p 27 и Ki67 обнаружено, что высокая экспрессия маркеров наблюдалась при глубине инвазии опухоли менее 50%. При более глубокой инвазии экспрессия маркеров снижалась. Таким образом, высокая экспрессия данных маркеров, косвенно свидетельствует о низком инвазивном потенциале опухоли и является хорошим прогностическим признаком.

При изучении экспрессии белка-регулятора клеточного цикла p16 были обнаружены значимые различия между аденоплоскоклеточным и серозным типами аденокарциномы шейки матки. В случае аденоплоскоклеточного рака преобладала сильно выраженная экспрессия, а при серозном типе рака экспрессия того же маркера слабо выражена. Исходя из полученных данных, полагаем, что высокую экспрессию p16 можно расценивать как показатель благоприятного прогноза. Для эндоцервикального и эндометриоидного типов аденокарциномы была характерна выраженная экспрессия маркеров p27 и Ki67, что не было характерно для других гистологических типов и может характеризовать эти белки как маркеры хорошего прогноза, поскольку данные типы аденокарциномы отличаются относительно благоприятным клиническим течением по сравнению с другими.

Непосредственные результаты комплексного лечения распространенного серозного рака яичников с применением Бевацизумаба

Анищенко А.Е.[1], Шелкович С.Е.[2], Демидчик Ю.Е.[3]
Место работы: [1]Белорусский государственный медицинский университет, Минск; [2,3]Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск
Эл.почта: aniutiniglazki@mail.ru

Цель: Оценить непосредственную эффективность таргетной терапии бевацизумабом при распространенном серозном раке яичников.

Материалы и методы: В исследовании приняли участие 51 пациентка с первичным распространенным серозным раком яичников, пролеченные в МГКОД в 2011–2013 гг. Всем исследуемым проведено хирургическое лечение в объеме циторедуктивной операции и 6–8 курсов адъювантной полихимиотерапии стандартными схемами: паклитаксел/ карбоплатин (23 женщины) или циклофосфан/карбоплатин (28 женщин). Выбор схемы полихимиотерапии зависел от экспрессии белка TLE3 в удаленной опухоли. При положительной экспрессии TLE3 применяли схему карбоплатин/паклитаксел, при отрицательной — карбоплатин /циклофосфан. Все пациентки рандомизированы в зависимости от добавления бевацизумаба в дозе 7,5 мг/кг во время проведения 2-го, 3-го и 4-го курсов. Бевацизумаб получили 10 пациенток, у которых в схемах полихимиотерапии применен паклитаксел и 11 пациенток, пролеченных с использованием циклофосфана.

Результаты: Процент полных циторедукций в группах с и без применения бевацизумаба практически одинаков (23,8% и 26,7%). При применении бевацизумаба доля неоптимальных циторедуктивных операций составила 61,9%, в группе без применения бевацизумаба — 43,4%. Резорбция опухолевых очагов оценена по критериям RECIST. В результате применения бевацизумаба клинический объективный ответ (полная и частичная регрессия) составил 93,8%, без применения бевацизумаба — 77,4%. Причем, полная регрессия опухолевых очагов при исполь-

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

зовании таргетной терапии достигнута в 52,6% случаев. Зарегистрированы следующие побочные эффекты. Алопеция отмечена у всех пациенток после первого курса ПХТ независимо от схемы химиотерапии. Тошнота и рвота — у 48% пациенток при применении таксанов и у 52% женщин при применении циклофосфана. Третьим по частоте встречаемости были боли в суставах. В нашем исследовании данное побочное явление зарегистрировано у 80,7% пациенток при использованием таксанов и у 19,2% — циклофосфана. У 13 из 21 пациентки с добавлением в схемы химиотерапии бевацизумаба во время введения препарата или в течение первой недели наблюдения отмечено повышение артериального давления разной степени выраженности. Отмечено, что при наличии данного осложнения достигнут 100% объективный эффект. Полная клиническая регрессия опухоли после выполнения неоптимальных циторедуктивных операций достигнута у 66,7% пациенток. В случаях отсутствия повышения артериального давления во время введения бевацизумаба полная регрессия составила 28,6%. Прогрессирование заболевания на фоне лечения бевацизумабом не выявлено.

Заключение: Использование бевацизумаба в комплексном лечении распространенного серозного рака яичников позволило получить непосредственный объективный ответ (полная и частичная регрессия) в 93,8% случаях. Назначение бевацизумаба в дозе 7,5 мг/кг коротким циклом (со 2-го по 4-й курсы стандартной полихимиотерапии) оправдано с целью выявления группы пациенток, чувствительных к таргетной терапии бевацизумабом.

Показатели выживаемости и экспрессия TLE3 при распространенном серозном раке яичников

[1]Шелкович С.Е., [2]Анищенко А.Е., [3]Демидчик Ю.Е.
Место работы: 1,3-Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск; 2- Белорусский государственный медицинский университет, Минск
Эл.почта: aniutiniglazki@mail.ru

Цель: Оценить целесообразность определения экспрессии трансдуцин- подобного протеина TLE3 при распространенном серозном раке яичников.

Материалы и методы: В исследование включены 100 пациенток с морфологически верифицированным распространенным серозным раком яичников IIb-IVстадий, которые прошли специальное лечение с 30.01.2007 г. по 26.01.2012 г. в Минском городском клиническом онкологическом диспансере. Использовался комбинированный метод лечения, состоящий из хирургического вмешательства и химиотерапии (карбоплатин/паклитаксел, карбоплатин/циклофосфан). Иммуногистохимическая идентификация трансдуцин — подобного протеина TLE3 в удаленных опухолях осуществлялась по стандартной пероксидазно-антипероксидазной методике с использованием в качестве системы визуализации EnVision+ фирмы «Dako». Все пациентки разделены на группу TLE3-положительных при экспрессии маркера в 30% опухолевых клеток и более, и группу TLE3-отрицательных при экспрессии маркера менее чем в 30% опухолевых клеток.

Результаты: TLE3 положительная экспрессия определена у 81 (81%) пациентки и у 19 (19%) женщин экспрессия TLE3 была отрицательной. С учетом схемы химиотерапии первой линии все исследуемые подразделены на 4 группы: TLE (–) паклитаксел — 69 (69,0%), TLE (–) циклофосфан — 12 (12,0%), TLE (+) таксаны — 17 (17,0%) и TLE (+) циклофосфан — 2 (2,0%).

Медиана длительности наблюдения составила: 38 мес. (Q1= 25; Q3=48) для выживших и 15 мес. (Q1= 7; Q3=23) для умерших.

Нами установлена статистически достоверная связь экспрессии TLE3 и пятилетней выживаемости свободной от рецидива (рлог-ранг = 0,023). Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе с положительной экспрессией TLE3 составила 0,490 (95%ДИ [0,287; 0,837]) и 0,261 (95%ДИ [0,179; 0,380]) в случаях с отрицательной экспрессией маркера.

Наблюдаемая пятилетняя выживаемость также оказалась более высокой у пациенток с положительной экспрессией маркера, но ввиду малочисленности выборки этот результат оказался статистически недостоверным. У пациенток с положительной экспрессией изучаемого опухолевого маркера ОНВ составила 0,756 (95%ДИ [0,574; 0,996]), в группе с отрицательным показателем 0,434 (95%ДИ [0,326; 0,578]). Причем, в случаях отрицательной опухолевой экспрессии TLE3 пациентки одинаково плохо отвечали как на лечение таксанами, так и на использованный в лечебных циклах циклофосфан: 0,449 (95%ДИ [0,331; 0,607]) и 0,400 (95%ДИ [0,196; 0,818]) соответственно. А с учетом тяжести токсических осложнений в виде полинейропатий при таксановой терапии и необходимости дополнительной преднъекционной гормональной подготовки при одинаковых результатах лечения, можно предпочесть использование менее токсичного химиопрепарата для лечения TLE3-отрицательных опухолей.

Заключение: Определение TLE3 при распространенном серозном раке яичников целесообразно с целью выявления групп пациенток, чувствительных к химиотерапии таксанами (при положительной экспрессии) и пациенток с плохим прогнозом (при отрицательной экспрессии), которым возможно необходимо индивидуализировать лекарственное лечение.

Состояние иммунной системы как прогностический фактор у больных раком вульвы

Неродо Е.А., Неродо Г.А., Златник Е.Ю., Иванова В.А., Закора Г.И.
Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону
Эл.почта: rnioi@list.ru

Цель: Провести сравнительное изучение иммунного статуса у больных раком вульвы в зависимости от исхода лечения.

Материалы и методы: Изучение состояния иммунной системы проведен у больных раком вульвы III стадии в возрасте 45–80 лет в состоянии ремиссии у 50 пациенток и с наличием рецидива у 40. Контролем служили результаты обследования 30 практически здоровых женщин.

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

Результаты: У пациенток в состоянии ремиссии и с наличием рецидива заболевания имелись существенные различия исследованных параметров иммунного статуса. В частности уровень лимфоцитов и моноцитов у больных в состоянии ремиссии был достоверно выше, чем у больных с рецидивами заболевания (28,4±1,4% и 5,0±0,06%по сравнению с 21,2±1,7% и 3,9±0,03%). Функциональная активность Т-лимфоцитов в РБТЛ также была статистически достоверно ниже при рецидивах, чем при ремиссии. Митогениндуцированная пролиферативная активность Т и В-лимфоцитов оценивается по уровням ФГА и ЛПС — стимулированных клеток у больных с ремиссией была в среднем на 15% ниже, чем у здоровых женщин, но статистически достоверно выше, чем у больных с рецидивами заболевания. Индексы стимуляции у больных с рецидивами заболевания оказались в 2 раза ниже, чем у больных в состоянии ремиссии. Уровень натуральных киллеров (NK) у пациенток в ремиссии был значительно выше, чем у больных с рецидивами — 13,0±1,2% и 0,17±0,01х109/л и 8,9±0,9% и 0,08±0,04х109/л. Количество циркулирующих иммунных комплексов у больных с рецидивами заболевания достоверно выше, чем у больных в состоянии ремиссии.

Заключение: Таким образом, развитие рецидивов заболевания рака вульвы сопровождается статистически значимым угнетением показателей иммунной системы и, следовательно, состояние иммунной системы определяет исход терапии.

Папилломавирусная и герпесвирусная инфекции у больных раком вульвы

Неродо Г.А., Иванова В.А., Зыкова Т.А., Неродо Е.А., Богомолова О.А.

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

Эл.почта: rnioi@list.ru

Цель: Установление частоты инфицирования вирусами папилломы человека и семейства герпеса у больных раком вульвы.

Материалы и методы: Образцы тканей опухоли 148 больных от 14 до 85 лет депарафинизировали и методом ПЦР определяли ДНК вирусов папилломы высокого и низкого канцерогенного риска, вируса простого герпеса 1,2типов, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр и вируса герпеса 6 типа.

Результаты: ДНК ВПЧ низкого онкогенного риска и вирусов простого герпеса (ВПГ 1,2 типов) не была обнаружена. У 70 больных из 148 (47,29%) были выявлены ДНК различных вирусов. Чаще выявляли ДНК ВПЧ разных типов (29,7%), у 32 из них по одному типу, а у 12 в ассоциациях с ДНК других вирусов. Вирус Эпштейна-Барр обнаружен у 24 больных (16,2%), из них у 10 — в ассоциациях с другими вирусами; у 12 (8,1%) обнаружен вирус герпеса 6, из них у 8 — в ассоциациях. Цитомегаловирус определен у 4 больных (2,7%), из них у двух в ассоциации. Чаще среди генотипов ВПЧ, встречающихся по одному, был 16 тип (54,5%), в 4 наблюдениях — 56 тип (9,09%) и по 2 наблюдения 45 и 52 типы. Среди 12 наблюдений с ассоциациями во всех случаях был 16 тип, в 4 — с 18 типом и по 2 наблюдения с 39, 31 типами и с вирусами Эпштейна-Барр и вирусом герпеса 6 типа. Таким образом, 16 генотип высокого канцерогенного риска является доминирующим, как в единственном числе (54,5%), так и в ассоциациях с другими генотипами и вирусами. Кроме известных нам инфекционных агентов (ДНК ВПЧ) у больных раком вульвы был обнаружен вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус и вирус герпеса 6 типа. Из имеющихся 24 (16,2%) наблюдений с наличием ДНК вируса Эпштейна-Барр у 14 (58,3%) он встречался в единственном числе, а у 10 (41,7%) — в ассоциациях с 16 типом ДНК ВПЧ, 31, вирусом герпеса 6 и цитомегаловирусом. ДНК вируса герпеса 6 типа встречался в 12 (8,1%) наблюдениях, их них у 8 (67%) в ассоциациях с 16, 31 типом и ВЭБ. Цитомегаловирус определен у 4 больных (2,7%), из них в двух наблюдениях в ассоциациях с ВЭБ.

При анализе наличия ДНК различных вирусов в зависимости от стадии нами получено: в ранних стадиях ДНК различных вирусов определяется с большей частотой (в I стадии — у 58,8%, воII — у 47,5% и в III — у 35,3%), для ДНК ВПЧ имеется такая же закономерность (в I стадии — у 47,1%, во II — у 30% и в III — у 11,8%; $p<0,01$), т.е. чем больше стадия, тем реже определяется ДНК вирусов. Нами отмечено, что с увеличением степени распространенности заболевания уменьшается количество ассоциаций (I стадия — 17,6%, II — 12,5% и III –5,8%) и их разнообразие. Имеются отличия в инфицированности вирусами молодых и пожилых больных: среди молодых ДНК разных вирусов обнаружены у 75%, а у пожилых у 34% больных, ДНК ВПЧ у молодых обнаружены у 54,2% а у пожилых у 18%, доминирующим в обеих группах является 16 генотип.

Заключение: Для больных раком вульвы характерна инфицированность не только ВПЧ разных генотипов, но и вирусами ВЭБ, герпеса 6 типа и цитомегаловирусом, которая находится в зависимости от стадии злокачественного процесса и возраста больных. Таким образом, необходимо учитывать наличие инфицированности больных раком вульвы вирусными агентами, которая лежит в основе одного из вариантов патогенеза рака вульвы, что требует дальнейшего изучения.

Прогностические факторы безрецидивной выживаемости больных раком вульвы

Порываев Ю.А., Неродо Г.А., Иванова В.А., Неродо Е.А.

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

Эл.почта: rnioi@list.ru

Цель: Анализ безрецидивной выживаемости больных раком вульвы в зависимости от различных факторов.

Материалы и методы: Определена безрецидивная выжваемость у 203 больных, лечившихся по поводу рака вульвы за последние 30 лет в зависимости от стадии заболевания, глубины инвазии опухоли и метода лечения. Из 203 больных раком вульвы I стадия была у 30 (14,7%), II — у 49 (24,13%), III — у 87 (42,85%) и IV — у 37 пациенток (18,22%).

Результаты: У больных с I стадией рецидив возник у 18,29%, со II — у 20,5%, с III — у 26,68% и с IV — у 46,25%

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

пациенток. При определении продолжительности безрецидивной выживаемости в зависимости от стадии заболевания мы получили следующие данные: при I стадии пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 46,7%, при II стадии — 22,4%, а больные с III стадией без рецидива не доживают до 5 лет, у них отмечена 3-х летняя безрецидивная выживаемость равная 2,5%, у больных с IV стадией имеется безрецидивная одногодичная выживаемость только у 2,7%. Следующим фактором, имеющим значение при продолжительности жизни является глубина инвазии опухоли. Выявлено: у больных с I стадией рака вульвы и инвазией до 5мм имеется 5-летняя безрецидивная выживаемость — 50%, а с инвазией свыше 5 мм — только 2-х летняя безрецидивная выживаемость равная 2,4%. Такие же соотношения прослеживаются и у больных с III стадией заболевания. Так, у пациенток с III стадией и глубиной инвазии до 5 мм имеется 3-х летняя безрецидивная выживаемость равная 3,4%, а с глубиной инвазии свыше 5 мм имеется только одногодичная безрецидивной выживаемость равная 45,7%. При определении безрецидивной выживаемости внутри каждой стадии в зависимости от первичного лечения подтвердилось положительное влияние введения химиотерапии в схему комплексного лечения. У больных раком вульвы II стадии при комбинированном методе лечения, безрецидивная 5-летняя выживаемость равна 13,8%, а при введении химиотерапии в комплекс лечения повышается до 35%, с III стадией заболевания при комбинированном методе лечения одногодичная безрецидивная выживаемость — 40%, а при введении химиотерапии — 66,7%, 2-х летняя при комплексном методе лечения — 17,8%, а при комбинированном — все больные не доживают до двух лет без наличия рецидива.

Заключение: Таким образом, безрецидивная выживаемость больных зависит от стадии заболевания, глубины инвазии опухоли и проведенного лечения.

Показатели морфометрии как критерии эффективности химиотерапии хориокарциномы матки

Иванова Виктория Александровна, Неродо Галина Андреевна, Мироненко Татьяна Васильевна

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

Эл.почта: rnioi@list.ru

Цель: Изучение показателей морфометрии, как факторов оценки эффективности различных видов химиотерапии при лечении хориокарциномы матки.

Материалы и методы: Морфометрический анализ в изучаемых группах проводили для определения количественных характеристик опухоли до и после различных видов химимотерапии. Измеряли площадь паренхимы и очагов некроза с последующим вычислением их процентного соотношения. Определяли индекс повреждения паренхимы опухоли (ИП), максимальное значение ИП равно 100, минимальное — 0. Изучали и анализировали количество дистрофически изменённых опухолевых клеток, показатели митотического режима опухоли (на 1000 клеток) до и после различных видов химиотерапии.

Результаты: Проведенное морфометрическое исследование выявило, что в интактных опухолях митотическая активность была достаточно высокой и составила в среднем 48,1%. Большинство из наблюдавшихся митозов были патологическими, чаще всего встречались такие патологии как отставание хромосом в метафазе и к-митозы — 13,6% и 7,9% соответственно. Таким образом, отставание хромосом в метафазе наблюдалось в 28,3% случаев, а к-митозы — в 16,4%. После применения внутривенной химиотерапии количество митозов значительно (в 4 раза) снизилось до 12%, наиболее часто встречались те же патологии митозов, что и в предыдущем случае, однако изменилось их соотношение. Значительно возросла доля к-митозов — до 48,1%, и снизилась нормальных — до 20%, что объясняется токсическим действием на опухолевые клетки химиопрепаратов. После сочетанной химиотерапии (эндолимфатическая + внутривенная) ни в одной опухоли мы не встретили делящихся клеток. В ХК до лечения уровень дистрофических изменений был довольно высоким и составил в среднем 100,7%. Наиболее часто встречались кариолизис, вакуолизация цитоплазмы и вакуолизация ядра.

После внутривенной химиотерапии более половины клеток имели признаки дистрофических изменений — 595,8%. Подавляющее большинство составил кариопикноз — 248,2%, что, видимо, является следствием накопления в опухоли к-митозов, которые часто дают исход в кариопикноз. На втором месте находилась такая патология, как кариорексис — 145,1%. После применения сочетанной химиотерапии в склеротических массах встречались одиночные клетки или мелкие комплексы клеток, всегда имевших выраженные признаки дистрофических изменений. Как и после внутривенной химиотерапии наиболее часто наблюдались кариопикноз и кариорексис. В ткани хориокарциномы без лечения паренхима опухоли и поля фибринозно-геморрагических масс занимали примерно одинаковую площадь — 44,7 и 45,5% соответственно. Некрозы встречались в паренхиме в виде микроскопических очагов и составили 9,8%.

После внутривенной химиотерапии площадь, занимаемая жизнеспособной паренхимой, сократилось почти в 3 раза за счет значительного увеличения полей некрозов в опухоли. Массы уплотненного фибрина составили примерно такую же долю в опухоли (45,8%), какую в нелеченой опухоли занимали фибринозно-геморрагические массы (45,5%). Это можно объяснить тем, что в фибринозно-геморрагических массах на месте лизированных эритроцитов произошло выпадение фибриновых масс с последующим превращением их в фибриноид.

После применение сочетанной химиотерапии паренхима в опухолях была представлена в микроскопических количествах — 0,9%, некрозы также встречались редко и составили всего — 3,2%, а основную часть опухоли занимали поля склероза с признаками гиалиноза — 95,6%.

Заключение: Таким образом, морфометрические показатели подтверждают более высокую эффективность сочетанной химиотерапии, что соответствует клиническим данным, и могут быть использованы, как дополнительные факторы при оценке достоверности эффективности различных видов химиотерапии.

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

Роль многокомпонентного лечения местно-распространенного рака шейки матки в зависимости от варианта гистологического строения опухоли

Авторы: Саевец В.В., Важенин А.В., Жаров А.В., Чернова Л.Ф., Шимоткина И.Г., Кравченко Г.Р., Губайдуллина Т.Н.

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер». г. Челябинск.

Эл.почта: lalili2013@mail.ru

В настоящее время рак шейки матки (РШМ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний и составляет около 12–20% злокачественных новообразований женских половых органов, занимает второе место в структуре смертности от рака женщин в возрасте до 45 лет. В нашей стране в последние годы отмечена тенденция к росту заболеваемости РШМ — за период 2001–2011 гг. прирост составил 26,94% [5]. В настоящее время для лечения больных РШМ используют все три метода специального лечения: лучевой, хирургический и химиотерапевтический. Хирургическое вмешательство выполняется, как правило, больным с ранними стадиями заболевания. Быстрое развитие химиотерапии привело к тому, что больным с местно-распространённым РШМ всё чаще в схему лечения начали включать цитостатические препараты. Применение полихимиотерапии позволило у ряда пациенток добиться выраженной регрессии опухоли. Таким образом, местно-распространённый опухолевый процесс удавалось переводить в условно локализованную форму заболевания и выполнять хирургическое вмешательство. Тенденцией последних лет является уменьшение удельного веса пациенток с плоскоклеточным РШМ и увеличение железистого и железисто-плоскоклеточного гистологических вариантов опухоли. В литературе до сих пор нет единого мнения о роли гистологической структуры опухоли при выборе метода лечения и оценке прогноза заболевания.

Цель исследования: Оптимизировать лечебную тактику и уточнить прогноз заболевания у больных местно-распространенным раком шейки матки IIB-IIIB стадиями на основании изучения отдалённых результатов многокомпонентного лечения с учётом морфологического варианта опухоли.

Материалы и методы: В период с января 2000 г. по декабрь 2009 г. было проведено сравнительное ретроспективное исследование на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер». Материалом для исследования послужили результаты наблюдений за 134 больными с морфологически подтвержденным диагнозом: рак шейки матки IIB-IIIB стадиями заболевания.Все больные были разделены в зависимости от варианта гистологического строения опухоли на две группы. Первую с плоскоклеточным раком шейки матки (ПлРШМ) 49человек (IIB стадия-20, IIIB стадия-29). Вторую — с железисто-плоскоклеточным (ЖПлРШМ) и аденокарциномой шейки матки (АКШМ) 85человек (IIB стадия-40, IIIB стадия-45). Всем пациенткам поведено 2 цикла НАПХТ, хирургическое лечение в объеме операции Вертгейма, п/о курс лучевой терапии. Статистически значимых различий по возрасту, форме роста, стадии заболевания не было.

Результаты лечения: пятилетняя общая выживаемость у больных ПлРШМ при IIB стадии-89%, IIIB стадия-77%. При АКШМ и ЖПлРШМ 82% и 53% соответственно. (p=0.031).

Заключение: Среди анализируемых гистологических вариантов МРРШМ наиболее благоприятным течением характеризуется плоскоклеточный рак шейки матки — показатели общей пятилетней выживаемости в данной группе пациенток были, чем в группах с АКШМ и ЖПлРШМ. Таким образом, можно сделать вывод, что аденогенные формы рака шейки матки должны рассматриваться как наиболее агрессивные опухоли с неблагоприятным прогнозом.

Некоторые иммунологические показатели при прогрессировании рака эндометрия

Никитина В.П., Неродо Г.А., Закора Г.И., Кравцова О.Е., Вереникина Е.В., Никитин И.

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия.

Эл.почта: vera_nikitina_00@bk.ru

Цель: оценить состояние иммунной системы больных раком эндометрия (РЭ) в зависимости от стадии заболевания.

Материалы и методы: Проведено клинико-иммунологическое обследование 145 пациенток в возрасте от 46 до 72 лет. Из них находились в I-ой стадии — 45 (31%) больных (средний возраст — 57,89 ± 1,01), во II-ой стадии — 67 (46%) больных (средний возраст — 61,21± 1,55) и в III-ей стадии — 33 (23%) больных (средний возраст — 63,20 ± 0,44). Все обследованные женщины пребывали в постменопаузе длительностью от 5 до 15 лет. Контролем служили данные иммунного статуса 60 практически здоровых женщин.

Результаты: При I –ой стадии РЭ выявлено снижение количества и активности моноцито-макрофагов у 21% больных, средний показатель макрофагальной трансформации моноцитов (МТМ) составил 44,8±2,7% и 0,12±0,02x109/л, что достоверно ниже (p<0,05) чем у здоровых женщин, у 23,4% больных установлен повышенный уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) –34,1±4,1 у.е. при норме 25,0±3,2 ус.ед. Пролиферативная активность Т-лимфоцитов под влиянием фитогемагглютинина (ФГА) снижена в среднем до 39,6±2,0% и в пересчете в абсолютные цифры до 0,49±0,01x109/л (p < 0,05).

При II-ой стадии РЭ пролиферативная активность Т-лимфоцитов под влиянием ФГА снижена в среднем до 38,7±2,6% (p < 0,05). Так же, установлено снижение количества и активности моноцито-макрофагов у 46% больных, средний показатель ПТМ–М составил 37,8±2,5% и 0,08±0,01x109/л, что достоверно ниже (p<0,05) чем в контрольной группе. Способность к пролиферации в бласты у В-лимфоцитов в реакции бластной трасформации (РБТ) на липополисахарид (ЛПС) так же была снижена и составила 42,2±3,1%, что меньше нормы. Уровень сывороточных ЦИК варьировал от 18 у.е. до 70 ус.ед. и составил в среднем 45,3±3,6 ус.ед. Кроме того, достоверно снижено общее количество лимфоцитов в перифериче-

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

ской крови по сравнению с здоровыми женщинами до 33,5% (21,8±2,8% и 1,03±0,06 х109/л).
У больных с III-ей стадией заболевания достоверно снижена по сравнению с I-ой стадией и с нормой пролиферация Т-лимфоцитов в бласты на ФГА до 34,7±2,1%. По сравнению с нормой достоверно снижена функциональная активность В-лимфоцитов в РБТ на ЛПС и составила 39,5±3,1%. По мере прогрессирования заболевания изменились значения иммунорегуляторных индексов основных субпопуляций Т-лимфоцитов. Индекс их соотношения снижен при III-ей стадии РЭ до 1,2±0,04. Коэффициент изменения нормы (КИН) снизился при этом до 46%.Уровень сывороточных ЦИК составил 44,4±4,0 ус.ед., что на 77% выше, чем в контрольной группе здоровых женщин.
Выводы: Таким образом, нами выявлены некоторые нарушения клеточных и гуморальных факторов иммунного статуса больных РЭ в зависимости от степени распространенности заболевания. Установлено, что при относительном сохранении количества Т-лимфоцитов, пролиферативная активность как Т-лимфоцитов, так и В-лимфоцитов статистически значимо снижается в процентах и в абсолютном исчислении. Достоверно возрастающая концентрация ЦИК во II-ой и в III-ей стадии РЭ, возможно блокирует активность иммунокомпетентных клеток, прежде всего Т-лимфоцитов основных субпопуляций, что требует дальнейшего изучения и коррекции.

Экспрессия и активность протеаз при метастазировании рака яичников

Юнусова Н.В., Спирина Л.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Виллерт А.Б., Молчанов С.В.
Место работы: ФГБУ НИИ онкологии СО РАМН
Эл.почта: bochkarevanv@oncology.tomsk.ru

Впервые изучена тотальная химотрипсиноподобная активность протеасом, активность пулов, обогащенных 20S- и 26S-протеасомами, тотальная активность кальпаинов, а также экспрессия металлопротеиназы PAPP-A при метастазировании рака яичников. Первичная опухолевая интраперитонеальная диссеминация злокачественных опухолей яичника происходит на фоне активных протеолитических процессов. Об этом свидетельствует повышение активности протеасом и кальпаинов, а также экспрессии PAPP-A в интраперитонеальных метастазах по сравнению первичной опухолью. Рассматривая накопление асцитической жидкости как дальнейшее проявление опухолевой диссеминации, которое связано с образованием имплантационных метастазов, выявлено снижение активности пула, обогащенного 26S-протеасомами, тотальной активности кальпаинов и статистически значимое повышение экспрессии металлопротеиназы PAPP-A в ПО у больных с наличием асцита по сравнению с таковыми в первичной опухоли у больных без асцита. Прогрессирование заболевания после проведенного лечения и достигнутой стабилизации наблюдалось у больных со сниженной активностью внутриклеточных протеаз и высоким содержанием PAPP-A в первичной опухоли. Результаты свидетельствуют о тесной связи между протеасомной и кальпаиновой системами деградации белков в ПО яичника и об относительной независимости экспрессии PAPP-A от активности других изученных протеаз как в первичной опухоли, так и в интраперитонеальных метастазах рака. Таким образом, протеасомы, кальпаины и металлопротеиназа PAPP-A являются значимыми факторами метастазирования рака яичников. Полученные результаты важны для четкого понимания механизмов развития злокачественных новообразований и разработки новых критериев агрессивности рака яичников.
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 13–04–00169а).

Влияние лечебного плазмафереза на состояние иммунной системы у больных раком яичников III–IV стадии с наличием эндогенной интоксикации

Златник Е.Ю., Неродо Г.А., Ушакова Н.Д., Новикова И.А., Мкртчян Э.Т., Закора Г.И., Арджа А.Ю., Селютина О.Н., Бахтин А.В.
Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России
Эл.почта: elena-zlatnik@mail.ru

Цель исследования: оценить эффективность лечебного плазмафереза и иммунный статус больных распространенным раком яичников III–IV стадии в комплексном лечении.
Материалы и методы: Нами проанализированы данные 62 больных раком яичников III–IV стадии с признаками эндогенной интоксикации, которые были разделены на 2 группы: основную и контрольную. В основную группу вошли 32 больные, которым в комплекс подготовки к противоопухолевой полихимиотерапии (ПХТ) был включен лечебный плазмаферез. Процедуру проводили аппаратом для аферезного лечения MCS+ фирмы «Hemonetics' с использованием программы PPP (получение плазмы, обедненной лейкоцитами). Объем плазмоэкстракции составлял от 600 до 1200 мл. Замещение проводили коллоидными, кристаллоидными растворами и 20% альбумином в режиме 50% предилюции. Контрольную группу составили 30 женщин, сопроводительное лечение которым до проведения ПХТ выполняли по общепринятым стандартным схемам дезинтоксикационной лекарственной терапии. Группы больных по возрасту, стадии злокачественного процесса, сопутствующей соматической патологии, тяжести эндотоксического синдрома были сопоставимы. При оптимизации показателей крови больным обеих групп проводили курс неоадъювантной ПХТ по схеме CAP (циклофосфан, доксорубицин, цисплатин), впоследствии больные подвергались хирургическому лечению. До и после ПХТ больным основной и контрольной группы проводили оценку иммунного статуса методом иммунофенотипирования лимфоцитов крови с помощью проточного цитофлюориметра BD Canto II и панели моноклональных антител фирмы BD. Сывороточные уровни цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α) определяли методом ИФА с тест-системами фирмы «Вектор-Бест».
Результаты: У больных основной группы через сутки после проведения плазмафереза наблюдали оптимизацию значений интегральных показателей интоксикации. Выявили снижение почти в 1,5 раза относительно исходного уровня ЛИИ (лейкоцитарный индекс интоксикации), в 1,

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

7 раза РОН (реактивный ответ нейтрофилов), увеличение в 1,5 раза ИРО (индекс резистентности организма) ($P<0,05$). После проведения ПХТ у больных основной группы описываемые показатели существенных изменений относительно предыдущих данных не претерпевали и характеризовали стабильность общей реактивности организма на фоне имеющейся опухолевой интоксикации при компенсации последней физиологическими системами детоксикации. В отличие от результатов, полученных в основной группе, у больных контрольной группы состояние гомеостаза после проведения ПХТ сохраняло нестабильность. Общий положительный эффект лечения, который включал в себя полную и частичную регрессию опухоли, в основной группе составил 75%, тогда как в контрольной этот показатель равен 46,7%. Более высокий процент больных, которым был проведен полный объём операции наблюдался в основной группе — 84,4% против 60% в контроле. Неполный объём операции в основной группе проводился у 15,6% женщин, а в группе контроля — у 36,7%.

Отмечено благоприятное влияние примененного метода лечения на факторы клеточного иммунитета больных. В обеих группах наблюдалась позитивная динамика общего уровня лимфоцитов и Т-клеток; при этом у больных, подвергшихся плазмаферезу, повышение затрагивало обе из их основных Т-клеточных субпопуляций (CD3+CD4+ и CD3+CD8+), а в контрольной группе — только последнюю. При этом отсутствие у больных основной группы статистически значимого снижения уровня NKT клеток, наблюдаемого в контрольной группе, по-видимому, свидетельствует о большей сохранности цитотоксического звена клеточного иммунитета при применении плазмафереза. Следует отметить также более высокий уровень В-клеток у больных основной группы по сравнению с контрольной.

До начала лечения уровни исследованных цитокинов колебались в широких пределах, в большинстве случаев оставаясь в границах нормы и выявляясь не у всех больных. С наибольшей частотой обнаруживались IL-1RA, IL-6, IL-8, с меньшей — IL-10, IL-1β, TNF-α. Проведение лечения вызывает изменения цитокинового состава крови больных. После ПФ отмечается незначительное транзиторное возрастание уровней TNF-α, IL-8, IL-1β и статистически значимое — IL-6 (с 10,7±3,8 до 31±6,3 пг/мл; $P<0,05$). Непосредственно после ПФ происходит повышение частоты выявляемости положительных результатов по IL-1β, IL-6, IL-10. Проведение плазмафереза с последующей ПХТ вызывает статистически достоверное снижение уровня IL-8, но не IL-6, достигая 5,5±1,46 пг/мл. Через 1 мес. после ПХТ уровни IL-10 и TNF-α снижаются до нуля, а IL-8, ранее выявленный у всех больных в группе, встречается только у 1/3 больных. В дальнейшем показатели как концентрации, так и частоты встречаемости большинства цитокинов находятся на низких значениях, вплоть до нулевых (TNF-α, IL-1β, IL-10); уровень IL-1RA статистически достоверно снижается по сравнению с исходным фоном и предыдущими сроками исследования. Итак, уровни исследованных цитокинов в ходе лечения снижаются через транзиторное повышение.

Заключение: Таким образом, применение плазмафереза с последующей неоадъювантной полихимиотерапией у больных раком яичников III–IV стадии с клинико-лабораторными признаками эндогенной интоксикации является оправданным и эффективным методом для снятия опухолевой интоксикации. Применение этого метода в комплексном лечении позволяет улучшить его непосредственные результаты, переводить больных из неоперабельного состояния в операбельное и создает возможность проведения большего количества операций «полного» объема, не вызывает при этом тяжелых общетоксических реакций, способствует позитивной динамике показателей иммунного статуса и снижению уровня сывороточных провоспалительных цитокинов; уменьшение токсического компонента при его использовании делает возможным проведение полнодозной химиотерапии.

Безрецидивная выживаемость больных раком яичника при гипотиреозе

Глушаков И.[1], Соболев И.В.[3], Власьева О.В.[2], Тапильская Н.И.[1]

Место работы: [1]Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет МЗ РФ, Санкт-Петербург [2]Ленинградский областной онкологический диспансер, Санкт-Петербург, [3]Санкт-Петербургский КНПЦ СВМТ (онкологический), Санкт-Петербург

Эл.почта: glushakovruslan@gmail.com

Недавно изученные негеномные эффекты тиреоидных гормонов, опосредованные через воздействие на интегрин αvβ3 клеточной мембраны, выражаются в активации пролиферации, ангиогенеза и клеточной миграции, а также системном провоспалительном и, возможно, иммуномодулирующем действии. Также представляет интерес для изучения гормонально-зависимых опухолей недавно открытая способность L-тироксина активировать α-изоформу эстрогеновых рецепторов в отсутствии специфического лиганда (эстрогенов).

Задача исследования: Изучить влияние тиреоидного статуса на продолжительность безрецидивного периода у пациенток со злокачественными новообразованиями яичника эпителиальной природы.

Материалы и методы: В исследование включено 101 больная раком яичника (РЯ) IIIC (T3CNXM0) стадии заболевания, получивших первичное хирургическое лечение в объеме оптимальной циторедукции и 6 циклов комбинированной химиотерапии по схеме таксол/карбоплатин, у всех пациенток эффект от лечения расценен как полный ответ.

У 28 пациенток РЯ в момент начала первичного лечения диагностирована недостаточность щитовидной железы (уровень тиреотропного гормона (ТТГ) >4,0мЕД/л). Остальные пациентки (n=73) с лабораторно верифицированным эутиреозом (0,1<ТТГ<4,0мЕД/л), были распределены (квартильное ранжирование) на 4 подгруппы в зависимости от уровня ТТГ: 1 подгруппа (0,1<ТТГ<1,0мЕД/л) составила 18 человек, 2 подгруппа (1,0≤ТТГ<2,0мЕД/л) — 20 человек, 3 подгруппа (2,0≤ТТГ<3,0мЕД/л) — 16, 4-я подгруппа (3,0≤ТТГ<4,0мЕД/л) — 19 человек. Уровень антител к тиреоглобулину (ТГ) и тиреопероксидазе (ТПО) выше референсных значений определялся у 26 (92,6%) и 25 (89,3%) пациенток с гипотиреозом и у 17 (23,3%) и 19 (26,1%) пациентки с эутиреозом. За период наблюдения

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

гормонозаместительная терапия химическими аналогами тиреоидных гормонов не проводилась. Мониторинг пациенток после окончания первичного лечения проводился не реже 1 раза в 4 недели посредством оценки уровня СА-125 и ультразвукового исследования органов полости брюшины, контроль за тиреоидным статусом проводился посредством оценки уровня ТТГ не реже 1 раза в 8 недель, компьютерная томография и диагностическая лапароскопия выполнялись при подозрении на рецидив заболевания. Проанализирована продолжительность безрецидивного периода всех пациенток, медиана безрецидивного периода оценивалась по методу Каплана-Мейера.

Результаты: Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) у всех пациенток с эутиреозом составила 10,2 мес, у пациенток с гипотиреозом — 15,6 мес (p=0,022). При сравнении 1 и 4 эутиреоидных подгрупп больных РЯ медиана БРВ составила 8,6 мес и 12,2 мес соответственно (p=0,048). Достоверных различий в БРВ при сравнении остальных подгрупп эутиреоидных больных не обнаружено. Корреляционной связи между наличием/отсутствием антител к ТГ и ТПО и продолжительностью безрецидивного периода у больных РЯ с эу- и гипотиреозом не получено.

Выводы: Медиана безрецидивного периода в группе пациенток с гипотиреозом достоверно превосходит медиану безрецидивного периода в эутиреоидной группе, также БРВ больных раком яичника при эутиреозе зависит от уровня ТТГ. Таким образом, тиреоидный статус, может быть одним из прогностически значимых факторов течения рака яичника. Однако требуется дальнейшее изучение целесообразности назначения заместительной гормональной терапии L-тироксином у онкологических больных с субкомпенсированным гипотиреозом.

Возможности предоперационной полихимиотерапии у больных инвазивным раком шейки матки

Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Ушакова Н.Д.
Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
Эл.почта: rnioi@list.ru

В настоящее время рак шейки матки, несмотря на разрабатываемые и внедряемые скрининговые программы, во многих странах мира продолжает оставаться наиболее частой злокачественной опухолью женских половых органов. Крайне неблагоприятная тенденция с высокой частотой (более 48%) запущенных стадий прослеживается в возрасте от 25 до 49 лет, где рак шейки матки по частоте уступает лишь раку молочной железы.

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют, что стандартное внутривенное введение химиопрепаратов позволяет перевести местно-распространенный рак шейки матки (МРРШМ) в резектабельное состояние у 29,6–89% пациенток и выполнить в последующем хирургическое вмешательство. Столь широкий диапазон эффективности противоопухолевой лекарственной терапии представленных данных свидетельствует о первично существующей или нередко возникающей резистентности опухоли к проводимой цитостатической терапии. По мнению Rolf Bambauer, плазмаферез способен повысить эффективность лечения за счет преодоления резистентности опухоли к химиопрепаратам особенно в условиях раковой интоксикации.

Целью проведенного нами исследования являлось изучение возможностей комплексного метода лечения больных МРРШМ за счет увеличения эффективности проводимой неоадъювантной химиотерапии.

Материалы и методы: проанализирована эффективность лечения 67 больных РШМ T1b2N0M0-T2aN0–1M0-T2bN0–1M0 стадий в возрасте от 25 до 48 лет, находившихся на лечении в отделении гинекологии Ростовского научно-исследовательского института онкологии в период с 2009 по 2014 годы, первым этапом лечения у которых применялась неоадъювантная химиотерапия (НХТ) по схеме: цисплатин (75мг/м^2 в 1 день введения) и блеоцин (20 мг/м^2 в 1 и в 5 дни химиотерапии). Пациентки были разделены на 2 группы:

I — (контрольную) группу составили 30 больных, получавших стандартную внутривенную химиотерапию по указанной выше схеме;

II — (основную) группу составили 37 больных, разделенных на 2 подгруппы: 22 больным проведен сеанс гравитационного плазмафереза, через сутки после которого начинали курс НХТ по известной схеме; 15 больным проведен сеанс гравитационного плазмафереза, через сутки после которого начинали курс НХТ. На следующий день после окончания первого курса химиотерапии начинали курс неспецифической иммунотерапии препаратом «Аллокин-альфа» № 6 подкожно через день. На внедрение нового варианта неоадъювантной химиотерапии получено разрешение этического комитета РНИОИ.

У 61 пациентки (91%) выявлен плоскоклеточный ороговевающий и неороговевающий рак, в 71% наблюдений (48 женщин) отмечен влагалищно-параметральный вариант распространения опухоли. 24 пациентки (36%) поступили в наш институт после выполненных круговых конизаций шейки матки в общей лечебной сети. При этом у 10 женщин (15%) конизация выполнена непосредственно по опухоли, что подтверждено гистологически наличием раковых клеток по периферии конуса. Пациентки контрольной и основной групп были сопоставимы по первичному статусу опухоли. Набор в группы осуществлялся методом «случай-контроль». После планирования тактики лечения ex consilio, все пациентки были детально информированы о способе и возможных побочных явлениях предстоящей терапии. Через 3 недели после первого курса ХТ оценивали статус опухолевого процесса по шкале RECIST, проводили бимануальный и ректовагинальный осмотр, комбинированное УЗИ гениталий в режимах ЦДК и ЭДК, УЗИ забрюшинных лимфоузлов и органов брюшной полости, при необходимости выполняли КТ/МРТ. Токсические реакции оценивали по шкале NCCI.

Результаты: В основной группе частичная регрессия опухоли отмечена после проведения 1–2 курсов НХТ в 88% случаев (33 пациентки). В подгруппе больных, получавших НХТ в сочетании с плазмаферезом и аллокином-альфа, после первого курса радикально прооперированы 78% больных. В контрольной группе частичная регрессия опухоли отмечена только после проведения 3 курсов НХТ в 75% случаев (23 пациентки). Т.о. количество необходимых курсов химиотерапии для перевода больных в резек-

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

табельное состояние у больных основной группы было достоверно меньше ($p<0,05$). 2 пациенткам (6%) основной группы и 8 пациенткам (27%) контрольной группы в связи с недостаточной эффективностью лекарственной терапии для выполнения адекватного хирургического лечения проведена химио-лучевая терапия в полном объеме ($p<0,05$).

Оценка токсичности лечения. В основной группе гастроинтестинальная токсичность не превышала I степени и отмечена только у 12% больных; алопеция — у 3% больных, гематологической токсичности не было ни в одном случае. В контрольной группе у 25% отмечена гематологическая токсичность II степени (в основном, за счет развития лейкопении и анемии), гастроинтестинальная токсичность II–III степени — у 54% больных, алопеция — в 35% наблюдений. Гиперпигментация кожи была одинаково выраженной в обеих группах. Т.о., проведение индукционной химиотерапии в сочетании с плазмаферезом не приводило к нарушению интервального режима и не влияло на сроки проведения хирургического этапа, тогда как стандартная химиотерапия сопровождалась более частыми и выраженными осложнениям ($p<0,05$) и нарушала ритм и режим последующих этапов лечения.

Из 37 больных, получавших I этапом лечения НХТ в сочетании с плазмаферезом, 35 пациенткам (94%) выполнена расширенная экстирпация матки с придатками (операция Piver III). В подгруппе больных, получавших помимо НХТ и плазмафереза, неспецифическую иммунотерапию, прооперированы 100% больных. В контрольной группе процент прооперированных больных составил 73% (22 пациентки). Лекарственный патоморфоз (ЛП) в опухоли отмечен у всех прооперированных пациенток основной группы, при этом у 24 пациенток (65%) — ЛП II–III степени, у 9 больных (21%) — ЛП I степени, у 5 человек (14%) — ЛП IV степени. В контрольной группе превалировал ЛП I–II степени — в 55% и 34% соответственно, в 11% наблюдений — ЛП III степени ($p<0,05$).

После завершения лечения рецидивы заболевания в обеих группах наблюдений отмечены в сроки от 6 до 26 месяцев после окончания комплексной терапии. Локорегиональные рецидивы отмечены в группе больных, получавших стандартную терапию, в 24% случаев, в основной группе — в 12% случаев. Отдаленные метастазы в забрюшинные парааортальные лимфоузлы, в лимфоузлы грудной клетки, в печень отмечены у 14% больных контрольной группы и в11% основной группы (во всех случаях у пациенток имело место гистологически верифицированное метастатическое поражение тазовых лимфоузлов, что соответствовало стадии T2bN1M0, изначально являясь прогностически неблагоприятным фактором).

Выводы: Несмотря на отсутствие значимых различий в частоте возникновения отдаленных метастазов в обеих группах больных, применение НХТ в сочетании с плазмаферезом и иммунотерапией способствует достижению лучшего клинического эффекта, уменьшает частоту и выраженность осложнений специального лечения, позволяет улучшить безрецидивную выживаемость больных. Включение в программу неоадъювантного лечения плазмафереза и курса иммунотерапии позволяет в более короткие сроки добиться регрессии опухоли без ухудшения самочувствия больных и привести их к оптимальному стандартному варианту хирургического лечения, что является главной целью противоопухолевого лечения больных местно-распространенными формами рака шейки матки.

Индивидуальный прогноз при лейомиосаркоме тела матки: комбинированная биомолекулярная и клинико-морфологическая модель 10-летней выживаемости

Круглова Н.М., Авдалян А.М., Лазарев А.Ф.
Место работы: Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул, РФ
Эл.почта: zm110@mail.ru

Цель исследования: На основе клинико-морфологических параметров и биомолекулярных характеристик лейомиосаркомы тела матки создать комбинированную модель индивидуального прогнозирования 10-летней выживаемости больных злокачественной неоплазией этой локализации.

Материалы и методы: Ретроспективно исследовали 69 случаев лейомиосаркомы тела матки и перитуморозной зоны с известным прогнозом. Клинические данные получали из историй болезни и канцер-регистра Алтайского края. При патоморфологической диагностике использовали иммуногистохимические, гистохимические методы окраски: степень злокачественности по критериям, предложенными FNCLCC; хромогенную гибридизацию in situ (SISH методом) для оценки характеристик гена Her2/Neu; индексы Ki67, p53, Bcl2; ядерную транслокацию HSP70; степень ангиогенеза, метаболический профиль. При помощи регрессионного многофакторного анализа Кокса определяли прогностическую значимость клинико-морфологических критериев и исследованных биомолекулярных характеристик саркомы с выделением наиболее значимых по параметру χ^2. Для оценки индивидуального прогноза использовали комбинированную модель, предложенную Frank I. et. al., (2002). Статистическую гипотезу проверяли непараметрическими методами: однофакторным тестом Краскела-Уоллиса, U-тестом Манна-Уитни в рамках программы Statistica 6.0.

Полученные данные. Из 33 изученных критериев значимо влияющими на выживае-мость стали: 1. клинико-морфологические (возраст больных, размер опухоли, стадия по FIGO, степень злокачественности по FNCLCC, плотность и зрелость сосудов опухоли и перитуорозной ткани ($\chi^2$5–29); 2. биомолекулярные (плоидность и степень BrdU-метки, транслокация HSP70, активность рибосомальных генов ядрышкового организатора, рецепторный статус опухоли, экспрессия Bcl-2, Ki-67, p53, TopoIIα ($\chi^2$2–43)). В зависимости от степени риска неблагоприятного исхода по сумме баллов были сформированы 3 группы. Группа I характеризовалась благоприятным исходом и 83.5% пациентов этой группы доживали до 10 лет, а в группе III 5 летняя выживаемость составила 5.4%, а до 10 лет не дожила ни одна больная. Группа II занимала промежуточное положение.

Выводы: На основании стандартизованного подхода к анализу и установления различий в 10-летней выживае-

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (КРОМЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА)

мости 3 групп риска при χ^2=112, p=0.000001 комбинированная модель индивидуальной выживаемости является предиктором прогноза и способствует выделению пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом при лейомиосаркоме тела матки.

Клинико-морфологическая и прогностическая значимость исследования Her2/Neu при лейомиоме и лейомиосаркоме тела матки (по данным гибридизации in situ)

Авдалян А.М., Лазарев А. Ф.
Место работы: КГБУЗ Алтайский онкологический диспансер
Эл.почта: ashot_avdalyan@mail.ru

Цель: исследование особенностей амплификации гена Her2/Neu во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами при гладкомышечных опухолях тела матки: лейомиоме (ЛМ) и лейомиосаркоме (ЛМС) I–II стадии по критериям FIGO.

Материалы и методы: В основу работы положены результаты комплексного клинико-морфологического обследования и лечения 33 больных ЛМ тела матки с клиникой быстрорастущей опухоли и 37 случаев ЛМС тела матки с известным прогнозом, пролеченных в Алтайском крае за период 1986–2009 г. Стадию процесса оценивали по критериям FIGO (2007). Гистологические типы опухолей классифицировали в соответствии с WHO классификацией опухолей молочной железы и женских половых органов (2003). Степень злокачественности оценивали по критериям, предложенными FNCLCC (GI-GIII). При анализе копийности центросом CEP17 использовали классификацию Wang S. Et al., 2002. Кроме рутинных гистологических методик использовали гистохимические окраски для оценки количества аргирофильных белков (AgNORs), метаболического профиля. Так же использовали иммуногистохимическое исследование с антителами (клон 4B5) и хромогенную гибридизацию in situ (SISH методом) на автоматическом стейнере Ventana XT с набором INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail («Ventana») с двойной меткой — зондами для Her2 и центромерного участка хромосомы 17 (CEP17) на одном образце. Использовали технологию тканевых матриц для максимальной стандартизации исследования. Статистическую обработку данных проводили с помощью непараметрических методов статистики таких как коэффициент Пирсона и Манн-Уитни в пакете программы Statistica 6.0

Результаты: Полученные данные показали, что неизмененный миометрий (НМ) в 75,5% был с показателями гиподисомии по Chr17. Амплификации и полисомий не было выявлено ни в одном случае. Количество копий гена Her2/Neu составило 1,7±0,05 (min=1; max=2,6). Количество копий центромеры CEP17 составило 1,4±0,04 (min=1; max=2). Соотношение Her2/Neu к CEP17 в среднем составило 1,2±0,04 (min=1; max=1). В ЛМ простой встречаемость случаев с гиподисомией уменьшалось до 57,1%±1,9, полисомий и амплификаций гена выявлено не было ни в одном случае. Количество копий гена Her2/Neu было аналогично НМ, а центромер CEP17 тенденционно больше — 1,6±0,07. Соотношение Her2/Neu к CEP17 в среднем было аналогично НМ. В МА ЛМ показатели сохранялись на прежнем уровне с значимым уменьшением числа моносомий до 45,9%±1,9. В ЛМС GI показатели копийности Her2 и CEP17 практически не изменялись: копий Her2 и CEP17в среднем было 2,1±0,1 (min=1,6; max=3,2) и 1,5±0,1 (min=1,6; max=2,9). В то же время соотношение Her2/Neu к CEP17 заметно увеличивалось до 1,7±0,1 (min=1,2; max=2,6) при этом амплификация гена Her2/Neu в ЛМС GI выявлена в 2 случаях (15,8%). Оба случая амплификации возникали в гиподисомных по CEP17 случаях. В ЛМС умеренной и высокой степени злокачественности все показатели относительно ЛМ и ЛМС GI кроме копий CEP17 возрастали: Her2 в среднем выявляли 2,9±0,4 (min=1; max=6,7). Кроме того заметно увеличивалось и соотношение Her2/Neu к CEP17 до 2,3±0,3 (min=1,2; max=4,5) при этом амплификацию гена Her2/Neu в ЛМС GII обнаруживали в 10 случаях (41,6%). Следует отметить, что в 7 случаях из 10 амплификация обнаружена в случаях гиподисомии (2). Обращал на себя внимание тот факт, что в большинстве случаев с амплификацией Her2/Neu избыточное количество копий гена мы выявляли в крупных ядрах и многоядерных компонентах опухоли. При выявлении взаимосвязи клинико-морфологических характеристик с исследованными характеристиками гена Her2/Neu не было выявлено практически никаких статистически значимых корреляций: ни показатели развития рецидивирования, ни размеры опухоли, ни биомолекулярные характеристики образований (Ki67, p53, Bcl2, HSP70 ангиогенез, метаболический профиль) не были связаны с показателями эпидермального фактора 2 типа. Вместе с тем, был выявлен статистически значимый тренд взаимосвязи выживаемости ЛМС с показателями амплификации гена Her2/Neu: 5-летняя выживаемость была вполне сопоставима и не имела статистически значимой разницы в случаях с амплификацией гена или без нее: 48,7%±8,9 и 53,2±7,6 соответственно. Вместе с тем 10 летняя выживаемость значимо отличалась в сопоставляемых группах: без амплификации гена до 10 лет доживало 29,3%±7,3, а при наличии до 10 лет не дожил ни один больной, но 8-летняя выживаемость составила 12,1%±10,9. Медиана в сопоставляемых группах не имела значимых отличий.

Заключение: Таким образом, изучение гена Her2/Neu при гладкомышечных опухолях тела матки представляет интерес только в группе ЛМС, причем практическое значение имеет только группа сарком с большим количеством многоядерных клеток с градацией GII-GIII. Данный интерес обусловлен более неблагоприятным клиническим течением заболевания в таких случаях. Вместе с тем не было обнаружено связи характеристик гена с целым рядом клинико-морфологических параметров опухоли: экспрессией AgNORs, Ki67, p53, Bcl2, HSP70 ангиогенезом, размерами опухоли и рецидивирующим течением.

Эффективность и целесообразность длительного применения Бевацизумаба при лечении метастатического рака желудка

Махмудова С.Р., Зейналов Р.С.
Место работы: Национальный центр онкологии, г. Баку
Эл.почта: rzeynalov@yandex.ru

В большинстве стран мира рак желудка (РЖ) занимает четвертое место в структуре заболеваемости злокаче-

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (КРОМЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА)

ственными новообразованиями, а в структуре смертности — второе место у мужчин и четвертое у женщин. Из ежегодной когорты вновь диагностируемых больных сразу или в течение 2–3 лет около 70–80% больных переходят в метастатический этап болезни. До недавнего времени существовали разные мнения об улучшении выживаемости при метастатическом РЖ с помощью химиотерапии (ХТ). Анализ нескольких рандомизированных исследований показал, что ХТ при сравнении с поддерживающим лечением увеличивает продолжительность жизни больных РЖ с 3–4 месяцев до 9–12 месяцев. Таким образом, можно считать доказанным, что больные, получающие ХТ, выигрывают по сравнению с пациентами, которым проводили лишь симптоматическую терапию. Агрессивное течение РЖ, ранняя диссеминация требуют разработки системных методов лечения этого заболевания. В связи с этим важнейшее значение на поздних этапах развития РЖ придается совершенствованию системных подходов лечения. В ряде исследований показано, что при метастатическом РЖ комбинация ХТ с таргетным антиангиогенным препаратом бевацизумабом значительно улучшает контроль роста опухоли, повышает время до прогрессирования и незначительно увеличивает общую выживаемость. При этом у пациентов с определенными морфологическими типами опухоли отмечены явные преимущества при добавлении к ХТ бевацизумаба.

Цель исследования: — изучить эффективность и целесообразность длительного применения бевацизумаба при лечении метастатического РЖ.

Материалы и методы: — В исследование было включено 62 больных метастатическим РЖ. У всех больных диагноз был морфологически верифицирован. Возраст больных колебался в пределах 65–68 лет. Состояние больных по шкале Карновского 80–90 (38,7% больных) и 70–60 (61,3% больных). У 58,1% больных имелись метастазы в печени и у 41,9% -метастазы в печени и парааортальных лимфатических узлах. У 54,8% больных имели место множественные метастазы в печени (три и больше очагов), в 17,7% случаев больным из-за наличия стеноза привратника до проведения ХТ был наложен гастроэнтероанастомоз.

После рандомизации больные были подразделены на 2 группы. В первой группе (n = 34) ХТ проводилась по схеме: Доцетаксел 75мг/м^2 в/в 1-й день, Цисплатин 75мг/м^2 в/в 1-й день, Фторурацил 500 мг/м^2 1–3-й дни каждые 28 дней. Во второй группе (n = 28) больные получали Бевацизумаб 10 мг/кг 1-й день в/в, Доцетаксел 75 мг/м^2 в/в 1-й день, Цисплатин 75мг/м^2 в/в 1-й день, Фторурацил 500 мг/м^2 1–3-й дни каждые 28 дней. Все больные получили 6 циклов ХТ. Во второй группе по окончании ХТ у больных с объективным эффектом продолжалась терапия бевацизумабом один раз в 3 недели до прогрессирования заболевания. Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям: объективный эффект, время до прогрессирования заболевания, токсический профиль.

Результаты: Объективный эффект у больных первой группы отмечался в 38,2% случаев, у больных второй группы — в 60,7% случаев. Медиана времени до прогрессирования заболевания в первой группе составила 6,3 месяца, во второй — 14,4 месяца.

Из основных проявлений токсичности III–IV степеней в первой группе зарегистрированы нейтропения (только III степень) — 20,5%, диарея (только III степень) — 26,5%, тошнота (только III степень) — 8,8%, тромбоэмболия — 5,9%. Токсический профиль комбинации, связанной с терапией бевацизумабом характеризовался следующими осложнениями: артериальная гипертензия (III степень) — у 28,6% больных, перфорация полых органов — у 3,6%, инфаркт миокарда — у 3,6%, тромбоэмболия (III–IV степеней) –у 17,8%.

Заключение: — Таким образом, данные об эффективности комбинации ХТ с бевацизумабом в лечении больных метастатического РЖ представляются многообещающими, но недостаточными для внедрения этого препарата в широкую практику при данной форме рака и требуют дальнейшего изучения.

Эффективность Бевацизумаба в комбинации с гемцитабином и капецитабином при лечении метастатического рака поджелудочной железы

Зейналов Р.С., Гиясбейли С.Р., Дадашева Н.Р., Махмудова С.Р.
Место работы: Национальный центр онкологии, г. Баку
Эл.почта: rzeynalov@yandex.ru

Рак поджелудочной железы по-прежнему остается практически фатальным заболеванием. В последние десятилетия в большинстве стран мира отмечается отчетливая тенденция к росту заболеваемости раком поджелудочной железы. Несмотря на разработку и внедрение новых, а также усовершенствование существующих подходов к лечению данной патологии, отдаленные результаты лечения остаются неудовлетворительными. В связи с этим, разработка новых подходов к лечению рака поджелудочной железы является одной из наиболее актуальных проблем онкологии.

Цель исследования: Изучить эффективность применения бевацизумаба в комбинации с гемцитабином и капецитабином при лечении метастатического рака поджелудочной железы.

Материалы и методы: В исследование было включено 32 больных метастатическим раком поджелудочной железы. У всех больных диагноз был морфологически верифицирован. Средний возраст больных составил 62 года, в основном мужчины (62,5%) в общем удовлетворительном состоянии (статус Карновского 90–100 и 70–80 в 56,3% и 43,7% соответственно), у 81,2% больных имелись метастазы в печени и у 37,5% — метастазы в печени и легкие, 3 и более метастатических очагов имелись у 82,9% больных, билиарный стент был установлен у 25,0% пациентов. Все больные получали комбинацию Бевацизумаба со стандартной схемой химиотерапии GEM–CAP (гемцитабин 1000 мг/м^2 внутривенно в 1-й и 8-й дни, капецитабин 650 мг/м^2 1–14 дни, бевацизумаб 10 мг/кг в 1-й и 15-й дни каждые 21 день). Все больные получили 6–8 циклов химиотерапии. По окончании химиотерапии у больных с объективным эффектом продолжалась терапия бевацизумабом один раз в 3 недели до прогрессирования заболевания. Эффективность проводимой терапии оценивалась по следующим критериям: объективный эффект, токсический профиль, время до прогрессирования заболевания.

Результаты: Частичного регресса удалось достичь в 34,4% случаев, стабилизации болезни — в 43,8%. Медиана времени до прогрессирования составила 5,4 месяца. Из ос-

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (КРОМЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА)

ложнений 3–4 степеней отмечено развитие артериальной гипертензии у 18,8% больных, тромбозов — у 12,5%, перфораций полых органов — у 6,3%, протеинурии — у 6,3%, кровотечений — у 6,3% пациентов, ладонно-подошвенный синдром — у 9,4%. Среди других осложнений 3–4 степеней чаще наблюдались слабость, периферическая нейропатия, диарея.

Заключение: Таким образом, несмотря на выраженный токсический профиль, комбинация бевацизумаба с гемцитабином и капецитабином позволяет улучшить результаты лечения больных метастатическим раком поджелудочной железы.

Отдалённые результаты комплексного лечения рака грудного отдела пищевода

Агеев А.Г., Нечунаев В.П., Панасьян А.У., Максименко А.А., Дегтярёв И.В., Карпов В.М., Лазарев А.Ф.

Место работы: Алтайский филиал ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»

Эл.почта: alageev1@mail.ru

В период 2006–2011 годы нами выполнено 95 операций типа Льюиса по поводу рака пищевода. Все операции сопровождались двухзональной лимфодиссекцией D-2, 2-S. В 1 стадии проведено лечение 5 больным (5,3%), во IIa стадии — 29 (30,5%), IIb стадия — 7 (7,4%), III стадия — 27 (28,4%). IVa стадия — 27 (28,4%). К IVa стадии относились больные с местнораспространённым процессом. У этих пациентов в удаленных при лимфодисекции в чревных лимфатических узлах были обнаружены метастазы.

36 больным (37,9%) лечение было ограничено только операцией (контрольная группа). В 59 случаях (62,1%) был проведён послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на средостение $\sum$=40 гр. и 2–4 курса адъювантной химиотерапии цисплатин + 5-фторурацил (основная группа). Больные контрольной и основной групп были однородны по полу, возрасту, патоморфологическим характеристикам и по стадиям. У больных, получивших только оперативное лечение (контрольная группа), медиана выживаемости составила 14,2 месяца. При этом медиана выживаемости уменьшалась при увеличении стадии опухоли (1-IIa стадия — 25 мес, IIb-III ст.— 9,5 мес, IVa ст.— 8 мес). В группе пациентов с комплексным лечением медиана выживаемости составила 23,3 месяца. Разница с контрольной группой статистически значима. Среди пациентов с I — IIa стадией медиана выживаемости после комплексного лечения составила 25,3 месяца. Разница статистически незначимая. Во 2-b — III стадиях медиана выживаемости увеличилась до 25,5 месяцев, в IVa стадии с послеоперационной химиолучевой терапией показатель выживаемости составил 19 месяцев, что статистически значимо выше медианы выживаемости в контрольной группе больных.

Выводы: Больным раком пищевода IIb, III, IVa стадий в послеоперационном периоде показано проведение химиолучевой терапии, которая позволяет улучшить отдаленные результаты лечения.

Морфологическая характеристика и клиническое значение разных типов сосудов в ткани регионарных лимфатических узлов у больных раком желудка.

Тишкова Е.Ю.

Место работы: Оренбургская государственная медицинская академия

Эл.почта: tishkova_evgeniy@mail.ru

Введение: Рак желудка (РЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований. Основной причиной смерти от РЖ является возникновение метастазов. Идентификация маркеров, связанных с метастатическим потенциалом опухоли, важна как для планирования терапии, так и для прогнозирования результатов лечения. Одним из таких маркеров является ангиогенез. Большинство исследований при РЖ касается оценки ангиогенеза в опухоли или прилежащих тканях. Особенности ангиогенеза в регионарных лимфатических узлах (РЛУ) у больных РЖ изучены недостаточно.

Цель исследования: — дать морфологическую характеристику и клиническую оценку разным типам сосудов в ткани РЛУ у больных РЖ.

Материалы и методы: исследованы гистопрепараты РЛУ без метастазов у 32 больных РЖ. Срезы окрашивались гематоксилином Майера и эозином и иммуногистохимически с использованием антител к CD34. В ткани РЛУ проводили подсчет плотности микрососудов (ПМС, капилляры обычного строения) в корковом слое РЛУ; лимфоцитов в лимфоидных фолликулах (ЛФ); клеток, экспрессирующих СД34 в ЛФ РЛУ. Полуколичественным способом оценивали количество ЛФ в ткани РЛУ, наличие герминативных центров (ГЦ) в них, клеточной атипии в ГЦ РЛУ, сохранность синусов, количество дилатированных капилляров и атипичных сосудов. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы «Статистика 6.0».

Результаты: Установлено, что плотность клеток, экспрессирующих СД34 в ЛФ ЛУ коррелирует с ПМС в корковом слое ЛУ (r=0,483, p=0,005), плотностью клеток в ЛУ (r=0,550, p=0,01), и количеством ЛФ в слизистой оболочке желудка (СОЖ) (r=0,576, p=0,001). Плотность клеток, экспрессирующих СД34 в ЛФ ЛУ была выше, при множественных ЛФ в СОЖ (7,21+2,91 и 13,47+6,45, соответственно при единичных и при множественных ЛФ в СОЖ, p=0,006).

В ткани РЛУ выявлены 3 типа сосудов, имеющих различную морфологию и клиническое значение: капилляры обычного строения, дилатированные капилляры и атипичные сосуды. ПМС в корковом слое ЛУ коррелировала со стадией РЖ (r= –0,410, p=0,01) и количеством метастазов в РЛУ (r= –0,440, p=0,01). ПМС была ниже при местно-распространенном РЖ (28,4+4,91, 32,5+13,32 и 23,79+6,193 микрососудов на УЕП, соответственно при стадии T1–2N0M0, T3N0M0 и T2–4N1–2M0, p1–3=0,02) и множественных метастазах в РЛУ (29,8+8,51, 25,2+5,82 и 22,7+6,63 микрососудов на УЕП, соответственно при отсутствии, единичных и множественных MTS, p1–3=0,001).

Наличие множественных атипичных сосудов также коррелировало со стадией рака желудка (r=0,390, p=0,04) и 3-летней безрецидивной выживаемостью (r=0,630,

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (КРОМЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА)

p=0,002). При этом для начальных стадий РЖ было характерно отсутствие атипичных сосудов в паракортикальном слое, тогда как при местно-распространенном РЖ они выявлялись чаще. При наличии множественных атипичных сосудов в ткани РЛУ отмечалось снижение 3-летней безрецидивной выживаемости с 87% до 42,9% (p=0,03). В то время как сохранность синусов в ЛУ связана с ее увеличением (83,8% и 57,1%, соответственно при сохранности и отсутствии синусов в РЛУ, p=0,04).

Выводы: Таким образом, полученные данные свидетельствуют о тесной связи лимфопролиферативных процессов в лимфатических узлах и слизистой оболочке желудка между собой и с процессами ангиогенеза. Происхождение атипичных сосудов остается неясным и требует дальнейших исследований. Считаем необходимым продолжить изучение связи плотности микрососудов в корковом слое ЛУ и сохранности синусов в них с факторами прогрессии РЖ.

Характеристика роста опухолевых клеток в HER2 положительных и HER2 отрицательных раках желудка

Борисенко Е.И.[1], Кочеткова О.В.[2], Шапошникова И.В.[1], Потапов Ю.Н.[2]

Место работы: [1]БУЗ ВО «ВОПАБ»; [2]БУЗ ВО «ВОКОД», Воронеж, Россия

Эл.почта: potapov@vokod.vrn.ru

Цель: оценить некоторые биологические характеристики (пролиферативная активность, апоптоз) опухолевых клеток рака желудка в зависимости от HER2 статуса новообразования.

Материалы и методы: — материалом послужили злокачественные эпителиальные опухоли желудка, оперативно удаленные у 231 больного с I–III стадиями процесса. Мужчин — 131, женщин — 100. Средний возраст пациентов 63 года. После рутинного гистологического исследования и подтверждения диагноза карциномы желудка исследовали HER2 статус новообразования по стандартному алгоритму и методике. В опухолях с неопределенным HER2 статусом 2+ исследовали амплификацию гена HER2 методом гибридизации in situ (FISH). Пролиферативную активность опухолевых клеток оценивали по индексу Ki67-положительных ядер, а возможность вступать в p53-зависимый апоптоз по количеству опухолевых клеток с гиперэкспрессией белка mt p53.

Результаты: HER2-позитивный статус опухоли выявлен у 20 из 191 (10,47%) больных с аденокарциномой желудка кишечного типа различной степени дифференцировки. Группе HER2 положительных раков была подобрана группа HER2 негативных опухолей, идентичная по степени дифференцировки новообразований и клинической стадии процесса по TNM. В HER2 позитивных опухолях индекс пролиферации колебался от 50% до 90% при среднем значении 71,00%±4,36%. В HER2 негативных раках среднее значение Ki67 было 81,50%±3,52% при разбросе от 60% до 95% (p< 0,1). Пролиферативная активность в группах высокодифференцированных аденокарцином и умеренно- и низкодифференцированных имела среднее значение 78,75% и 74,6% соответственно без учёта рецепторного статуса. Экспрессия mt p53 имелась в 60% HER2+ и 40% HER2-. В группе высокодифференцированных и группе умеренно и низкодифференцированных аденокарцином mt p 53 определялся в 25% и 67% случаев соответственно, независимо от Her2 статуса опухоли.

Заключение: большая часть раков желудка представлена аденокарциномами различной степени дифференцировки. Гиперэкспрессия HER2 имела место только в этой гистологической подгруппе у каждого 10 пациента. Не выявлено значимой зависимости между HER2-статусом рака и степенью дифференцировки опухоли, полом, возрастом пациентов.

Интенсивность пролиферации опухолевых клеток рака желудка в значительной мере коррелирует с HER2 статусом опухоли. В HER2 позитивных опухолях она ниже, чем в HER2 негативных новообразованиях.

Среди HER2+ опухолях ниже интенсивность пролиферации и ниже возможность к p53 зависимому апоптозу. В опухолевых клетках с HER2- рецепторным статусом несколько выше пролиферативная активность и способность к апоптозу.

Среди высокодифференцированных аденокарцином способность к апоптозу в 2,3 раза выше, чем в группе умеренно и низкодифференцированных аденокарцином, при одинаковой пролиферативной активности.

Значимой ассоциации между гиперэкспрессией мутантного p53 и степенью дифференцировки не выявлено как среди HER2+, так и среди HER2- опухолей желудка.

Корреляции между уровнем экспрессии Ki67 и степенью дифференцировки опухоли а в обеих группах нет.

Достоверной корреляции между величиной Ki67 и p53 не определяется в обеих группах.

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция рака поджелудочной железы: 3-летнее клиническое наблюдение

Ганьжов В. О., Соловов В. А.

Место работы: ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»

Эл.почта: samarasdc@yahoo.com

Цель: Оценить клиническую эффективность высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой абляции (HIFU) для лечения рака поджелудочной железы.

Материалы и методы: У пациентки 35 лет во время ежегодного профилактического медицинского осмотра в июне 2011 года при ультразвуковом исследовании было выявлено образование поджелудочной железы. Жалоб не предъявляла. При дальнейшем обследовании (МРТ, пункционная биопсия под ультразвуковым контролем, определение опухолевых маркеров СА 19,9 и СА 242) был выставлен диагноз рак головки поджелудочной железы (2,3 х 1,9 см). Гистологическое заключении — умеренно-дифференцированная аденокарцинома.

В июле 2011 года была выполнена высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция опухоли. Лечение было выполнено на терапевтической системе ультразвуковой абляции FEP-BY02. Амбулаторно проведено шесть одночасовых сессий HIFU терапии. Анестезия не применялась.

Результаты: В послеоперационном периоде проводились ультразвуковые исследования, МРТ с контрастным усилением каждые шесть месяцев. Через 3 месяца объем опухоли уменьшился на 30%. Накопления контраста при МРТ

ОПУХОЛИ КОСТЕЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

не наблюдалось. Заключение МРТ — псевдокиста головки поджелудочной железы. Онкомаркеры СА 19,9 и СА 242 после лечения нормализовались.
Заключение: Таким образом, 3-х летнее наблюдение показало, что HIFU абляция является безопасным, эффективным методом лечения рака поджелудочной железы.

Гомоцистеин — потенциальный маркер фармакодинамической активности метотрексата

Стрижевская А. М., Байкова В. Н.
Место работы: ФГБУ «РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА» РАМН, Москва, Россия
Эл.почта: Strizhevsky@yandex.ru

Цель: Изучить возможность использования гомоцистеина (Нсу) в качесвте маркера токсичности и эффективности терапии высокими дозами метотрексата детей с остеосаркомой.
Материалы и методы: в исследование включено 326 пациентов, возраст 13,4±4,1 лет, получавших лечение протоколу лечения остеосаркомы «ОС-2006», разработанному и утвержденному в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Концентрация гомоцистеина определялась на автоматическом анализаторе Vitros-5.1-FS с помощью стандартного набора реагентов, спектрофотометрия; метотрексат — на аназаторе TdxFlx («Abbott», США), методом ФПИА.
Результаты: при ВД Mtx, согласно протоколу НИИ ДОГ «ОС-2006», Mtx вводят в виде 4 часовой инфузии. Концентрация Нсу быстро возрастает за первые 4 часа терапии (с 5,4±1,5 мкмоль/л до 9,5±3,2 мкмоль/л). После окончания инфузии Mtx концентрация Нсу продолжает возрастать, к 24 час достигая значения 15,6±5,5 мкмоль/л. На 24 час начинается введение антидота Mtx –лейковорина. После этого концентрация Нсу начинает снижаться, к 96 часу достигая значений 4,7±1,2 мкмоль/л, т.е. становится ниже концентрации до начала терапии на ±1,5 мкмоль/л. При последовательном измерении Нсу на разных курсах ВД Mtx было выявлено, что с ростом номера курса наблюдаемые изменения концентрации становятся все менее выраженными — концентрация Нсу на каждый час ТЛМ Mtx ниже, чем на предыдущий, каждый последующий курс ВД Mtx начинается с более низкого значения Нсу, чем предыдущий.
Выводы: Нсу метаболически взаимосвязан с Mtx — чем выше концентрация Mtx, тем большее количесвто Нсу выбрасывается в кровь. При замедленном выведении Mtx Нсу накапливается в крови. Он может служить маркером фармакодинамического воздействия ВД Mtx. С каждым последующим курсом ВД Mtx выброс Нсу в сыворотку снижается. Это может быть следствием того, что реакция купируется за счет остаточного действия лейковорина.

Биокинетический анализ некоторых биохимических показателей при терапии высокими дозами метотрексата детей с остеосаркомой

Стрижевская А. М., Байкова В. Н.
Место работы: ФГБУ «РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА» РАМН, Москва, Россия
Эл.почта: Strizhevsky@yandex.ru

Цель: Рассчитать биокинетические параметры восстановления биохимических показателей на основе их длительного мониторинга при лечении ВД Mtx детей ОС.
Материалы и методы: в исследование включено 326 пациентов, возраст 13,4±4,1 лет, получавших лечение протоколу лечения остеосаркомы «ОС-2006», разработанному и утвержденному в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Биохимические показатели определялись на автоматическом анализаторе Pentra 400 (Horiba, Франция).
Результаты: Для АЛТ, АСТ и ЛДГ восстановление нормального содержания соответствует экспоненциальной зависимости, и может быть описано уравнением вида C=Cmaxe-kt, что позволило рассчитать параметры биокинетики этих показателей. Данные свидетельствуют о том, что скорость восстановления показателей до нормы падает в ряду АСТ>АЛТ>ЛДГ. Таким образом, после введения Mtx активность ферментов цитолиза резко возрастает, но благодаря введению лейковорина и прочей сопроводительной терапии восстанавливается до показателей, позволяющих продолжать протокол лечения.
Было установлено, что с ростом номера курса ВД Mtx константа скорости для АЛТ имеет тенденцию к увеличению — в среднем до 0,40 сут-1 Для ЛДГ значения констант скорости колеблются в интервале (0,15–0,35) сут-1, имея тенденцию к снижению. Для АСТ не было выявлено зависимости константы скорости от курса лечения. Как и следовало ожидать, для АЛТ существует антибатный характер между изменениями k и C0.
Вывод: Определение кинетических параметров показателей гепатотоксичности открывает возможности оценки продолжительности их восстановления до нормы на фоне антидотной терапии. Это, в свою очередь, позволяет определить оптимальный промежуток времени между введениями Mtx для минимизации токсичности при сохранении максимальной эффективности.

Особенности окисления Mtx в 7-гидроксиметотрексат при терапии ВД Mtx остеосаркомы у детей

Стрижевская А. М., Байкова В. Н.
Место работы: ФГБУ «РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА» РАМН, Москва, Россия
Эл.почта: Strizhevsky@yandex.ru

Цель: Изучить особенности окисления Mtx при терапии ВД Mtx детей с ОС
Методы: включены данные о 46 детях в возрасте от 5 до 16 лет с ОС (средний возраст 12,2 лет), которые находились на лечении в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 2006 по 2013 гг. согласно протоколу комплексной химиотерапии ОС «ОС-2006», разработанному и утвержденному в НИИ ДОГ. Соотношение пациентов по полу мальчики –25, девочки –21. Всего проведено 342 курса ВД Mtx.
Результаты: Нарушения фармакокинетики Mtx, безусловно, могут быть обусловлены изменениями в его метаболизме. Для подтверждения этого предположения было проведено изучение изменений в концентрации его основного циркулирующего в крови метаболита — 7-OH-Mtx. Для выявления метаболических особенностей превращения в печени Mtx в 7-OH-Mtx при применении

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ВД Mtx крови использовали метод ВЭЖХ. Концентрация 7-OH-Mtx быстро возрастала за первые 4 часа терапии — до окончания инфузии. С 4 часа начиналось постепенное снижение концентрации 7-OH-Mtx. Снижение концентрации 7-OH-Mtx происходит медленнее, чем для Mtx — на 96 час концентрация 7-OH-Mtx еще составляла 5±2,6 мкмоль/л. Тем не менее между Mtx и 7-OH-Mtx существует тесная взаимосвязь — коэффициент корреляции равен r=0,89 (p=0,0034). При изучении концентрации 7-OH-Mtx с 1 по 8 курс терапии ВД Mtx была выявлена следующая особенность. С 1 по 4 курс концентрация 7-OH-Mtx на всех часах мониторинга значимо возрастала, но после 5 курса начала снижаться. Предположительно, это может быть результатом увеличившейся активности почечных и печеночных АТФ-связывающих белков-транспортеров, приводящей к усилению элиминации 7-OH-Mtx. При замедленном выведении Mtx концентрация 7-OH-Mtx возрастала на всех ключевых часах мониторинга, и для его полного выведения требовалось больше времени.

Вывод: Полученные данные согласуются с законами ферментативной кинетики. При нормальном выведении Mtx не была достигнута максимальная скорость реакции. При замедленном выведении Mtx достигается Vmax при окислении Mtx в 7-OH-Mtx.

По всей видимости, возникновение «плато» при замедленном выведении Mtx объясняются не только липофильным депонированием Mtx в различных органах, но и предельным достижением активности фермента АО.

Клиническая длительная стабилизация метастатического рака молочной железы с помощью Эрибулина

Манихас А. Г., Гринев И. А., Оганесян А. С., Долматов Г. Д., Манихас Г. М.

Место работы: Городской Клинический Онкологический Диспансер, Санкт-Петербург

Эл.почта: amanikhas@yandex.ru, evbukharova@mail.ru

Цель: Лечение больных с метастатическим раком молочной железы, ранее получивших несколько линий химиотерапии, представляет собой трудно решаемую задачу. Несмотря на широкое применение химиотерапии третьей и последующих линий, данные их количественной оценки их реального эффекта у пациенток с рефрактерной болезнью остаются скудными.

Эрибулин — новый противоопухолевый препарат, относящийся к ингибиторам динамики микротрубочек нетаксанового ряда. Эрибулин тормозит фазу роста микротрубочек, не влияя на фазу укорачивания, что приводит к формированию тубулиновых агрегатов, не обладающих функциональной активностью. Противоопухолевое действие эрибулина реализуется через тубулин-опосредованный антимитотический механизм, ведущий к блокаде клеточного цикла в фазах G2/M (стадии клеточного цикла GAP 2/митоза) и нарушению формирования митотических веретен, что, в итоге, приводит к апоптотической гибели клетки в результате длительной блокировки митоза.

Одобрение эрибулина Европейским агенством по лекарственным средствам в 2011 г. было основано на результатах исследования III фазы EMBRACE — первого исследования, в котором продемонстрировано значительное увеличение выживаемости больных распространенным раком молочной желез, ранее получавшим антрациклины и таксаны. Кроме того, данные, полученные в исследовании 301, подтверждают целесообразность применения эрибулина для в более ранних линий химиотерапии метастатического рака молочной железы, чем для участников EMBRACE.

В период с 16 Ноября 2006 по 17 Ноября 2008 года 762 больных из 135 центров в 19 странах были рандомизированы на две терапевические группы (508- в группу Эрибулина и 254 — в группу ЛВВ (лечение по выбору врача, чаще всего винорелбин, гемцитабин, капецитабин)) для участия в исследовании EMBRACE.

Исследование выполнило свою основную задачу, показав статистически значимое повышение общей выживаемости при лечении эрибулином по сравнению с ЛВВ. Так, в исследовании EMBRACE медиана общей выживаемости составила 13,2 мес в группе эрибулина и 10,5 мес в группе ЛВВ. Профиль токсических эффектов эрибулина был управляем и сходен с профилем других противоопухолевых препаратов, получаемых больными в исследовании. В двух группах частота серьезных нежелательных явлений, а также нежелательных явлений, потребовавших изменение дозы и отсрочки введения лекарственного средства, и смертельных нежелательных явлений была практически одинаковой.

Целью данного исследования являлся анализ эффективности и переносимости эриублина у пациенток, получивших эрибулин в нашем диспансере.

Методы: С 2007 г 20 пациенток получили терапию эрибулином в условиях Городского клинического онкологического диспансера. Медиана возраста 57,5 лет (диапазон 43–74 лет). До лечения в рамках протокола 11 пациенток (55%) получили более 2 линий химиотерапии. Все больные ранее получали терапию антрациклинами, 17 (85%) — таксанами. Среднее количество курсов терапии эрибулином составило 8.

Результаты: У 3-х больных наблюдался частичный ответ, у 10- ти стабилизация процесса (минимальная длительная стабилизация составила 5,6 мес). Одна из больных получает лечение по настоящее время, пройдено более 80-ти курсов, максимальный эффект от лечения был достигнут после 31 курса, серьезных нежелательных явлений в ходе лечения отмечено не было.

Наиболее частыми нежелательными явлениями, выявленными у больных, являлись: нейтропения (у 7-ми пациенток), периферическая нейропатия (у 4-х), слабость (у 6-ти). У 3-х больных возникли нежелательные явления, не позволившие продолжить лечение в рамках протокола клинического исследования. Смертельных нежелательных явлений не было.

Заключение: В итоге, результаты, полученные в ГКОД, в совокупности с результатами других центров показали, что эрибулин безопасен и существенно увеличивает общую выживаемость женщин с метастатическим раком молочной железы, получивших, как минимум, две линии химиотерапии метастатического заболевания, по сравнению с другой доступной химиотерапией.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Длительное применение Фулвестранта в повседневной практике

Возный Э.К., Галкин М.М., Попов А.Ю., Астраханкина Т.А., Грищуненкова Е.П., Скворцова Т.Н., Яковлева Е.С., Гриднев Д.И.

Место работы: Городская клиническая больница № 57, Москва

Эл.почта: oncohospital@gmail.com

Цель: Изучение эффективности и токсичности эндокринотерапии Фулвестрантом.

Материалы и методы: В анализ включены результаты лечения 53 пациенток от 48 до 80 лет (медиана 62 года) с местно-распространенным и диссеминированным раком молочной железы, получавших Фулвестрант в дозе 250 мг 1 раз в 28 дней, с марта 2008 года по февраль 2014 года. В настоящее время 8 первичных пациенток в нашем отделении получают препарат в новом режиме — в дозе 500 мг 1, 15, 29 дни и далее каждые 4 недели (в настоящий анализ не включены).

Практически все имели сопутствующую и фоновую патологию (ХИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Мерцательная аритмия. Гипертоническая болезнь. ХОБЛ. Хронический гастродуоденит. Хронический панкреатит. ЖКБ. Хронический пиелонефрит. МКБ. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Постромботическая болезнь нижних конечностей. Сахарный диабет. Узловой зоб. Гипотиреоз. Ожирение. Ревматойдный артрит. Катаракта. Глаукома. Остеохондроз позвоночника. Психосоматическое заболевание.).

У 35 (66%) пациенток опухоль была с ER+PgR+ рецепторным статусом, у 13 (25%) с ER+PgR– и у 5 (9%) с ER–PgR+. HER2 позитивный статус выявлен у трёх (6%).

За период наблюдения проведено от 5 до 59 введений препарата (от 5 до 8–19, от 9 до 12–16, от 13 до 19–8, от 20 до 25–4, от 26 до 30–3, 31 и более введений 4 пациенткам).

В I линии Фулвестрант получали 21 (40%) пациентка, во II — 27 (51%), в III и IV — 5 (9%).

Результаты: Частичная регрессия опухоли зафиксирована в 5,7%, стабилизация процесса в 77,3% случаев, у 17% зарегистрировано прогрессирование заболевания. Т.о., клиническая эффективность составила 83%.

Медиана времени до прогрессирования составила 10 месяцев (I линия — 12, II линия — 10, III–IV линии — 8, HER2+ — 8 и HER2– — 10 месяцев). Медиана выживаемости от начала терапии Фулвестрантом — 23 месяца (I линия — 23, II линия — 24, III–IV линии — 17, HER2+ — 9 и HER2– — 23 месяца). А медиана общей продолжительности жизни от момента постановки диагноза — 87 месяцев (I линия — 59, II линия — 93, III–IV линии — 72, HER2+ — 60 и HER2– — 86,5 месяцев).

В конечном результате 19 (35,8%) пациенток живы на момент анализа, из них 4 продолжают лечение Фулвестрантом и 15 получают следующие линии терапии.

Побочные явления не превышали II ст. и наблюдались у 42 пациенток. Основную часть составили приливы I ст. у 21 пациентки, II ст.— у 2. Умеренные боли в месте инъекции продолжительностью до 3 суток отмечали 14 пациенток. Контролируемое повышение АД зафиксировано в 5 наблюдениях.

Заключение: Фулвестрант эффективен у пациентов с местно распространенным и диссеминированным раком молочной железы с экспрессией гормональных рецепторов, независимо от HER2 статуса, что позволяет длительно контролировать болезнь. Препарат может применяться как в I, так и в последующих линиях эндокринотерапии, независимо от предшествующего противоопухолевого лечения. Имеет безопасный и контролируемый профиль токсичности, что снижает число противопоказаний к лечению пожилых пациентов этой нозологии, отягощенных сопутствующими заболеваниями.

Результаты 1-го этапа международного двойного слепого рандомизированного исследования препарата BCD-022 по сравнению с препаратом Герцептин® в сочетании с паклитакселом у больных метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией Her2/neu

Игнатова Е.О.[1], Фролова М.А.[1], Бурдаева О.Н.[2], Нечаева М.Н.[2], Печеный А.П.[3], Копп М.В.[4], Удовица Д.П.[5], Котив Б.Н.[6], Чубенко В.А.[7]; Строяковский Д.Л.[8], Шевелева Л.П.[9], Хоринк А.В.[10], Прокопенко Т.И.[10], Шаповалова Ю.С.[11]; Жевлакова И.А.[11]; Тюляндин С.А.[1]

Место работы: [1]РОНЦ им Н.Н. Блохина, г. Москва; [2]ГУЗ «Архангельский областной клинический онкологический диспансер», г. Архангельск; [3]БУЗ ОО «Орловский онкологический диспансер», г. Орел; [4]ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», г. Самара

Эл.почта: md.ignatova@gmail.com

Цель: В рамках многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования была изучена фармакокинетика (ФК) и безопасность препарата BCD-022 (трастузумаб, ЗАО «БИОКАД», Россия) по сравнению с препаратом Герцептин® (трастузумаб, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария), оценка эффективности не входила в задачи промежуточного анализа, результаты которого представлены. BCD-022 и Герцептин® применялись в комбинации с паклитакселом у пациенток с HER2 (+) метастатическим раком молочной железы (HER2 (+) мРМЖ).

Материалы и методы: В исследование было включено 26 женщин с HER2 (+) мРМЖ в возрасте от 29 до 71 года (12 — в группу исследуемого препарата BCD-022, 14 — в группу Герцептин®). На момент подготовки промежуточного анализа, все пациентки получили 1 курс терапии по схеме BCD-022 или Герцептин® 8 мг/кг внутривенно капельно и паклитаксел 175 мг/м^2 внутривенно в 1 день трехнедельного курса, и продолжают лечение по той же схеме с использованием трастузумуаба в дозе 6 мг/кг (обязательным в исследовании является проведение 6 курсов терапии). Рандомизация в группы производилась в соотношении 1:1. Первичной конечной точкой для оценки ФК была площадь под кривой «концентрация-время» до 504 ч (AUC0–504), вторичными — Cmax, T1/2 и Tmax, безопасность оценивалась на основании частоты нежелательных явлений (НЯ), после первого введения трастузумаба, соответственно.

Результаты: Среди нежелательных явлений (НЯ) наиболее часто встречалась гематологическая токсичность, миалгия, артралгия и тошнота. Большинство зарегистриро-

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ванных НЯ имели легкую и умеренную степень по CTCAE 4.03 и были обусловлены проведением миелосупрессивной химиотерапии. За исключением повышения уровня АСТ, которое наблюдалось чаще в группе Герцептин®, статистически значимых различий по частоте НЯ между группами не было выявлено. Зарегистрировано два серьезных нежелательных явления: 1/12 (8,3%) в группе исследуемого препарата BCD-022 (пневмония) и 1/14 (7,1%) в группе Герцептин® (фибрилляция предсердий). При сравнении все фармакокинетические показатели, включая первичную конечную точку (AUC0–504) и вторичные конечные точки (Cmax, T1/2 и Tmax) исследуемого препарата BCD-022 и Герцептин® не имели статистически значимых отличий.

Заключение: BCD-022 (трастузумаб) по своему профилю безопасности и фармакокинетическим свойствам полностью соответствует оригинальному препарату трастузумаба Герцептину® и может быть рекомендован для дальнейшего клинического изучения.

Вариант химиолучевого лечения в комплексной терапии

Ярыгин М.Л., Одинцов С.В., Чуприк-Малиновская Т.П., Виноградова Н. Н., Ярыгин Л.
Место работы: ФГБУ « Центральная клиническая больница с поликлиникой»
Эл.почта: maka-26@mail.ru

Задача исследования: Сочетание хирургического, лекарственного и лучевого методов является необходимыми компонентами эффективного лечения больных раком молочной железы. Даже при первой стадии, назначение адъювантной химиотерапии улучшает отдаленные Результаты: Лучевая терапия показана при органосохраняющих операциях и при местно-распространенном процессе после выполнения радикальных мастэктомий. Разнообразие схем лечения, очередность их использования широко обсуждаются в литературе. Целью сообщения является оценка результатов использования схемы комплексного лечения больных раком молочной железы применяемой в Центральная клиническая больница.

Материал и метод: В период с 2011 по 04.2014 года в отделении онкологии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД П РФ проведено лечение 96 больных раком молочной железы IIb-IIIc стадии в возрасте от 40 до 86 лет, которым проведена следующая схема лечения: радикальное хирургическое вмешательство с подмышечной лимфаденэктомией (радикальная резекция или мастэктомия). В послеоперационном периоде — 4 курса химиотерапии по схеме ФАК (в стандартных дозировках), лучевая терапия на область оставшейся части молочной железы или рубца и зоны регионарного метастазирования до суммарных доз 50Гр и 4 курса химиотерапии по схеме АТ (антрациклины + таксол в стандартных дозировках). В дальнейшем назначалась гормональная и/или таргетная терапия по показаниям (в зависимости от показаний иммуногистохимического исследования опухоли молочной железы).

Результаты: Анализ результатов лечения показал удовлетворительную переносимость лечения и хорошие непосредственные Результаты: Ни у одной больной не отмечено развитие лейко-тромбоцитопении, отсутствовали осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, а также постлучевые осложнения. За 2-х летний период наблюдений не отмечено развитие рецидива или прогрессирования заболевания.

Выводы: Методика чередования химиотерапевтического и лучевого компонентов лечения, проводимых в плане адьювантного воздействия после радикальных операции с местно-распространенными стадиями при раке молочной железы позволяют улучшить непосредственные результаты лечения и их переносимость. Внедрение новых технологий лучевой терапии позволяет индивидуализировать лечение на основе использования объемного трехмерного планирования и визуализации полей облучения в реальном пучке излучения. Прецизионность дозиметрического планирования способствует уменьшению частоты лучевых реакций и возможных осложнений.

Эрибулин в лечении метастатического рака молочной железы у антрациклин- и таксан-предлеченных пациенток

Л. В. Манзюк, Е. И. Коваленко, Е. В. Артамонова.
Место работы: ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН
Эл.почта: eikovalenko@mail.ru, evbukharova@mail.ru

Цель: Эрибулин — новый нетаксановый ингибитор микротрубочек. Целью данного исследования было оценить эффективность и переносимость Эрибулина при метастатическом HER2-негативном раке молочной железы (мРМЖ) после применения антрациклинов и таксанов.

Методы: В мультицентровом международном исследовании эрибулина III фазы приняло участие 10 пациентов из нашего центра. Все пациентки ранее получали ХТ антрациклинами и таксанами. Средний возраст составил 55 лет (43–71), состояние по ECOG 0–2. У 6 (60%) пациенток опухоль была РЭ/РП-положительной, у 4 (40%) — тройной-негативной. 8 больных (80%) имели висцеральные МТС. Поражение 1 зоны отмечено у 2 (20%) пациенток, 2-х зон — у 2 (20%), 3-х и более — у 6 (60%). Эрибулин вводился в стандартной дозе 1,4 мг/м^2 в/в в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла. У 6 (60%) пациенток эрибулин применялся в третьей линии ХТ мРМЖ, у 3 (30%) — во второй и у одной (10%) –в первой. Всего проведено 49 курсов ХТ (медиана 4). Эффективность лечения оценивалась каждые 6 недель.

Результаты: Объективный эффект отмечен в 2-х наблюдениях: у 1 больной с ЭР+ РМЖ с поражением периферических лимфоузлов зафиксирована ПР и у 1 больной тройным-негативным РМЖ с поражением легких, костей после 4-го курса достигнута ЧР. Длительность регрессий составила 9 и 4 мес. соответственно. Стабилизация процесса отмечена в 5 (50%) наблюдениях, прогрессирование — в 3 (30%). Медиана времени до прогрессирования составила 12 недель (6–52 нед.).

Наиболее частым видом токсичности была гематологическая. Нейтропения III–IV ст. зарегистрирована у 5 (50%) пациенток в 5 (10,2%) циклах, лейкопения III ст.— у 4 (40%) в 4 (8,2%) циклах. Фебрильной нейтропении не было. Одна (10%) пациентка отмечала слабость II ст и 1 (10%) — боль в животе II ст. Редукция дозы препарата вследствие токсичности потребовалась у 4 (40%) пациенток в 4 (8,2%) циклах, отсрочка очередного введения

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

препарата — у 1 (10%) больной. Повторных редукций не требовалось. В целом препарат хорошо переносился, ни в одном случае лечение не было прекращено из-за токсичности.

Заключение: Эрибулин в настоящее время является препаратом выбора при мРМЖ после применения антрациклинов и таксанов. Препарат эффективен и хорошо переносится у этой неблагоприятной категории пациенток.

Результаты применения комбинации Карбоплатина с Паклитакселом в лечении больных трижды-негативным метастатическим раком молочной железы

Сторожакова А.Э., Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э., Попова И.Л., Абрамова Н.А., Льянова А.А.

Место работы: Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону, Россия.

Эл.почта: maymur@list.ru

Цель: Исследование предпринято для оценки эффективности и безопасности применения комбинации карбоплатин+паклитаксел для химиотерапии трижды-негативного метастатического рака молочной железы.

Материалы и методы: В исследование, проводимое с 2009 по 2013 г., включались пациентки с верифицированным трижды-негативным метастатическим раком молочной железы с множественными метастазами более чем в 2 висцеральных органа, в удовлетворительном общем состоянии (ECOG ≤2), с удовлетворительными показателями функции печени, почек и костномозгового кроветворения, без метастатического поражения головного мозга. Паклитаксел в дозе 175мг/м^2 и карбоплатин AUC5 вводились в 1 день 21-дневного цикла, проводили до 6 курсов химиотерапии. Оценивались частота противоопухолевого ответа, общая и безрецидивная выживаемость и безопасность проводимой терапии.

Результаты: В исследование была включена 81 пациентка, средний возраст 54.9±3.4 лет. 1 линия терапии была у 35.8% (29) пациенток, 2 линия — у 64,2% (52). Все пациентки имели множественные метастазы более чем 2 локализаций: легкое 64,2% (52), отдаленные лимфоузлы 54.3% (44), кости 59.3% (48), печень 72.8% (59). Общий противоопухолевый ответ составил 80,2% (65): 6.2% (5) — полная регрессия, 24,5% (20) — частичная регрессия, 49.4% (40) — стабилизация.

Отмечены следующие токсические проявления: тошнота 1/2 степени — 51.9% (42), рвота 2 степени на 13.6% (11), общая слабость 1/2 степени на 54,3% (44), оссеалгии 1/3 степени — 69.1% (56), нейтропения 2/3степени — 32.1% (26). Эти осложнения купировались самостоятельно или поддавались медикаментозной коррекции, не требовали снижения доз и удлинения интервала. В 1 линии химиотерапии медиана общей выживаемости составила 13.3±2.4мес., медиана безрецидивной выживаемости — 7.4±1.5 мес. Во 2 линии химиотерапии медиана общей выживаемости составила 8.2±1.8мес., медиана безрецидивной выживаемости — 4.6±0.9 мес.

Заключение: Комбинация паклитаксела и карбоплатина продемонстрировала хорошую эффективность в сочетании с умеренной контролируемой токсичностью. Можно рекомендовать применение данной комбинации более широко в 1–2 линии терапии у пациенток с множественными висцеральными метастазами трижды-негативного метастатического рака молочной железы.

Комбинация карбоплатина и гемцитабина в лечении люминального B HER2-негативного метастатического рака молочной железы

Льянова А.А., Владимирова Л.Ю., Попова И.Л., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э.

Место работы: Ростовский Научно-Исследовательский Онкологический Институт

Эл.почта: blackswan-11@mail.ru

Цель: Исследование проведено с целью изучения возможности применения схемы гемцитабин и карбоплатин в 3-й линии при лечении люминального B HER2-негативного подтипа метастатического рака молочной железы.

Материалы и методы: В исследование были включены пациентки с верифицированным метастатическим раком молочной железы (люминальный B HER2-негативный подтип), с исходной распространенностью процесса T2–4N0–2M0, в удовлетворительном общем состоянии (ECOG≤2), с адекватной функцией печени, почек, костного мозга, прогрессирующие после 2 линий химиотерапии с антрациклинами и\\ или таксанами. Проводили от 2-х до 6 курсов 21- дневных курсов химиотерапии: Гемцитабин в дозе 1000 мг\\м^2 в 1 и 8 дни, карбоплатин AUC 6 в 1 день. Терапию продолжали до достижения максимального эффекта или прогрессирования.

Результаты: В исследование вошли 38 пациенток. Средний возраст больных 51.8 ±2.7. Женщины старше 50 лет составили 84%. Менструальная функция была сохранена у 34% больных.

Результаты: Общий ответ на лечение составил 76.3% (29 пациенток), из них в 13% (5) наблюдений отмечена полная ремиссия, в 18,4% (7) — частичная ремиссия, в 44,7% (17) — стабилизация. 28 пациенток (73.6%) живы на момент написания тезисов. При изучении токсичности проводимой химиотерапии нами было проанализировано 208 курсов ХТ. Из проявлений клинически значимой гематологической токсичности отмечены лейкопения 3 ст. в 16.8% случаев (35) и 4 ст.— в 5,2% (12) степени, тромбоцитопения 0 в 6,2% (13), случаев фебрильной нейтропении отмечено не было. Из негематологических осложнений преобладали тошнота 1–2 ст.— 37.5% (78), рвота 2 ст.— 12.5% (26) Медиана общей выживаемости составила 18,6±2.3, медиана бессобытийной выживаемости — 8,3±2,1.

Выводы: схема карбоплатин и гемцитабин в 3 линии химиотерапии люминального B HER2-негативного подтипа метастатического рака молочной железы обладает удовлетворительной эффективностью и контролируемой токсичностью.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Клинический случай применения эрибулина в виде монотерапии у молодой пациентки с метастатическим раком молочной железы с устойчивыми метастазами в кости и печени и с прогрессирующими метастазами кожи

Миташок И.
Место работы: Ростовский Научно-Исследовательский Онкологический Институт. Ростов
Эл.почта: evbukharova@mail.ru

Цель: Описать собственный клинический опыт применения эрибулина у пациентки 30 лет с местно-распространенной первичной опухолью молочной железы и отдаленных множественных метастазах в кожу, кости и печень.

Материалы и методы: Пациентка имела рецепторный статус: ER + PR + HER2-. Ki67 высокий. Химиотерапия начата в октябре 2010 года. Пациентка получила антрациклины в 1-й линии терапии и таксан во 2-й линии терапии метастатического заболевания; эрибулин был назначен в 5-й линии химиотерапии метастатического заболевания. Пациентка получала 1,4 мг/м^2 эрибулина мезилата IV на 1ый и 8ой день 21-дневного цикла в виде монотерапии. В общей сложности было проведено 6 циклов с эрибулином с сентября по декабрь 2013.

Результаты: Перед назначением эрибулина у пациентки имелись множественные метастазы кожи в районе грудной клетки и обеих молочных желез; множественное поражение костей позвоночника, ребер, грудины, лопаточной кости и нижней челюсти; множественные поражения печени. Метастазы кожи были от 0,5 до 3,5 см с местами слияния друг с другом на фоне тяжелой инфильтрации, изъязвления. Через 6 циклов применения эрибулина метастазы кожи регрессировали до максимального размера в 1,5 см, инфильтрация кожи и язвы исчезли. Костные метастазы и метастазы печени были стабилизированы. Системный и локальный ответ на терапию оценивался с помощью RECIST как частичный. Лейкопения 4 степени и нейтропения 3 степени согласно CTCAE наблюдались после второго цикла эрибулина, оба побочных эффекта разрешились без лечения. В настоящий момент пациентка не получает никакой противоопухолевой терапии, регрессия сохранилась в течение 5 месяцев после окончания терапии эрибулином.

Заключение: Монотерапия эрибулином для лечения метастатического рака молочной железы с множественным поражением кожи даже в 5-й линии химиотерапии позволила достичь частичного ответа и продолжительности регрессии, по меньшей мере, 8 месяцев, без значительной токсичности. Качество жизни пациентки также улучшилась после регрессии поражений кожи.

Влияние препарата Резорба на динамику маркера костной резорбции P1NP у больных с костными метастазами рака молочной железы

Снеговой А.В., Манзюк Л.В.
Место работы: ФГБУ РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, Москва
Эл.почта: drsneg@gmail.com

Цель: оценка влияния противоопухолевого лечения с включением препарата Резорба (золедроновая кислота) на динамику маркера костной резорбции — P1NP (N-концевой телопептид проколлагена 1 типа) в сыворотке крови у больных с костными метастазами рака молочной железы.

Материалы и методы: в исследование включены 33 пациентки с впервые выявленными метастазами в кости, которые не получали ранее остеомодифицирующие агенты (ОМА). Множественные метастазы (>3-х очагов) выявлены у 9 больных, единичные — у 20. Одновременно со специфическим противоопухолевым лечением (ХТ и/или ГТ) больным начиналась костнонаправленная терапия Резорбой по 4 мг внутривенно 15 мин. инфузия 1 раз в 4 недели (1-й, 28-й, 56-й дни и т.д.) Перед первым и после 3-го введения Резорбы, на 15 неделе лечения, определялся уровень P1NP в сыворотке крови. По исходному уровню маркера, определяющего риск развития скелетных осложнений, больные были разделены на три группы: I — нормальный уровень P1NP (<35 нг/мл) — хороший прогноз — 5 б-х; II — умеренно повышенный P1NP (>35<95 нг/мл) — умеренный риск — 20 б-х; III — высокий уровень P1NP (>95 нг/мл) — высокий риск — 8 б-х. Эффективность Резорбы оценивалась по динамике уровня P1NP на 15 неделе после 3-х введений.

Результаты: В процессе лечения отмечена следующая динамика P1NP: у 4 из 5 пациенток в I гр. уровень маркера остался в норме, у 1 больной повысился (> 95 нг/мл) и она перешла в III группу высокого риска. Во II гр. у 14 из 20 больных уровень P1NP нормализовался, они перешли в I гр., у 2 больных показатель остался на том же уровне, а у 4 — отмечен рост маркера, они перешли в III гр. высокого риска. В III группе у 2 из 8 больных уровень маркера нормализовался, у 5 снизился и они перешли в группу умеренного риска, еще у одной больной маркер остался на том же уровне. Таким образом, количество больных с нормальным уровнем маркера увеличилось с 5 до 20.

В целом, по результатам лечения 33 пациенток, снижение уровня P1NP отмечено у 28 (84,8%) б-х, включая его нормализацию у 20 (60,7%). Увеличение уровня маркера на фоне лечения отмечено у 5 (15,2%) б-х. Маркер не изменился у 7 (21,2%) пациенток.

Заключение: Полученные в ходе исследования результаты подтверждают способность препарата Резорба снижать уровень костной резорбции у больных с метастазами в кости рака молочной железы при проведении лекарственного лечения.

Гинекологическая патология у больных с гормонозависимой формой рака молочной железы

Киселева М.В., Денисов М.С., Малинова И.В.
Место работы: ФГБУ МРНЦ Минздрава РФ, г. Обнинск, отделение новых медицинских технологий
Эл.почта: maksim-denisov@mail.ru

Введение: Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре заболеваемости женского населения большинства экономически развитых стран. Согласно данным официальной статистики, ежегодно отмечается увеличение числа впервые диагностируемых случаев РМЖ. По данным РОНЦ РАМН (2009 г.), у 61% больных в первичной опухоли содержатся рецепторы эстрогенов, что является

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

показанием к назначению гормонотерапии у данной категории больных. Проведение гормонотерапии может индуцировать развитие различной патологии эндометрия., что связано с диссоциацией рецепторов эстрогенов (РЭ) в клетках опухоли молочной железы и эндометрии. Согласно рекомендациям ESMO (2011г) золотым стандартом гормонотерапии РМЖ является применение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (SERM). В клинической практике до сих пор отсутствует единое мнение по тактике ведения женщин, принимающих SERM. Противоречивыми остаются вопросы динамического наблюдения и показаний к применению инвазивных вмешательств, в том числе и с диагностической целью.

Целью нашего исследования явилось изучение состояния эндометрия у женщин гормонозависимой формой рака молочной железы до лечения и определение тактики обследования и ведения таких пациентов.

Материал и методы исследования: Нами было проведено ретроспективно и проспективно комплексное обследование 145 пациенток с гормонозависимой формой рака молочной железы. Средний возраст больных составил 48 лет. Морфологическая верификация диагноза РМЖ получена в 100% наблюдений. У большинства пациенток установлена I–II стадия заболевания (I стадия (24 больные) — 22,8% и II стадия (40 больных) — 38,0% соответственно), в 41 наблюдений (39,6%) III стадия. Среди гистологических вариантов преобладал аденогенный инвазивный протоковый рак молочной железы (72–73,5%). Гормонозависимость подтверждена ИГХ исследованием во всех случаях. Распределение пациентов было следующим: слабоположительная реакция к рецепторам эстрогенов была выявлена у 20 больных; умеренная у 45 больных; выраженная у 80 больных. При изучении менструальной и репродуктивной функции каких-либо особенностей по сравнению с общей популяцией выявлено не было. Для выявления патологии эндометрия нами использовались клинико-анамнестические данные, трасвагинальное УЗИ, аспирационная биопсия, гистероскопия, фракционное диагностическое выскабливание с последующим морфологическим исследованием. Исследования проводились до начала лечения основного заболевания.

Результаты: На основании клинико-анамнестических данных, данных трансвагинального УЗИ, морфологического исследования у 98 (67,6%) обследованных пациенток была выявлена сопутствующая гинекологическая патология. По характеру выявленной патологии эндометрия обследованные больные распределились следующим образом: гиперплазия эндометрия имела место у 43 (29,6%) больных, миома матки в сочетании с аденомиозом встречалась у 52 (35,8%) больных, у 2 (1,4%) пациенток диагностирован рак эндометрия.

Выводы: Учитывая необходимость проведения гормонотерапии у больных с гормонозависимой формой РМЖ, а так же, принимая во внимание её негативное воздействие в плане развития гиперпластических процессов эндометрия — у всех пациенток с гормонозависимой формой РМЖ до начала лечения необходимо исследовать состояние эндометрия с применением объективных, инструментальных, цитологических и иммуногистохимических, при необходимости, гистологических методов исследования.

Состояние свободнорадикальных процессов в ткани опухоли молочной железы и ее перифокальной зоне в зависимости от варианта химиотерапии

Францианц Е. М., Кечеджиева С. М., Шихлярова А. И., Ткаля Л. Д.

Место работы: ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Эл.почта: super.gormon@yandex.ru

Цель исследования: изучить влияние неоадьювантной полихимиотерапии (ПХТ), модифицированной оптико-магнитным излучением, на состояние процессов ПОЛ в ткани опухоли молочной железы и ее перифокальной зоны.

Материалы и методы: Контрольную группу составили 30 больных раком молочной железы, которые получали стандартную системную неоадюъювантную ПХТ. Основную группу, составили 30 женщин с местно-распространенным раком молочной железы, подвергавшихся неоадъювантной ПХТ с экстракорпоральной фотохромомагнитной обработкой крови. С помощью физиотерапевтического аппарата «Градиент-3» воздействовали на кровь (100 мл) одновременно красным светом, длиной волны 670нм, дозой 1–5Дж/см^2 и магнитным полем, индукцией 5 мТл, частотой 0,3Гц в течение 3–5 минут, после чего вводили больной со скоростью 30–40 капель в минуту в 1-й и 8-й дни каждого курса лечения.

Медиана возраста оставила 54,6±2,2 г. Гистологическое строение опухоли в обеих группах больных — инфильтрирующий протоковый рак. Стадия — IIIA, IIIB. Суммарные дозировки химиопрепаратов составили: доксорубицин — 200 мг/м^2, 5-фторурацил — 3000 мг/м^2, циклофосфан — 2400 мг/м^2.

Исследовали активность свободнорадикальных процессов по уровню накопления продуктов ПОЛ — МДА, витаминов А и Е и антиокислительных ферментов — супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы (ГПО) в образцах ткани опухоли молочной железы и соответствующей перифокальной зоне не подвергавшихся лечению и при различных вариантах химиотерапии.

Результаты: В ткани опухоли больных основной группы содержание МДА увеличилось по сравнению с показателем без лечения в 2,1 раза и практически не отличалось от показателя в интактной ткани молочной железы. Уровень витаминов А и Е не претерпели значимых изменений по сравнению с показателем без лечения и оставались в среднем в 2,5 раза ниже, чем в интактной ткани. Вместе с тем, уровень коэффициента соотношения витаминов Е и А достиг нормативных значений. После ПХТ, усиленной оптико-магнитным воздействием, отмечено повышение в ткани опухоли активности каталазы в 1,6 раза по сравнению с показателем без лечения. На 24,5% увеличилась активность СОД, и в 2,1 раза снизилась активность ГПО. В связи с этим, величина коэффициента СОД/ГПО увеличилась в 2,6 раза по сравнению с таковым в ткани опухоли без лечения и достоверно не отличалась от нормальных значений, а коэффициент СОД/каталаза снизился на 21,5% по отношению к таковому в ткани опухоли без лечения и также достоверно не отличался от показателя в интактной ткани.

Значимые изменения практически всех изучаемых параметров отмечены и в перифокальной зоне опухоли после

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ПХТ, сочетанной с оптико-магнитным воздействием. До нормативных величин возрос уровень витаминов А и Е, а также коэффициент их соотношения. После лечения в перифокальной зоне достоверно не отличались от соответствующих показателей в интактной ткани активность СОД, каталазы и глутатионпероксидазы. В этой связи показатели коэффициентов СОД/каталаза и СОД/ГПО также достоверно не отличались от показателей в интактной ткани.

В ткани злокачественной опухоли больных контрольной группы содержание МДА увеличилось по сравнению с показателем без лечения на 38,7%, но оставалось ниже показателя в интактной ткани молочной железы в 1,8 раза. Уровень витаминов А и Е по сравнению с показателем без лечения снизился в среднем в 2,6 раза и стал в 5,4 раза и 8,1 раза соответственно ниже, чем в интактной ткани. Вместе с тем, уровень коэффициента соотношения витаминов Е и А не претерпел значимых изменений относительно показателя без лечения. После системной химиотерапии не отмечено изменения в ткани опухоли активности каталазы и ГПО, а активность СОД снизилась в 1,7 раза. При этом величина коэффициентов СОД/ГПО и СОД\\каталаза снизилась по сравнению с показателем без лечения в 1,6 раза и 1,9 раза соответственно.

В перифокальной зоне опухоли контрольной группы в отличие от значений в соответствующей ткани после ПХТ, сопряженной с воздействием оптико-магнитного излучения, отмечено падение уровня витаминов А и Е в 2,3 раза и 4,7 раза соответственно. Снизилась относительно показателей без воздействия химиотерапии и активность всех антиокислительных ферментов: СОД- в 2,8 раза, каталазы — в 1,6 раза и ГПО — в 6 раз. И в такой ситуации величина коэффициента СОД/ГПО стала выше показателя и в ткани перифокальной зоны опухоли без лечения, и в интактной ткани молочной железы в 2,3 раза и 1,5 раза соответственно, а величина коэффициента СОД/каталаза, напротив, ниже в 1,8 раза и 1,5 раза соответственно.

Полученные результаты указывают на то, что под действием ПХТ, сопряженной с воздействием оптико-магнитного излучения, происходит модуляция активности антиокислительных ферментов, сопровождаемая нормализацией коэффициентов их соотношения, в ткани опухоли и ее перифокальной зоне. Изменение естественного каскада антиокислительных ферментов в любую сторону влечет за собой образование более или менее реакционноспособных радикалов кислорода. Биологическая выгода элиминирования супероксид-анион радикала с помощью СОД в условиях дефицита каталазы и пероксидазы сомнительна, так как образующийся гидроксил-анион радикал является более агрессивным соединением (Меньщикова Е. Б. и соавт., 2006). И, напротив, снижение активности СОД на фоне нормальной или повышенной активности каталазы и пероксидазы влечет за собой нарушение передачи клеткой сигнала, следовательно, отсутствие обратной связи и нарушение подчинения ее метаболизма агентам центральной регуляции. Важным является и тот факт, что ПХТ+ОМИ способствует нормализации коэффициентов соотношения витаминов-антиоксидантов в мембранах опухоли и ее перифокальной зоне, что способствует восстановлению уровня их окисляемости, а, следовательно, и проницаемости.

Особенно важными в понимании противоопухолевой эффективности полихимиотерапии, сочетанной с оптико-магнитным воздействием, считаем результаты изучения свободнорадикальных и антиокислительных процессов в перифокальной зоне опухоли. До начала лечения их состояние указывало на нарушение механизма тканевого контроля пролиферации в ткани опухоли со стороны перифокальной зоны как надклеточной системы. Нормализация после проведенной полихимиотерапии, сочетанной с оптико-магнитным воздействием, показателей свободнорадикальных процессов в ткани, прилежащей к очагу злокачественного роста, способствовало восстановлению межклеточных взаимодействий и могло ограничить распространение опухоли.

Применение предложенного способа терапии у больных местнораспространеным раком молочной железы улучшало непосредственные результаты лечения за счет: увеличения общего регрессионного ответа относительно стандартной полихимиотерапии на 20% ($P<0,05$), снижения случаев прогрессирования процесса в 3,5 раза, общих токсических реакций, и повышало трехлетнюю общую и бессобытийную выживаемость до 97% и 93,5% больных.

Заключение: Использование ПХТ, сочетанной с оптико-магнитным воздействием, в неоадъювантном варианте при раке молочной железы является патогенетически обоснованным методом специального лечения, т.е. позволяющим воздействовать на параметры метаболизма, присущие именно злокачественной опухоли молочной железы.

Дополнительные возможности иммуногистохимической диагностики микрометастазов в лимфатические узлы пациенток с ранним раком молочной железы

Демидов С. М.[1,2], Сазонов С. В.[1,3], Демидов Д. А.[1,2], Лан С. А.[1,2]
Место работы: [1]ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, г. Екатеринбург; [2]Муниципальное автономное учреждение городская клиническая больница № 40, г. Екатеринбург; [3]ГБУЗСО Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург.
Эл.почта: p18193@gmail.com

Рак молочной железы — самый частый онкологический диагноз у женщин (Давыдов М. И. и др. 2009, Аксель Е. М. и др. 2011). Из 10 млн. вновь зарегистрированных случаев злокачественных опухолей в мире 10% приходится на рак молочной железы (Семиглазов В. Ф. и др. 2010; Кулигина Е. Ш. и др. 2011). Состояние лимфатических узлов при РМЖ является важным прогностическим фактором, и знание последнего определяет тактику лечения. Метастатическое поражение лимфатических узлов значительно ухудшает 5-летнюю выживаемость у онкологических больных (Хузин Ф. Ф. 2010). Микрометастазы выявляются в среднем у 9–35% больных не имеющих на момент проведения исследования никаких клинических данных за наличие метастазов в лимфоулах (Feroz Alam, Neha Yadav 2013).

Цель работы: Улучшение диагностики микрометастазов

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

и изолированных опухолевых клеток в лимфатические узлы у пациенток ранним раком молочной железы.

Задачи: 1. Выявить частоту встречаемости микрометастазов и изолированных опухолевых клеток в лимфатических узлах. 2. Дать сравнительную оценку эффективности обнаружения микрометастазов методом иммуногистохимии.

Материалы и методы: В работе 25 случаев раннего РМЖ T1–2N0M0 в период с 01.11.2013 г. по 01.03.2014 г. Средний возраст пациенток составил 48 ± 5,4 лет. Всем больным было выполнено первым этапом лечения радикальное оперативное вмешательство в объеме мастэктомии или радикальной резекции с аксиллярной лимфаденэктомией. Количество лимфатических узлов в разных случаях варьировало от 1 до 15. Лечение проводилось на базе городского маммологического центра г. Екатеринбурга МАУ ГКБ № 40, иммуногистохимическое исследование выполнялось на базе ИМКТ, г. Екатеринбург. В случаях отсутствия метастазов в лимфатических узлах после планового гистологического исследования, пациенткам было предложено выполнить иммуногистохимическое исследование лимфоузлов с применением моноклональных антител на панцитокератин (Pan-CK, Monosan, Clone 5D3 and LP34).

Результаты: Исследованы 25 пациенток без гистологического поражения лимфоузлов. Из них у 7 пациенток были обнаружены микрометастазы и 2 пациенток изолированные опухолевые клетки. У 6 пациенток было поражение одного лимфатического узла, у одной два лимфатических узла у двух более трех лимфатических узлов.

Выводы: 1. У пациенток с ранее отрицательными лимфатическими узлами pT1–2N0M0 частота встречаемости микрометастазов составляет 29%. Частота встречаемости изолированных опухолевых клеток 8%.

2. Учитывая большую частоту встречаемости микрометастазов в лимфатические узлы ИГХ метод является дополнением к стандартным методам обследования.

Отдаленные результаты патогенетической терапии кистозной болезни молочных желез

Ханафиев Г.Х., Берзин С.А., Демидов С.М.
Место работы: МАУ ГКБ№ 40, г. Екатеринбург
Эл.почта: hanafievgh@mail.ru

Проводимое с 2000 года патогенетичекое лечение кистозной болезни молочных желез как метод профилактики цистаденокарциномы привело к положительным результатам. Уже в 2000–2001 г. процент, направляемых по онкологическим показаниям на оперативное лечение больных с кистозной болезнью молочных желез, составил менее 3% от общего числа оперированных по поводу различных заболеваний молочных желез. Остальные женщины (97%), из числа обращавшихся по поводу кистозной болезни молочных желез, составили контингент, получавший консервативное лечение под ежегодным УЗИ, морфологическим и маммографическим контролем. Проведен сравнительный анализ результатов хирургического лечения кистозной болезни молочных желез по материалам (операционным журналам) операционной активности маммологического центра г. Екатеринбурга за 2000–2001 г. и 2010 г. Среди направительных клинических диагнозов оперированных пациентов были: цистаденопапиллома, рецидивирующие кисты, РМЖ, ВПП, фиброаденома, но полученные результаты основаны только на плановом гистологическом заключении (см. таб. 8).

Слайд 8. **Динамика случаев операционной встречаемости цистаденокарцином.**

Нозология								
Период	Рецидивирующие кисты		Цистаденопапиллома		Цистаденокарцинома		Всего	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс.число	%	Абс. число	%
2000 год (1047 операций)	5	0,48	11	1,05	8	0,76	24	2,29
2001 год (1056 операций)	1	0,09	19	1,8	8	0,76	28	2,65
2010 год (1419 операций)	0	0,0	40	2,82	5	0,35	45	3,17

Как видно из таблицы, несмотря на увеличение числа случаев гистологически выявленных цистаденопапиллом,% (процент) случаев встречаемости цистаденокарцином уменьшился в 2 раза. Необходимо указать, что гистологический диагноз цистаденопапилломы устанавливался также и при отсутствии клинической и УЗИ картины поликистоза, т.е. при наличии папиллом в протоковых кистах диаметром менее 5 мм (разрешающая способность аппарата УЗИ).

Таким образом, можно предположить, что развитие пролиферативных процессов в кистозных образованиях и протоках молочных желез происходит по одному сценарию, а полученные положительные результаты патогенетического лечения кистозной болезни возможно использовать как пример для разработки вариантов патогенетического лечения секреторной болезни молочных желез.

Выводы:

1. Эффективность патогенетического лечения кистозной болезни молочных желез подтверждается снижением малигнизации внутрикистозных образований молочных желез (цистаденокарцином).
2. Обоснованный отказ от оперативного лечения кистозных образований молочных желез, всвязи с положительными результатами патогенетического лечения, привносит экономический эффект, т.к. нет затрат на проведение операций, нет необходимости пребывания пациентов в стационаре, нет необходимости прекращать трудовую деятельность пациента по листу временной нетрудоспособности.
3. Пример положительных результатов лечения кистозной болезни молочных желез можно использовать для разработки эффективного лечения секреторной болезни молочных желез как профилактики протокового РМЖ.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Использование моноклонального антитела к EGFR цетуксимаба в неоадъювантном лечении больных с плоскоклеточным раком головы и шеи

Владимирова Л.Ю., Енгибарян М.А., Абрамова Н.А., Лянова А.А., Попова И.Л., Тихановская Н.М., Новоселова К.А.
Место работы: Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону, Россия.
Эл.почта: vlu@aaanet.ru

Цель: Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности Цетуксимаба в сочетании с неоадъювантной химиотерапией плоскоклеточного рака головы и шеи.

Материалы и методы: Критерии включения в исследование предусматривали наличие у пациента первичного местно-распространенного или рецидивного верифицированного плоскоклеточного рака головы и шеи, ECOG ≤1, нормальную функцию печени, почек и костного мозга, отсутствие данных за отдаленные метастазы. В исследование были включены 18 человек — 83,4% (15) мужчин и 16,6% (3) женщин в возрасте от 35 до 67 лет, средний возраст составил 57,0 ± 3,3 лет. 55,5% (10) человек имели первичный местно-распространенный плоскоклеточного рака головы и шеи, у 44,5% (8) пациентов имелся рецидив заболевания после предшествующего хирургического лечения. Гистологически в 38,9% (14) случаев имел место G1 плоскоклеточный рак головы и шеи, в 61,1% (22) — G2. Всем пациентам был проведен 1 курс неоадъювантной терапии. Цетуксимаб вводили в дозировке 400 мг/м^2 в 1 день и 250 мг/м^2 еженедельно в сочетании с химиотерапией: Карбоплатин AUC5 в 1 день и Фторурацил 1000 мг/м^2 в 1–4 дни 21-дневного цикла. Оценивались непосредственный объективный ответ опухоли (ECOG), изменение выраженности симптомов заболевания, проявления токсичности (CTCAE 3.0).

Результаты: После 1 курса неоадъювантной химиотерапии в сочетании с Цетуксимабом в 55,5% (10) наблюдений отмечен частичный регресс опухоли, в остальных 44,5% (8) — стабилизация процесса. Клинически было отмечено уменьшение болевого синдрома у 8 пациентов (44,4%), уменьшение отечности — у 4 (22,2%), эпителизация язв — в 8 наблюдениях (44,4%), уменьшение дисфагии — в 3 (16,8%), улучшение речи — в 1 (5,5%). В процессе лечения зарегистрированы следующие проявления токсичности: лейкопения 2/3 степени — в 38,9% (7) наблюдений, тромбоцитопения 3 степени — в 16,6% (3), тошнота 2/3 степени — в 66,7% (12), рвота 1/2 степени — в 11,1% (2), диарея 2 степени — 16,6% (3). Анти-EGFR -специфическая токсичность Цетуксимаба проявлялась угревой сыпью 1 степени в 33,3% (6) наблюдений, 2 степени — в 50% (9), 3 степени — в 16,6% (3), сухостью кожи $^1/_2$ степени — в 22,2% (4), кожным зудом 1/3 степени — в 61,2% (11). После 1 курса неоадъювантной химиотерапии в сочетании с цетуксимабом все пациенты были успешно прооперированы в радикальном объеме. Послеоперационных осложнений, связанных с неоадъювантной терапией, отмечено не было.

Заключение: Результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую эффективность и удовлетворительную безопасность неоадъювантной химиотерапии в сочетании с цетуксимабом в комплексном лечении местно-распространенного или рецидивного плоскоклеточного рака головы и шеи.

Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 3-й фазы препарата Ленватиниб (E7080) у пациентов с не поддающимся лечению 131I дифференцированным раком щитовидной железы (SELECT)

Шлумбергер М., дипл. врач[1]; Макото Тахара, дипл. врач, к.м.н.[2]; Лори Дж. Вирт, дипл. врач[3]; Брюс Робинсон, дипл. врач[4]; Марсия С. Брозе, дипл. врач, к.м.н.[5]; Росселла Эльсей, дипл. врач[6]; Корина Э. Дуткус, дипл. Врач[7]; Цзюньмин Жу, к.м.н.[7]; Мухаммед Амир Хабра, дипл. врач[8]; Кейт Ньюболд, дипл. врач[9]; Маниша Х. Шах, дипл. врач[10]; Ана О. Хофф, дипл. врач[11]; Эндрю Дж. Гианукакис, дипл. врач[12]; Наоми Киота, дипл. врач[13]; Мэтью Х. Тейлор, дипл. врач[14]; Суньбай Ким, дипл. врач[15]; Моника К. Крыжановска, дипл. врач, магистр. общ. здрав.[16]; Стивен И. Шерман, дипл. врач[8]
Место работы: [1]Кафедра ядерной медицины и эндокринной онкологии, институт Густава Русси, университет Париж-Юг, Вильеф, Франция; [2]Кафедра медицинской онкологии головы и шеи, Восточная больница Национального онкологического центра, Касива, Япония; [3]Кафедра медицины, Цент.
Эл.почта: Evgenia_Bukharova@eisai.net

Цель/исходные данные: Ленватиниб (ЛЕН) представляет собой пероральный ингибитор тирозинкиназы сигнальных сетей VEGFR1–3, FGFR1–4, PDGFRβ, RET и KIT. На основании эффективности результатов исследования 2-й фазы у пациентов с не поддающимся лечению 131I дифференцированным раком щитовидной железы (НПЛ-ДРЩЖ) было разработано настоящее исследование (Study) 3-й фазы (E7080) ленватиниба (LEnvatinib) для применения при дифференцированном раке (Cancer) щитовидной железы (Thyroid) (SELECT).

Материалы и методы: В это рандомизированное двойное слепое плацебо (ПБО) -контролируемое исследование включены пациенты с НПЛ-ДРЩЖ с задокументированным развитием болезни на протяжении 13 месяцев (мес.). Пациенты были стратифицированы по возрасту (≤65, >65 лет), региону и ≤1 предшествующей VEGFR-целевой терапии и рандомизированы в отношении 2:1 по группам ЛЕН и ПБО (24 мг/сутки/ 28-суточный цикл). В ходе исследования пациенты, принимающие ПБО, могут быть переведены в немаскированную группу ЛЕН. Первичным конечным показателем являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП), определяемая независимым радиологическим обследованием, вторичные конечные показатели включали частоту общего ответа (ЧОО: частота полного ответа [ПО] + частичного ответа [ЧО]), общую выживаемость (ОВ) и безопасность.

Результаты: Были рандомизированы 392 пациента (медианный возраст 63,0 лет; 51,0% мужского пола). Пациенты в группе ЛЕН показали значительно более длительную ВБП по сравнению с группой ПБО (отношение рисков 0,21, доверительный интервал [ДИ] 99%: 0,14–0,31; P < 0,0001); медианная ВБП для ЛЕН: 18,3 мес. (ДИ 99%: 15,1 — оценка отсутствует), ПБО: 3,6 мес. (ДИ 99%: ДИ 2,2–3,7). Благоприятное действие по ВБП для ЛЕН наблюдалось во всех предварительно определенных подгруппах; медианная ВБП в группе ЛЕН для пациентов, получавших и не получавших предшествующую

РАК ЛЕГКОГО

VEGF-терапию, составила 15,1 мес. (n=66) и 18,7 мес. (n=195) соответственно. Частота (n) ПО составила для ЛЕН: 1,5% (4), для ПБО: 0; ЧО для ЛЕН: 63,2% (165), для ПБО: 1,5% (2). Медианная продолжительность воздействия составила для ЛЕН: 13,8 мес., для ПБО: 3,9 мес.; медианное время до ответа на воздействие ЛЕН — 2,0 мес. Медианная ОВ не была достигнута; количество смертей на группу составило для ЛЕН: 71 (27,2%), для ПБО: 47 (35,9%). Среди 5 наиболее распространенных связанных с терапией нежелательных явлений (СТНЯ; любой степени) наблюдались гипертензия (68%), диарея (59%), утомляемость/астения (59%), снижение аппетита (50%), потеря веса (46%). Среди СТНЯ степени тяжести ≥3 для ЛЕН (≥5%) наблюдались гипертензия (42%), протеинурия (10%), потеря веса (10%), утомляемость/астения (9%), диарея (8%). В связи с нежелательными явлениями (НЯ) доза была снижена у 78,5%, терапия прервана у 14,2% пациентов.

Заключение: ЛЕН обеспечил существенное повышение ВБП по сравнению с ПБО у пациентов с прогрессирующим НПЛ-ДРЩЖ. Не поддающиеся коррекции непредвиденные токсичности и НЯ не наблюдались.

Результаты применения индукционной химиоиммунотерапии в лечении немелкоклеточного рака легкого

Лазутин Ю., Пыльцин С., Харитонова А., Исаева Р.
Место работы: ФГБУ «Ростовский НИИ онкологии» Минздрава РФ. г. Ростов-на-Дону.
Эл.почта: pylserg@yandex.ru

Цель исследования: Малоизученной, но перспективной является разработка методик химиоиммунотерапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с использованием отечественных рекомбинантных цитокинов создатели, которых указывают на синергическое взаимодействие последних с цитотоксическими препаратами. Наименее исследованной остается возможность клинического применения рекомбинантного гибридного белка альфа-фактор некроза опухолей-тимозин-альфа-1 (ФНО-Т), прошедшего доклинические испытания, открывшие реальные возможности для проведения I фазы клинических исследований с целью разработки и оценки эффективности методик неоадьювантной химиоиммунотерапии НМРЛ. Материалы и методы: В торакальном отделении Ростовского НИИ онкологии в 2013–2014 гг. по результатам комплексного обследования отобраны 47 больных с IIB-IIIB ст. НМРЛ, рандомизированных в основную n=25 и контрольную n=22 группы со следующими клинико-патологическими характеристиками. Возраст пациентов от 40 до 50 лет- 7 (28%) vs.5 (22,7%); 50–60 лет- 9 (36%) vs. 9 (41,1%); старше 60 лет-9 (36%) vs.8 (36,2%). Мужчин 22 (88%) vs. 18 (81.8%); женщин 3 (12%) vs. 4 (18.2%). IIB (T2bN1M0, T3N0M0) стадия-2 (8%) vs. 3 (13.6%); IIIA (T1a-bN2M0, T2a-bN2M0, T3N1M0) стадия-15 (60%) vs. 13 (59,1%); IIIB (T1a-bN3M0, T2a-bN3M0) стадия-8 (32%) vs. 6 (27.3%). Плоскоклеточная карцинома 14 (56%) vs. 12 (54.6%). Аденокарцинома 11 (44%) vs. 10 (45.4%). Больным проведено 2 курса неоадьювантной химиотерапии в режиме GP: гемцитабин-1000 мг/м^2 в 1 и 8 дни, и цисплатин- 75 мг/м^2 в 1день с интервалом между циклами 3 нед. В отличие от контрольной, пациентам основной группы вводился ФНО-Т до начала химиотерапии 50.000 ЕД. п/к и в 3, 5, 7 дни цикла по 100.000 ЕД. в/в капельно на физиологическом растворе. Оценка непосредственных результатов осуществлялась в соответствии с критериями REGIST через 23–24 дня после завершения индукционного лечения. Результаты. Выраженность побочных токсических реакций в обеих группах была умеренной, не требовала перерывов в лечении или редукции доз цитотоксиков. Вместе с тем, у больных основной группы при в/в введении ФНО-Т отмечался спонтанно разрешавшийся достаточно выраженный озноб не сопровождавшийся лихорадкой. После одного курса неоадьювантной химиотерапии из наблюдения в основной группе выбыло 3 (12%) пациента, в контрольной-2 (9.1%). Завершили индукционное лечение 22 (88%) больных основной и 20 (91%) контрольной группы, однако, обследование для оценки непосредственных результатов пройдено 17 (68%) и 14 (63,6%) пациентами, соответственно. По результатам повторного комплексного обследования полный регресс зарегистрирован у 3 (17.6%) больных основной vs. 1 (7,2%) контрольной группы (p=0,04); частичный регресс у 9 (53%) vs. 6 (42,8%); стабилизация заболевания у 4 (23.5%) vs. 5 (35,7%); прогрессирование у 1 (5.8%) vs. 2 (14,3%). В итоге, общий ответ на индукционное лечение составил 12 (70,6%) в основной и 7 (50%) в контрольной группе (p=0,07). Хирургическому лечению подверглись 14 из 17 (82.3%) больных основной группы: пневмонэктомий- 6 (42.8%), лобэктомий-7 (50%); и 9 из 14 (64,2%) пациентов контрольной группы: пневмонэктомий-4 (44,4%), лобэктомий-4 (44,4%). Радикальные оперативные вмешательства выполнены 13 (92.8%) больным основной и 8 (88.8%) контрольной группы. Течение послеоперационного периода в обеих группах было не осложненным. Пациентам с морфологически доказанным метастатическим поражением лимфатических узлов проводится адьювантная химиотерапия, адьювантная лучевая терапия принципиально не назначалась Заключение: Проведение I фазы клинических испытаний неадьювантной химиоиммунотерапии позволило разработать режим индукционного лекарственного лечения с использованием отечественного иммунного препарата рекомбинантного фактора некроза опухолей-тимозина-альфа 1 (ФНО-Т), показавшего высокую эффективность непосредственных результатов, достоверно превышающую таковую по показателю полных регрессий стандартных режимов, удовлетворительную переносимость и выполнимость при практически одинаковом спектре побочных токсических реакций. Высокий процент выбывших из наблюдения в процессе лечения больных нами связывается, прежде всего, с постоянно меняющимися правилами госпитализации пациентов, включаемых в научные исследования.

Прогнозирование метастатического поражения головного мозга у женщин, больных раком легкого

Францияц Е.М., Бабенков О.Ю., Бандовкина В.А., Комарова Е.Ф., Легостаев В.М.
Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России
Эл.почта: rnioi@list.ru

РАК ЛЕГКОГО

Введение: Заболеваемость раком легкого (РЛ) среди женщин в 7–12 раз ниже чем у мужчин и чаще встречается в постменопаузальном периоде в возрасте 55–65 лет. Одним из ранних и опасных проявлений генерализации РЛ является появление метастазов (МТС) в головной мозг. Цель: изучить уровень прогестерона в опухолевой ткани лёгкого и его влияние на вероятность появления МТС в головной мозг после радикального хирургического лечения у женщин в менопаузе, когда происходит снижение регуляторной способности центральных структур мозга и увеличение влияния альтернативных путей негонадного синтеза и метаболизма стероидных гормонов, так как такие метаболические изменения могут нивелировать защитные противоопухолевые механизмы женского организма и давать возможность возникновению РЛ.
Материалы: исследование половых гормонов (ПГ) проводили в образцах легочной ткани у 8 (73,7%) женщин с центральным легкого (ЦРЛ) и 3 (27,3%) женщин с периферическим раком легкого (ПРЛ) стадии Т 2–3 N0–1M0 с МТС в головной мозг, возникших через 6–8 месяцев после хирургического лечения. По гистоструктуре было 8 (73.7%) аденокарцином и 3 (27,2%) плоскоклеточных рака. Средний возраст составил 60+-5 лет, все женщины находились в менопаузе. Практически все обследованные пациентки имели отягощенный эндокринный анамнез (гипо-, гипертериоз, сахарный диабет и другая патология). Содержание ПГ изучали в опухолевой ткани, полученной после радикальной пульмонэктомии. В качестве группы сравнения ПГ определяли в операционном материале, полученном у не онкологических больных (12 женщин), прооперированных по поводу доброкачественных образований легкого.
Результаты исследования: При ЦРЛ уровень прогестерона в опухолевом узле составил 24,0±1,3, при ПРЛ 38,0±2,4, а в группе больных с незлокачественными заболеваниями лёгких — 66,2±5,3. Таким образом, при ЦРЛ уровень гормона в опухолевом узле оказался снижен в 2,7 раза, а при ПРЛ — в 1,7 раза по сравнению с группой сравнения.
Выводы: при РЛ у женщин прогестерон выполняет защитную функцию, препятствуя возникновению и развитию МТС в головной мозг. Возникновение РЛ у женщин в менопаузальном возрасте является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении МТС поражения головного мозга.

Взаимосвязь аргирофильных белков ядрышкообразующих районов в MIB-1 позитивных клетках с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при немелкоклеточном раке легкого

Кобяков Д.С.[1], Авдалян А.М.[2], Лазарев А.Ф.[2], Бычкова Е.Ю.[2], Лушникова Е.Л.[3], Непомнящих Л.М.[3]
Место работы: [1]Бюджетное учреждение «Когалымская городская больница», Когалым, Россия; [2]Лаборатория молекулярной диагностики Алтайского филиала РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул, Россия; [3]ФГБУ НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, Новосибирск, Россия
Эл.почта: dskob@yandex.ru

Цель: Исследовать аргирофильные белки ядрышкообразующих районов (Ag-ЯОР-белки) в MIB-1 позитивных клетках во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при НМКРЛ.
Материалы и методы: Исследованы 207 операционных материалов НМКРЛ, удаленных за период 2007–2009 гг. в Алтайском краевом онкологическом диспансере (случаи с М1 и множественными опухолями исключены из исследования). Средний возраст пациентов составил 59 лет (от 35 до 75 лет), 177 мужчин (86%) и 30 женщины (14%). Выполнена лобэктомия 145 пациентам (70%) и пневмонэктомия 62 пациентам (30%). Предоперационная химиотерапия и лучевая терапия не проводились. Постоперационная химиотерапия проведена 30 пациентам (14%), чаще использовались цисплатин и этопозид. Постоперационная лучевая терапия проведена 64 пациентам (31%), суммарной очаговой дозой 50–60 Гр. Патогистологическая характеристика опухолей определена согласно классификации TNM 7 пересмотра: количество опухолей с Т 1–55 случаев (27%), с Т 2–3–152 случая (73%); с наибольшим размером опухоли менее 3 см — 87 случаев (42%), более 3 см — 120 случаев (58%); с N 0–132 случая (64%), с N 1–3–75 случаев (36%); с I стадией — 107 случаев (52%), со II–III стадией — 100 случаев (48%); аденокарциномы — 94 случая (45%), плоскоклеточного рака — 113 (25%), умерено и низкодифференцированных — 155 случаев (75%).
Кусочки ткани фиксировали 18–24 часа в 10% нейтральном забуференном формалине. После стандартной проводки операционного материала готовили гистологические срезы толщиной 4 мкм. Для уточнения гистогенеза опухоли и с дифференциально-диагностической целью иммуногистохимическим методом определяли цитокератины 7 (клон SP52), 20 (клон SP33), High Molecular Weight (клон 34βE12), цитокератины 5/6 (клон D5/16B4) в автоматическом стейнере Ventana XT (контроль окрашивания — эпидермис кожи и слизистая оболочка желудка).
Изготовлена тканевая матрица (столбики ткани забраны иглой с внутренним диаметром 1,5 мм, на основании просмотра соответствующих гистологических препаратов), с которой приготовлены гистологические срезы толщиной 4 мкм. Срез тканевой матрицы окрашен иммуногистохимическим методом, согласно протоколу производителя: стрептавидин-биотиновым методом с первичными антителами к Ki-67 (клон MIB-1, DAKO) и хромогеном — new fuchsin. Перед окрашиванием срезы автоклавировали при 120°С 20 минут, в 0,01 М цитратном буфере (pH=6,0). Далее срез тканевой матрицы окрашен азотнокислым серебром по одностадийной методике; во влажной камере при 37оС 19 минут. В каждом случае определяли площадь Ag-ЯОР-белков (в мкм2) в ядрах 100 случайно выбранных MIB-1 позитивных клеток с 10–30 цифровых изображений, полученных с соответствующих полей зрения микроскопа при увеличении х1000 (объектив х100, 1.25, oil). Компьютерный анализ изображений проводили в программе ImageJ 1.42.
Статистический анализ данных осуществляли в программе STATISTICA 6.0. Полученные данные представляли в виде медианы и интерквартильного интервала, так как они не соответствовали нормальному распределению. При проверке статистических гипотез применяли непараметрические методы: однофакторный тест Краскела-

ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Уоллиса, U-тест Манна-Уитни, для определения корреляции — $\chi 2$ тест. Определяли общую скорректированную выживаемость больных за пятилетний период после операции, использовали метод Каплана-Мейера, логарифмический ранговый тест, регрессионную модель Кокса. Достоверность полученных критериев оценивали при $p<0,05$.

Результаты: В НМКРЛ площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках составила 10,47 (8,57–12,69) мкм2. Отмечалось увеличение площади Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках в группе Т 2–3 по сравнению с Т 1 ($p<0,001$) — соответственно 11,08 (8,92–13,16) и 8,95 (7,60–10,91). При размере первичной опухоли менее 3 см площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках была меньше, чем в опухоли более 3 см ($p<0,001$) — соответственно 8,93 (7,60–10,92) и 11,60 (9,37–13,42). Найдено увеличение площади Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках с наличием метастазов в лимфатические узлы по сравнению с опухолью без метастазов ($p<0,001$) — соответственно 11,89 (10,37–14,23) и 9,43 (8,04–11,88). Площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках меньше в I стадию заболевания по сравнению со II–III стадиями ($p<0,001$) — соответственно 9,35 (7,89–11,87) и 11,41 (9,21–13,75). Отсутствовало отличие площади Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках между аденокарциномой и плоскоклеточным раком ($p=0,8$) — соответственно 10,20 (8,79–12,53) и 10,58 (8,37–12,69). Площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках больше при умеренной и низкой дифференцировке по сравнению с высокодифференцированной карциномой ($p<0,001$) — соответственно 11,01 (8,97–13,04) и 8,79 (7,73–10,95). В НМКРЛ площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках имела корреляцию с показателем Т ($p<0,001$), наибольшим размером опухоли ($p<0,001$), показателем N ($p<0,001$), стадией заболевания ($p<0,001$) и дифференцировкой ($p<0,001$).

Случаи с площадью Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках 10,47 мкм2 и более считались с большой площадью (101 случай — 49%), до 10,47 мкм2 — с небольшой (106 случаев — 51%). Общая скорректированная выживаемость больных НМКРЛ за пятилетний период после операции составила 39,3±3,8%. Выживаемость больных НМКРЛ имела статистически значимое отличие ($p<0,001$) в зависимости от площади Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках: 61,2±5,4% — при небольшой площади и 16,2±4,2% — при большой. При однофакторном регрессионном анализе площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках имела влияние на выживаемость больных ($\chi 2=59,9$, $\beta=1,51$, стандартная ошибка 0,21, $p<0,001$). При проведении многофакторного регрессионного анализа ($\chi 2=60,3$) влияние на выживаемость больных имели: площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках ($\beta=1,05$, стандартная ошибка 0,23, $p<0,001$), наибольший размер опухоли ($\beta=0,90$, стандартная ошибка 0,33, $p=0,007$), показатель N ($\beta=0,81$, стандартная ошибка 0,33, $p=0,01$) и гистогенез НМКРЛ ($\beta=0,22$, стандартная ошибка 0,10, $p=0,03$).

Заключение: В НМКРЛ площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках взаимосвязана с клинико-морфологическими параметрами по системе TNM: показателем Т, наибольшим размером опухоли, показателем N, стадией заболевания и дифференцировкой. Выживаемость больных НМКРЛ с небольшой площадью Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках лучше по сравнению с большой. Площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках — независимый фактор прогноза при НМКРЛ.

Определение уровня экспрессии мутантного онкопротеина p53 и рецептора эпидермального фактора роста EGFR у пациентов с высокозлокачественными глиальными опухолями головного мозга

Колентионок А. Н., Смирнов С. Ю., Пашкевич А. М., Смолякова Р. М.

Место работы: ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», Минск, Беларусь.

Эл.почта: rustledeath24@mail.ru

Опухоли головного мозга — гетерогенная группа новообразований, которые зарождаются в тканях мозга или его оболочках (первичные), либо являются метастазами злокачественных новообразований из других органов (вторичные). Согласно данным современной мировой литературы, злокачественные опухоли головного мозга были выявлены в более чем 7% от числа всех онкологических заболеваний. Подавляющее большинство (50–60%) от всех злокачественных новообразований головного мозга составляют глиальные опухоли различной степени дифференцировки. Одним из объектов, активно изучаемых в последние годы в качестве новой противоопухолевой мишени, является рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и онкопротеин p53. Целью настоящей работы является изучение особенностей экспрессии мутантного онкопротеина p53 и рецептора эпидермального фактора роста EGFR у пациентов с высокозлокачественными глиальными опухолями головного мозга.

Материалы и методы: Иммуногистохимическое определение уровней экспрессии рецептора EGFR и маркера апоптоза p53 проведено 32 пациентам с высокозлокачественными глиальными опухолями головного мозга. Пациенты с глиальными опухолями включались в исследование после полного клинического, КТ, МРТ обследования с обязательным морфологическим подтверждением диагноза. Статус состояния пациентов по шкале Карновского варьировал от 40 до 90 баллов, чаще всего 60 баллов. Пациентам с высокозлокачественными глиальными опухолями головного мозга, включенным в исследование, проводилось иммуногистохимическое определение экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста EGFR, супрессорного мутантного протеина p53 с применением реагентов DAKO (En Vision+). Иммуногистохимическое исследование проводилось на фиксированных в формалине и заключенных в парафин опухолевых блоках.

Исследование проводили по стандартной методике постановки пероксидазной авидин-биотиновой иммуногистохимической реакции. Критерии оценки маркера p53: отрицательный результат — отсутствие ядерной

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

реактивности с антителами или менее 10% окрашенных клеток опухоли; положительный результат — окрашивание более 10% ядер опухолевых клеток, причем, слабопозитивный при 10–30%, умеренно позитивный при 31–50% и сильнопозитивный при более 50% клеток. Критерии оценки маркера EGFR: отрицательный результат — отсутствие мембранного окрашивания или окрашивание менее 10% клеток. Положительный результат — окрашивание мембран более чем у 10% клеток. При этом неполное окрашивание — score 1+, от слабого до умеренного — score 2+, полное окрашивание — score 3+.

Результаты: Сравнительный иммуногистохимический анализ экспрессии EGFR показал, что позитивная реакция выявлена у 16 (45,7%) пациентов, страдающих глиобластомами. Высокий уровень экспрессии score 3+ EGFR диагностирован у 7 пациентов, умеренная экспрессия (score 2+) у 3 пациентов, низкая интенсивность экспрессии антигена (score 1+) у 6 пациентов. При астроцитомах выявлен повышенный уровень экспрессии EGFR в 21,4% случаев. Обращает на себя внимание факт, что диагностированная морфологически трансформация астроцитомы в глиобластому у одного пациента сопровождалась повышением экспрессии EGFR score 3+ в опухолевой ткани.

Экспрессия мутантного онкопротеина p53 обнаружена у 65,4% пациентов с глиобластомами, при астроцитомах — 60%. Гиперэкспрессия супрессивного мутантного p53 диагностирована у 34,8%, умеренная — у 47,8%, низкая — у 17,4% пациентов, страдающих глиобластомами. Наиболее часто экспрессия EGFR встречалась при глиобластомах с экспрессией p53 в score 2+ (25%) ($p<0,05$). Экспрессия EGFR имела слабую положительную корреляцию со степенью злокачественности опухоли ($r=0,26$; $p<0,05$). У пациентов с астроцитомами слабопозитивное ядерное окрашивание на мутантный супрессивный протеин p53 наблюдалось у 28,6%, гиперэкспрессия — у 50,0%. Умеренный уровень экспрессии маркера апоптоза выявлен у 21,4% пациентов с астроцитомами. Ко-экспрессия EGFR и мутантного супрессивного p53 обнаружена у одного пациента, страдающего астроцитомой.

Заключение:

При высоком уровне экспрессии мутантного онкопротеина p53 отмечается более агрессивное поведение глиобластом, более короткий безметастатический и безрецидивный период, и соответственно, необходимость проведения интенсивной терапии. Установлено, что клетки с мутацией p53 устойчивы к воздействию излучения и химиотерапевтических агентов, обычно вызывающих апоптоз. Имеются сообщения об отрицательном влиянии p53 на безрецидивную и общую выживаемость больных.

Рецепторы эпидермального фактора роста EGFR участвуют в контроле различных механизмов диффузной инфильтрационной инвазии, неоваскуляризации и пролиферации глиальных опухолей и могут действовать в аутокринных и/или паракринных метаболических петлях, определяя туморогенез астроцитарных опухолей. Среди опухолей астроцитарного ряда экспрессия EGFR является доминантной в наиболее злокачественных глиомах человека — глиобластомах.

Опыт применения имплантируемых перитонеальных порт-систем для проведения региональной химиотерапии у больных со злокачественной мезотелиомой брюшины

Рыков М. Ю., Поляков В. Г.

Место работы: НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН

Эл.почта: wordex2006@rambler.ru

Актуальность: Мезотелиома — редкая злокачественная опухоль, развивающаяся из мезотелия серозных оболочек. Течение заболевания носит быстротечный и прогрессирующий характер. Лечение требует комплексного подхода и сочетает в себе хирургический, химиотерапевтический и лучевой методы.

Цель исследования: Региональная химиотерапия — один из неотъемлемых компонентов мультимодального подхода. При этом создается высокая концентрация химиопрепаратов в брюшной полости. Наиболее безопасный и комфортный способ проведения интраперитонеальной химиотерапии — с помощью имплантируемого перитонеального порта, который устанавливается как этап циторедуктивной операции.

Пациенты и методы: В НИИ ДОГ с 2011 г. получают лечение четверо детей в возрасте от 10 до 14 лет с диагнозом мезотелиома брюшины, которым была выполнена перитонэктомия с одномоментной имплантацией перитонеальных порт-систем и интраоперационным интраперитонеальным введением препарата Цисплатин в дозе 120 мг/м^2 на 90 мнут. Больные получают адьювантные курсы химиотерапии по схеме: Алимпта 120 мг/м^2 в/в 1-й день, Цисплатин 75 мг/м^2 интраабдоминально в 1-й день. Интервал между курсами — 21 день.

Камера порта имплантируется в мягкие ткани на передней брюшной стенке в области VIII — X ребер. Для этого в указанной области выполняется разрез кожи протяженностью 2–3 см. Выше разреза тупым способом формируется подкожный «карман». На дно «кармана» накладываются две лигатуры, на которые подвешивается камера порта, лигатуры завязываются. Катетер укладывается в брюшную полость и через отверстие в передней брюшной стенке соединяется с камерой порта. Мягкие ткани послойно ушиваются. В порт-систему устанавливается игла Губера, имеющая закругленную форму острия, благодаря чему она не режет, а раздвигает силиконовую мембрану камеры.

Результаты: Пациенты и медицинский персонал отмечают удобство при эксплуатации порт-систем. Рецидивов заболевания не отмечено.

Выводы: Перитонеальные порты — простой и безопасный способ проведения внутрибрюшной химиотерапии.

Катетеризация центральных вен как зеркало российской онкологии

Рыков М. Ю., Дзампаев А. З., Поляков В. Г.

Место работы: НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН

Эл.почта: wordex2006@rambler.ru

Введение: лечение всех онкологических заболеваний невозможно без венозного доступа. Каким он должен быть? Надежным, простым в использовании, устанавливаться

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

один раз на весь период лечения и иметь минимальные риски установки и эксплуатации.

Материалы и методы: в 2010–2013 гг. мы анализировали лечение 228 детей с онкологическими заболеваниями (возраст 3 мес.— 17 лет): 110 за этот период было установлено 605 подключичных катетеров, 118–118 венозных портов.

Результаты: осложнения и технические трудности при установке подключичных катетеров развились у 98.3% пациентов, портов — у 23%. Эксплуатация подключичных катетеров сопровождалась осложнениями в 97.3% случаев, портов — лишь в 11%. Использование подключичных катетеров нарушило протоколы противоопухолевого лечения у 45.9% пациентов, тогда как использование порт-систем — лишь у 1.7%. Каждому пациенту из группы, где использовались подключичные катетеры, катетеризация центральных вен за период лечения выполнялась от 4 до 19 раз (в среднем 6 раз). При этом допустимые сроки эксплуатации превышались всегда, кроме случаев самовольного удаления катетеров пациентами. Все пациенты Неоднократно выписывались с установленными подключичными катетерами домой.

Заключение: очевидно, что всем перечисленным во введении условиям отвечают венозные порты. Использование подключичных катетеров практически в 50% случаев нарушает протоколы противоопухолевого лечения, следовательно, ухудшают прогноз, значительно увеличивает количество инвазивных вмешательств и общих анестезий. Поскольку излечение от онкологических заболеваний в РФ соответствует показателям в развитых странах, где подключичные катетеры в онкологии не используются, статистика выживаемости онкологических больных в РФ не соответствует действительности и крайне завышена. Массовое применение подключичных катетеров в онкологии недопустимо, несет экономический ущерб, ухудшает прогноз лечения и может рассматриваться как нарушение прав пациентов и угроза их жизни.

Пятнадцатилетний опыт органосохраняющей хирургии рака молочной железы

Штанько А.И., Тимофеев Н.Ф., Кульминский В.И., Токарев С.М., Иванов А.А., Малыгин И.М.

Место работы: Городской онкологический диспансер им. А. А. Задорожного. Севастополь.

Эл.почта: ashtanko11@gmail.com

Цель: Несмотря на то, что еще в 1937 году G. Keynes сообщил о сравнимых с мастэктомией результатах лечения рака молочной железы (РМЖ) при туморэктомии в сочетании с локальным облучением радиевыми иглами, а первые рандомизированные исследования доказавшие эффективность органосохраняющего лечения проведены в далекие 1970-е годы, на постсоветском пространстве значительное количество хирургов все-еще считает мастэктомию операцией выбора. На Украине органосохраняющее лечение было официально рекомендовано в 2007г, что нашло отражение в Стандартах диагностики и лечения онкологических больных. Тем не менее во многих украинских онкологических диспансерах доля этих операций не превышает 10%.

Целью нашего исследования является обобщение собственного 15 летнего опыта органосохраняющей хирургии РМЖ.

Материалы и методы: Проведен анализ результатов радикального органосохраняющего лечения 429 больных инвазивным РМЖ T 1–2N0–3M0, в 1999–2013 г.г. Возраст пациенток был от 22 до 83 лет (медиана — 52 года).

По стадиям больные распределились следующим образом: T 1N0–245 человек,

T 1N1–41, T 1N2–9, T 1N3–2, T 2N0–95, T 2N1–32, T 2N2–3, T 2N3–2.

Менструальная функция была сохранена у 156 больных, в менопаузе находились 273.

Критериями исключения из исследования являлись беременность, лактация, первично-множественный рак, билатеральный РМЖ, в случаях выполнения с одной стороны мастэктомии.

Предоперационное обследование включало физикальное исследование, общеклинические анализы, маммографию, УЗИ молочных желез, регионарных лимфоузлов, органов брюшной полости и малого таза, рентгенографию органов грудной клетки, тонкоигольную или трепан-биопсию опухоли. По показаниям выполнялись КТ и остеосцинтиграфия.

Абсолютными противопоказаниями к органосохраняющей операции считали инфильтративные формы, подозрительные на рак диффузные микрокальцификаты, определенные маммографически, мультицентричный рост (больше 2-х опухолей локализованных в разных отделах). При возможности удаления 2-х опухолей из одного разреза и отсутствии других противопоказаний, выполняли органосохраняющую операцию.

Основной целью органосохраняющих операций полагали достижение отличного или хорошего косметического эффекта без использования перемещенных кожно-мышечных лоскутов. В случаях предполагаемого неблагоприятного косметического результата назначали неоадьювантную пхт по схеме АС. При положительном эффекте проводили 4 цикла с интервалом 21день. Отсутствие регрессии опухоли считали показанием к мастэктомии. Перед началом пхт под контролем УЗИ производилась трепан-биопсия опухоли с последующим гистологическим, а с 2008г — и иммуногистохимическим исследованием.

С 1999 по 2007г выполняли квадрантэктомию под которой понимали резекцию молочной железы, отступив от границ опухоли 2–3см, с иссечением кожи над ней и подлежащей фасции. С 2007г перестали иссекать фасцию, а границы удаляемых вокруг опухоли тканей ограничили 0,5–1,0см. Кожу над опухолью иссекали только при подозрении на возможное её вовлечение в процесс. Вакуум-дренаж использовали только в случаях значительного объема резекции органа. После удаления препарата его края маркировались и производилось срочное гистологическое исследование. В случае обнаружения опухолевых элементов выполнялась реэксцизия края, а при повторном позитивном ответе — мастэктомия.

В верхней полусфере молочной железы применялись дугообразные горизонтальные разрезы, на границах наружных и внутренних квадрантов — горизонтальные, а в нижней полусфере — радиарные. При субареолярной локализации производилась центральная секторальная резекция с пластикой по Гризотти.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

Аксилярная лимфодиссекция выполнялась всем пациенткам с опухолями размером 1,0см и больше. До 2007 года стандартно производилась общепринятая в то время лимфодиссекция уровня Д-3. С 2007г объем операции определялся в зависимости от уровня поражения лимфоузлов, который устанавливался предоперационным УЗИ и при ревизии аксилярной клетчатки во время вмешательства. При N0 производилась диссекция уровня Д-1, при N1- Д-2, при N2,3 –Д-3. Лимфодиссекцию предпочитали выполнять из отдельного разреза, за исключением единичных случаев высокой верхне-наружной локализации опухоли, когда не требовалось удлинения разреза или его чрезмерного растяжения крючками. Рану дренировали вакуумным дренажом.

Было выполнено 397 квадрантэктомий и секторальных резекций с аксилярной лимфодиссекцией и 32 операции без лимфодиссекции.

Послеоперационная лучевая терапия назначалась пациенткам моложе 70 лет и заключалась в облучении всей молочной железы (РОД 2гр, СОД 50 Гр) и послеоперационного рубца (РОД 2 Гр, СОД 10 Гр). При центральной и внутренней локализации опухоли дополнительно облучались надключичные и парастернальные лимфоузлы на стороне поражения (РОД 2 Гр, СОД 45 Гр). При N (+) — надключичые, подключичные и парастернальные области (РОД 2 Гр, СОД 45 Гр) и подмышечная область (РОД 2 Гр, СОД 36–40 Гр).

Адьювантная лекарственная терапия назначалась согласно Стандартам лечения онкологических больных, утвержденных МЗ Украины, которые в основном соответствуют рекомендациям Санкт-Галленского консенсуса.

Результаты: На январь 2014г прослежено 415 больных из 429. Рецидив в сохраненной молочной железе развился у 18 (4,3%) пациенток. В 6 (33,3%) случаях он сочетался с отдаленными метастазами. Обращает на себя внимание, что все больные с рецидивом получали адьювантную лучевую терапию, а в 16 (88,9%) случаях были произведены более «радикальные» операции (с отступлением 2–3см. от границ опухоли, иссечением кожи над ней и подлежащей фасции).

Больным с рецидивом заболевания и отсутствием отдаленных метастазов произведена ампутация молочной железы. В январе 2014 все они были живы со сроками наблюдения от 30 до 162 месяцев.

В 2 случаях до операции не был диагностирован мультицентричный рост опухоли. Этим больным также выполнена ампутация молочной железы. Они пациентки живы через 8 и 46 месяцев после операции.

Общая 5-летняя выживаемость по Kaplan-Meier составила 92,3±1,8%, 10-летняя — 84,2±2,5%. 135 пациенток, у которых с момента окончания лечения прошло больше года, были анкетированы. Все они оценили эстетический результат операции как отличный или хороший, а 118 (87%) человек отметили, что чувствуют себя практически здоровыми.

Выводы: Органосохраняющее лечение рака молочной железы высокоэффективный метод, дающий не только хорошие онкологические результаты, но и обеспечивающий высокое качество жизни пациенток. Современная доказательная база и собственный опыт убеждают нас, что органосохраняющее лечение, при условии тщательного отбора больных, должно стать методом выбора.

В большинстве случаев достаточным, на наш взгляд, является отступление от границ опухоли 0,5см. Иссечение фасции считаем нецелесообразным.

Основной целью сохранения молочной железы является достижение хорошего косметического результата, поэтому, если это невыполнимо, органосохраняющая операция теряет смысл.

Эволюция взглядов на использование Ботулотоксина типа А (Botox) в реконструктивной хирургии молочной железы

Иванов В. Г., Ермилова Е. В., Волох М. А., Федосов С. И., Иванова О. А., Жильцова Е. К.

Место работы: ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова. Отделение опухолей молочной железы. Кафедра пластической и реконструктивной хирургии Северо-Западного Государственного медицинского Университета им. И. И. Мечникова Санкт-Петербург.

Эл.почта: doctorivanov@msn.com

Введение: Использование ботулотоксина в клинической практике с момента его открытия позволило по — новому взглянуть на лечебную тактику в офтальмологии, неврологии, хирургии. По — этому внедрение активных свойств ботулина в онкопластическую хирургию не явилось чем- то особенным.

Реконструкция молочной железы является в настоящее время неотъемлемой составляющей хирургического и восстановительного лечения рака молочной железы. Такой подход позволяет не только вернуть утраченную форму молочной железы после ее удаления, улучшить качество жизни пациенток, но и оказать больным психологическую и социальную помощь. Применение двухэтапной техники — наиболее эффективный и безопасный метод реконструкции. Использование тканевого экспандера — как первого этапа реконструкции позволяет увеличить кожно-мышечный мешок путем экстензии тканей и позиционировать инфрамаммарную складку. Двухэтапная отсроченная реконструкция молочной железы с использованием экспандера является в настоящее время золотым стандартом реконструкции молочной железы после ее удаления. Простота метода, а также относительная дешевизна, позволяют выполнять данный вид хирургического вмешательства даже начинающим хирургам. Однако в отличие от реконструкции с использованием аллотрансплантантов (лоскутов) окончательный результат операции может быть виден только спустя месяцы из — за необходимости длительной — в течение 2х-3 месяцев экстензии тканей. Основная причина такого подхода связана с болевым синдромом, возникающим при растяжении тканей и опасностью появления ишемии кожи в ходе растяжения, которая в последствии приводит к развитию трофических расстройств и экструзии экспандера.

Применением Ботулотоксина типа А (Botox) с помощью инъекций в большую грудную мышцу и интрадермально позволяет уменьшить сроки экстензии тканей до 2 недель и, в значительной степени снизить болевой синдром.

Цель: Сократить длительность экстензии тканей, снизить выраженность болевого синдрома.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕВЕНЦИОННАЯ РАДИЛОГИЯ

Задачи: Применение Ботулотоксина типа А (Botox) с помощью инъекций в большую грудную мышцу и интрадермально способствует более быстрому процессу растяжения тканей, наполнению экспандера большим объемом жидкости, уменьшая сроки экспансии с 2х-3х месяцев до 2 недель, снижает болевые ощущения.
Оценка эффективности: Эффективность До процедуры введения Ботулотоксина типа А и через месяц после введения выполняется электронейромиография, позволяющая оценить амплитуду потенциала действия для m.pectoralis major.
Дизайн исследования: В исследование включены женщины с диагнозом рак молочной железы Т 1–3N0–2. В возрасте от 21 до 57 лет. Рандомизация больных осуществлялась на две группы: больные у, которых уже выполнена первичная операция, т.е. операция по реконструкции молочной железы является отсроченной и группа больных у которых установка экспандера осуществляется одновременно с первичной операцией, т.е. немедленная.
В первой группе больных было выполнено внутригрупповое разделение на тех кому ботулотоксин вводился до установки экспандера и тех кому введение выполнялось после операции по установке экспандера. К настоящему моменту в исследование уже включено 13 больных (5Группа 1 и 8 больных в Группе 2).
1. Введение ботулотоксина типа А (Botox) осуществлялось за 2 недели до первого этапа реконструкции –установки экспандера и через 2 недели после выполнения операции.
Противопоказанием для включения больных являлись:
— аллергии на действующее вещество или вспомогательные вещества
— беременные и кормящие женщины
— пациентки с гепаторенальным синдромом
— имеющие проявления ишемии лоскута ткани после мастэктомии, при растяжении тканей с помощью экспандера.
Разведение препарата: Ботулотоксин типа А (Botox) в разведении 1: 25 0.9% раствора NaCl. Флакон 100 ЕД разведен в 2,5 мл 0,9% растворе хлорида натрия, затем дополнительно разведен в шприцах (2 шприца объемом 10мл, в каждом из которых- 1 мл разведенного препарата Botox 1: 2.5 и 9 мл 0.9% раствора NaCl, или 4 шприца объемом 5 мл, в каждом из которых 0.5 мл разведенного препарата Botox 1: 2.5 и 4.5 мл 0.9% раствора NaCl), отдельно для интрадермальной техники введения готовится шприц объемом 1 мл с 0.5 мл разведенного препарата Botox в соотношении 1:2.5 и 0.5 мл 0.9% раствора NaCl. Для интрадермального введения используются иглы 30 G- 4 \\ 6мм.
Точки введения: 80 ЕД препарата вводится в большую грудную мышцу. В 1 точку введения не более 8 ЕД- 2мл. 20 ЕД интрадермально папульно в технике мезоботокс.
Результаты: У всех больных, которым выполнялось введение препарата до операции длительность экстензии экспандера составила не более 2х недель для максимального заполнения экспандера (максимальный объем наполненного экспандера составил 650 мл). При этом больные не предъявляли жалоб на болевой синдром, что является практически обязательным симптомом растяжения тканей. Из группы 2 в которой введение ботокса осуществлялось после установки экспандера растяжение тканей не достигло оптимльного эстетического результата, у 2х больных. В оставшейся же группе (6 человек) длительность наполнения экспандера составила 7–21 день (медиана 14 дней) до получения оптимального результата.
Выраженность болевого синдрома в этой группе также была незначительна, что позволило сделать вывод о столь же эффективном действии данной методики для снижения порога болевой чувствительности у этих больных.
Выводы: Таким образом. Техника реконструкции молочной железы с использованием экспандера как отсроченная, так и немедленная может быть в значительной степени модифицирована на фоне введения препарата Ботулотоксин типа А (Botox) не только для ускорения наполнения экспандера, но и снижения болевого синдрома в процессе гиперэкстензии тканей.

Сочетание хирургического лечения и стереотаксической радиотерапии при множественных метастазах в головной мозг

Князев С. М.[1,2], Вальков М. Ю.[2], Екимов А. А.[1], Асеев Н. И.[1], Лищинский С. Л.[1], Бойкова В. Ю.[1]
Место работы: [1]ОКБ ХМАО Югры Окружной онкологический центр г. Ханты-Мансийск; [2]ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск
Эл.почта: sergey28.76@mail.ru

Цель: оценка переносимости и непосредственных результатов лечения метастатического поражения головного мозга путём последовательного использования хирургического метода и стереотаксической радиохирургии.
Материалы и методы: За период с февраля 2013 г. по март 2014 г. в клинике Окружного онкологического центра г. Ханты-Мансийска пациентам со статусом ECOG-ВОЗ 0–1 проведена стереотаксическая радиохирургия после хирургического удаления крупных и доступных метастатических узлов. Облучение проводили после оперативное лечение в различных вариантах (удаление большого опухолевого узла), на втором этапе проводилась стереотаксическая радиохирургия. Радиохирургия проводилась на аппарате Leksell Gamma — Knife Perfexion с источником Co-60. Всем пациентам до начала лечения проводилось контрольное КТ и МРТ исследование для оценки локально статуса, ПЭТ-КТ (по показаниям). Изображения получены с помощью компьютерного томографа GE Lightspeed, МРТ GE 3,0 Т. Планирование проводилось в программе Gammaplan, с алгоритмом TMR 10. Оценка плана проводилась по 50% изодозе, покрывающей видимую границу опухоли, с отступом в 1 мм. Использовали однократные дозы 18–24 Гр. Эффект лечения оценивали каждые 3 месяца по МРТ с контрастированием, каждый визит оценивался неврологический статус больных.
Результаты: Всего облучено 7 пациентов с метастазами рака почки (2 случая), молочной железы (3), плоскоклеточного рака легкого (2). Количество метастазов составило от 1 до 8, медиана — 4. Исходный размер метастазов варьировал от 1 до 1,5 см в диаметре. Осложнений в процессе радиохирургии не отмечалось. Регресс опухоли через 3 месяца оценивался в 50%, через 6 месяцев после радиохирургии у всех больных отмечался полный регресс очагов. У одной пациентки с метастазом рака молочной железы отмечался полный регресс 6 очагов и 50%-й регресс 7-го очага. Все пациенты живы более

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕВЕНЦИОННАЯ РАДИЛОГИЯ

6 месяцев без клинически значимых неврологических проявлений.

Выводы: Стереотаксическая радиохирургия и хирургического лечения пациентов с множественными метастазами в головной мозг не сопровождается клинически значимыми побочными эффектами и обеспечивает надежный локальный контроль. Необходим дальнейший набор больных и длительное наблюдение для оценки возможностей метода.

Профилактика специфических осложнений в хирургии рака щитовидной железы

Карадимитров Г.Н.[1,2]; Каленич И.С.[2], Большакова П.Н.[1]
Место работы: [1]Тираспольский межрегиональный университет, медицинский факультет, кафедра стоматологии
[2]ГУ «Республиканская клиническая больница», г. Тирасполь (Молдова, Приднестровье)
Эл.почта: Kargennyk@mail.ru

Актуальность: В Приднестровье ежегодно регистрируется более 50 случаев больных со злокачественными опухолями щитовидной железы (ЩЖ). Их неуклонный рост за последние три года занимают все больше внимания онкологов нашей Республики. Так, в 2010 году впервые на «Д» учет взято 30 пациентов, в 2011 г.— 50, 2012 г.— 56, 2013 г.— 71 больных. Как и во всем мире, основным способом лечения этой категории пациентов является хирургический. Несмотря на значительный научно-практический прогресс в хирургии ЩЖ этот способ остается одним из самых сложных, что обусловлено вариабельностью вариантов топографического расположения возвратного и верхнего гортанных нервов (ГН) и околощитовидных желез (ОЩЖ), тесным их взаимоотношением с жизненно-важными, малыми по размеру анатомическими структурами; спаечным процессом в зоне операции (Богатырев О.П., 2000 г., Lore J.M., 1983 г.). Все это может бать причиной развития специфических послеоперационных осложнений, таких как послеоперационный парез гортани (ППГ) и гипопаратиреоз (ГПТ). По данным литературы, частота ППГ вследствие поражения возвратного ГН может доходить до 20%, а послеоперационный ГПТ до 27% [Калинин А.П. и др.; 2004; Benzarti S. 2002 г.; Dener C., 2002 г.; Bennedbaek F. et al., 2003]. Эти осложнения особенно характерны у больных с тиреоидной карциномой, сопровождающейся рецидивным узловым зобом (РУЗ), большими размерами и местно-распространенным раком ЩЖ.

Цель исследования: оптимизировать хирургическое лечение больных с карциномой ЩЖ путем снижения частоты послеоперационного пареза гортани и гипопаратиреоза.

Материалы и методы исследования: Проведен ретроспективный анализ результатов оперативного лечения 85 больных карциномами ЩЖ, находившихся на обследовании и лечении в онкологическом отделении ГУ РКБ г. Тирасполь за период 2010–2013 гг. Возраст пациентов составил с 22 до 76 лет. Первая стадия заболевания выявлена у 55 больных, вторая у 18, третья стадия рака ЩЖ у 12 пациентов. У пациентов третьей стадии карциномы ЩЖ отмечались ипсилатеральные метастазы лимфоузлов шеи, в трех случаях инвазия капсулы ЩЖ. Им проводилась струмэктомия с футлярно-фасциальным иссечением клетчатки шеи и лимфодиссекцией.

У больных группы риска травмы ГН и ОЩЖ пересекались предгортанные мышцы. Это больные с высоким расположением верхнего полюса ЩЖ, пирамидальной долей, увеличением ЩЖ до IV–V степени, РУЗ, местно-распространенной карциномой ЩЖ. Основанием их выделения стало наличие у них состояний, способных вызвать технические трудности выделения ЩЖ, таких как спаечный перитиреоидный процесс, возвышенное положение верхнего полюса ЩЖ и его тесная связь с верхним ГН и ОЩЖ, необходимость расширения объема тиреоидэктомии.

Всем больным до- и после операции осуществлялось объективное и лабораторно-инструментальное обследование, в ряде случаев проводилась компьютерная томография органов шеи и средостения. Под контролем УЗИ осуществлялась прицельная аспирационная пункция образования ЩЖ с цитологическим исследованием. Ультразвуковая и томографическая визуализация опухолевого процесса позволяла изучать уровень расположения и взаимоотношения полюсов ЩЖ с окружающими структурами, а также распространение опухоли. Состояние голосового аппарата перед операцией у больных исследовалось проведением прямой ларингоскопии.

Во время тиреоидэктомии нами применялась усовершенствованная методика оперирования на ЩЖ, основанная на способе хирургического вмешательства, разработанном на кафедре общей, лазерной и эндоскопической хирургии с курсом гепатопанкреатобилиарной хирургии ГОУ ДПО РМАПО (изобретение № 2257857 от 2005 г. (Долидзе Д.Д., Мумладзе Р.Б.)).

Доступ к ЩЖ осуществляли из воротникового разреза по Кохеру. У больных группы риска пересекали предгортанные мышцы, чем обеспечивался адекватный доступ к верхним, нижним и средним отделам железы. Мобилизацию ЩЖ осуществляли экстрафасциально, начиная с верхнего полюса с пальпаторной и визуальной оценкой его размеров, консистенции, границ и взаимоотношения с окружающими структурами (ПЩМ, нижним сжимателем глотки, сосудистой ножкой ЩЖ, пластиной щитовидного хряща, ОЩЖ). Затем выявляли опухолевый компонент, определяли состояние лимфоузлов 1-го — 6-го порядков. Микрохирургическими инструментами поэтапно расслаивали листки IV-ой шейной фасции, обнажали наружную поверхность верхнего полюса до места впадения в тиреоидную ткань верхних щитовидных сосудов. Визуализация последних облегчалась зажимами Элиса, которыми захватывали и отводили тиреоидную ткань каудально. Этот прием позволял дозировано натягивать тяжистые структуры верхних отделов железы, тем самым, предупреждать их тракционное повреждение. Микрохирургическими инструментами визуализировали, выделяли, раздельно между зажимами пересекали и лигировали верхнюю щитовидную артерию и вену. Затем зажимом Элиса оттягивали кнаружи от гортани переднюю часть верхнего полюса ЩЖ и поэтапно разделяли фасциальные листки между полюсом и ПЩМ. Таким способом нами освобождались от окружающих тканей и гортани передневнутренняя, внутренняя и задневнутренняя поверхности указанных отделов. Особое внимание уделялось достижению адекватного атравматичного гемостаза. При идентификации верхнего и возвратного ГН для гемостаза исключалось применение электрокоагуляции. Таким же способом выделялись нижние полюса

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕВЕНЦИОННАЯ РАДИЛОГИЯ

ЩЖ с тракцией нижнего полюса краниально, чем идентифицировались нижние щитовидные сосуды в виде натянутых струн. Важным в этот момент было осуществление выделения и визуализации возвратного ГН, который во всех случаях нами был идентифицирован в виде слабо натянутой струны белесовато-серого цвета, прослеживался до связки Берри. Последнюю также раздельно пересекали после изолированного прошивания. При обнажении всех отделов ЩЖ визуализировались ОЩЖ. с сохранением их целостности и достаточного кровоснабжения. Эти органы выделялись микрохирургическими инструментами с обязательным сохранением целостности питающих сосудов. В случае наличия элементов инвазии опухоли ОЩЖ, они удалялись в едином блоке с ЩЖ. Ложе удаленной ЩЖ и опухоли дренировалось силиконовыми микроирригаторами, которые выводились через рану, удалялись на 1-е или 2-е сутки. Восстанавливалась непрерывность предгортанных мышц с послойным ушиванием раны. На 2-е и 3-и сутки после операции в крови определялся уровень Са2+ и Р2+, ларингоскопия. Изучение состояния верхнего ГН производилось анализом нагрузочного теста голоса, электромиографии ПЩМ поверхностными датчиками аппаратом НЕЙРО-МВП от 2012 («НЕЙРОСОФТ», г. Иваново).

Результаты: Наружная ветвь верхнего ГН интраоперационно визуализирована в 13 (15,3%) случаях, возвратный ГН идентифицирован во всех случаях. Выделение ОЩЖ осуществлялось у всех оперированных больных карциномой ЩЖ.

У одного (1,2%) из оперированных больных отмечен транзиторный гипопаратиреоз, купированный консервативной терапией. У одной пациентки с карциномой ЩЖ III-ей стадией заболевания на 7–8-е сутки после расширенной струмэктомии с футлярно-фасциальным иссечением клетчатки шеи и лимфодиссекцией наступил транзиторный парез гортани с клиникой верхнегортанной недостаточности.

Вывод: Применение нами вышеописанной методики мобилизации верхних и нижних полюсов ЩЖ позволило достичь достаточной их подвижности для проведения ревизии всех отделов ЩЖ, визуализировать, а при необходимости и выделить не только ГН, но и ОЩЖ.

Использование описанного способа операции на ЩЖ позволило в значительной степени уменьшить частоту травмы ГН и ОЩЖ и улучшить результаты хирургического лечения больных с карциномой ЩЖ. Последнее особенно важно для лиц, чей голос являлся орудием труда (певцы, ораторы, учителя, актеры и др.).

Дискуссионные вопросы функциональной онкохирургии при раке пищевода и кардии

Алиев С.А., Мамедбеков Ш.Ю., Магомедов С.М., Курбанов К.А.

Место работы: ГБУ РД «НКО «Дагестанский центр грудной хирургии» МЗ РД, г. Махачкала

Эл.почта: saparcha@gmail.com

60 лет назад вышла фундаментальная работа С.С. Юдина «Восстановительная хирургия при непроходимости пищевода» (1954 г.). Высокая послеоперационная летальность заставила и выдающихся хирургов надолго отказаться от одномоментных операций. В 1974 году А.А. Русанов писал: «Неудачи не раз вселяли в нас сомнения в отношении целесообразности всей нашей работы».

Еще 20 лет кропотливого труда онкохирургов и прорыв в этом сложном разделе и был обеспечен в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. М.И. Давыдов, А.Ф. Черноусов, Э.Я. Друкин, Б.И. Мирошников сформулировали основные принципы онкохирургии пищевода в нашей стране, позволившие решить проблему несостоятельности швов анастомоза.

Опыт трех поколений хирургов с многоуровневым анализом и достижениями фундаментальных исследований позволил за последние 15 лет решить хирургические аспекты проблемы, но не более.

Если непосредственные результаты операций по поводу рака пищевода, кардии являются вполне удовлетворительными, то пятилетняя общая выживаемость при раке пищевода составляет 8%, желудка — 15%.

Относительно высокая частота прогрессирования рака пищевода, даже после радикального хирургического лечения, заставляет исследователей искать принципиально новые пути решений этой сложной и многогранной проблемы.

Таким образом, диалектический взгляд на данную проблему позволяет осмыслить сегодняшнее положение и определить перспективы развития хирургии пищевода и кардии в XX1 веке.

В основу работы положен опыт хирургического лечения 645 больных (2000–2013 гг.) по проблеме онкохирургического лечения заболеваний пищевода и кардии, 155 из которых составляют больные с доброкачественными заболеваниями пищевода и кардии (1 группа). Это больные с разнородными нозоологическими единицами, включающие в себя от нейромышечных заболеваний пищевода (НМЗП), пищевода Барретта, до стриктур химической, пептической, туберкулезной, коллагенозной природы, где стержневым является вопрос дифференциальной диагностики.

Наряду с традиционными методами исследований, подтверждающих рак пищевода и кардии мы изучили электромиографические показатели проксимальных сегментов пищеварительного тракта с мониторинговым контролем (МХ-03), ультрасонографией, бронхоскопией и КТ в комплексной оценке метастазирования рака пищевода и кардии.

590 пациентам онкохирургического профиля были выполнены радикальные операции повышенной сложности, которые разделены на 2 группы. Возраст больных варьировал от 19 до 83 лет, из них мужчин — 398, женщин — 192.

В первую группу вошли 202 пациента. Они распределились по стадиям рака пищевода следующим образом: I, II ст.— 27%; III ст.— 52%; III — IV ст.— 21%. Им были выполнены операции типа Льюиса (n=166) в модификации М.И. Давыдова с послеоперационной летальностью 3%; экстирпации пищевода по А.Ф. Черноусову (n=31) — без летальных исходов. Реконструктивные вмешательства по поводу болезней оперированного пищевода (n=21) с 1 летальным исходом.

Во вторую группу включены 388 (272 мужчин и 116 женщины) больных с спленосохраняющей гастрэктомией, гастроэзофагеальной, эзофагосубтотальной резекциями с послеоперационной летальностью 1,03%. Больные по

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕВЕНЦИОННАЯ РАДИЛОГИЯ

стадиям рака желудка распределились следующим образом: I, II ст.— 17%; III ст.— 57%; III—IV ст.— 26%.
Основным итогом проведенного лечения явилось снижение хирургического блока осложнений, в частности несостоятельности швов анастомоза.
Выявлены ведущие факторы прогноза, обеспечивающие высокую эффективность операции:
а) пилоруссохраняющие операции высокоэффективны с точки зрения ипрофилактики демпинг-синдрома, ирефлюксной болезни.
б) спленосохраняющие гастрэктомии, гастроэзофагеальные, эзофагосубтотальные резекции менее травматичны и более благоприятны в раннем послеоперационном течении.
Выводы:
1. Наиболее частыми осложнениями в раннем послеоперационном периоде при радикальных операциях на пищеводе являются плевролегочные, сердечно-сосудистые осложнения.
2. Эффективным методом профилактики плевро-легочных, сердечно-сосудистых осложнений явилось исключение торакотомного этапа операции путем более широкого внедрения в клиническу практику абдоминозаднемедиастинального доступа.
3. Расширение показаний к выполнению эзофагопластики по методике по М.И. Давыдову, к трансабдоминальной, трансмедиастинальной резекции, в том числе стрипинг операциям при кардио (гастро) эзофагеальном раке обеспечивают решение задачи со снижением уровня инфекционных осложнений, связанных, как с несостоятельностью швов анастомоза, так и легочно-сердечных осложнений.
4. Расширение показаний к выполнению сплено-, привратник сохраняющих гастрэктомий с включением дуоденального транзита, позволяют снизить процент постгастрэктомических синдромов.

Торакоскопические вмешательства в детской онкологической практике (опыт ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»)

Сухов М.Н., Талыпов С.Р., Ускова Н.Г., Андреев Е.С., Оганесян Р.С., Меркулов Н. Н.
Место работы: ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, город Москва
Эл.почта: nataliyauskova@gmail.com

Развитие минимальноинвазивных технологий, усовершенствование оборудования и накопление опыта привели к тому, что торакоскопические методики стали применяться не только в диагностике, но и в лечении в детской онкологической практике.
Цель: Целью нашего исследования стало определение места торакоскопической хирургии в диагностике и лечении пациентов с объемными образованиями грудной полости.
Материалы и методы: За период с января 2012 по август 2014 года в отделении хирургии детей и подростков ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» выполнено 56 торакоскопических оперативных вмешательств пациентам с объемными образованиями грудной полости в возрасте от 1 месяца 8 дней до 23 лет. Операции включали биопсии (23) и резекции (21) объемных образований переднего и заднего средостения, а также резекции легких по поводу метастатического поражения солидными опухолями (12). Из 56-ти операций проведено 6 конверсий на открытое оперативное вмешательство.
Результаты: Выполнено 56 операций у 52-х пациентов. В 6-ти случаях потребовался переход на торакотомию в плановом порядке: в 5-ти случаях в связи с невозможностью обнаружить метастаз, в одном случае в связи с необходимостью резекции ребра у пациента с низкодифференцированной нейробластомой. 50 операций завершены полностью торакоскопически. Ни в одном случае не наблюдалось интра- и послеоперационных осложнений. Ни в одном случае не было летальных исходов. В 91,3% случаев морфологическая верификация диагноза проводилась по первичной биопсии. В двух случаях материал признан недиагностическим, что потребовало проведения повторной биопсии. В 14-ти случаях биопсия образования средостения выявила наличие злокачественного лимфопролиферативного процесса, в 4-х случаях — инфекционный процесс, в одном случае — низкодифференцированную нейробластому, в одном случае — капиллярную гемангиому. В двух случаях патологии не было выявлено (объемное образование средостения представлено тимусом). Проведено 12 торакоскопических атипичных резекций легких по поводу метастазов солидных опухолей (саркома Юинга — 4, нефробластома — 4, гепатобластома — 1, эмбриональная рабдомиосаркома — 1, герминогенноклеточная опухоль — 1, адренокортикальный рак — 1). Проведена 21 торакоскопическая резекция объемного образования средостения: 14 — по поводу опухолей нейрогенной природы, 4 — по поводу пороков развития, 3 — по поводу доброкачественных опухолей.
Средняя длительность вмешательств составила 90 минут. Средние сроки дренирования плевральной полости составили 2,6 суток. Средние сроки нахождения пациентов в ОРИТ составили 1 сутки.
Заключение: Торакоскопические вмешательства в детской онкологической практике, выполняемые по показаниям, безопасны, эффективны и имеют ряд преимуществ перед вмешательствами из открытого доступа.

Метод гемиэпифизиодеза 8-образными пластинами в коррекции фронтальных деформаций нижних конечностей у детей с опухолевыми заболеваниями

Чочиев Гурам Михайлович
Место работы: ГБУЗ ВО «Областной центр спецмедпомощи» г. Владимир, Россия
Эл.почта: cgm1@yandex.ru

Проблема лечения деформаций нижних конечностей у детей является актуальной и решается в большинстве случаев методом корригирующих остеотомий. Не останавливаясь на негативных сторонах такого подхода, надо сказать, что в последнее десятилетие получил новый импульс в применении метод гемиэпифизиодеза, названный временным и с применением степлов и восьмиобразных пластин.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕВЕНЦИОННАЯ РАДИЛОГИЯ

Цель работы оценить эффективность, безопасность и особенности метода гемиэпифизиодеза пластинами у детей с деформациями нижних конечностей во фронтальной плоскости на фоне опухолевых процессов.
Материал и метод: С июля 2007 года по август 2012 год 4 детей в возрасте 7–14 лет (в среднем 11,2 года) прошли лечение данным методом в нашем центре. Девочек — 4, мальчиков 1. Варусная деформация коленных суставов была у 3 больных, вальгусная деформация коленного сустава у 1. По вовлеченным сегментам — проксимальный отдел большеберцовой кости –7, бедренная кость — 2, дистальный отдел большеберцовой кости — 1. По этиологическим причинам: экзостозная болезнь — 3, фиброзная дисплазия большеберцовой кости — 1. Величина деформации составила 12–22 градуса, в среднем 14 градусов.
Методика оперативного вмешательства соответствовала общепринятой (Orthofix) с применением миниинвазивных доступов (2 см) и ЭОП-контролем. Из особенностей интраоперационной техники гемиэпифизиодеза при опухолевом процессе в отличие от случаев другой этиологии (посттравматической, рахитической, 4 случая) отмечено применение спаренной или двойной моделируемой пластины в связи со значительным разряжением костной ткани и кортикальной пластины.
Иммобилизация коленного сустава не применялась, нагрузка на оперированную конечность разрешалась сразу по прошествии болевого синдрома.
Результаты: У всех больных достигнута полная коррекция деформаций, независимо от тяжести, возраста, уровня деформации.
У 4 больных металлоконструкции удалены по мере достижения желаемой коррекции (без гиперкоррекции).
Темп коррекции деформации составил 1,2 градуса в месяц.
Из осложнений встретилось 1 — перелом шурупа диаметром 2,5 мм в н\\3 бедра, без видимой травмы.
Повреждение зоны роста в том числе и закрытие зоны роста в сроки 12–64 месяца не наблюдалось.
Заключение: Метод гемиэпифизиодеза восьмиобразными пластинами у детей с деформациями нижних конечностей во фронтальной плоскости является эффективным, малотравматичным, простым в техническом исполнении, экономически доступным.
Важным является правильный выбор возрастных границ, прогнозирование предстоящего роста, времени удаления имплантов.
Особенностью применения метода при постановке конструкций в области опухолевого процесса является применение двойных или одновременно двух пластин.

Опыт внедрения лапароскопических технологий в хирургию колоректального рака

Черниковский И.Л., Алиев И.И., Комяк К.Н., Кочнев В.В.
Место работы: СПб ГБУЗ «Клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»
Эл.почта: odindra@mail.ru

Актуальность: При несомненных преимуществах малоинвазивной хирургии, доля эндовидеохирургических вмешательств в лечении больных колоректальным раком остается незначительной и показания к их применению до сих пор не определены.
Цель работы: Сформулировать принципы внедрения эндовидеохирургических операций при колоректальном раке, оценить эффективность данного процесса и особенности, связанные с контингентом больных в СПб. Изучить результаты использования лапароскопических методик в хирургии колоректального рака.
Материалы и методы исследования: За 23 месяца хирургической деятельности онкологического центра, было выполнено 122 эндовидеохирургических вмешательства и 113 открытых операций по поводу рака прямой и ободочной кишки pT 2–3N0–2M0–1a. Оценивались ИМТ, возраст больных, тяжесть сопутствующей патологии (шкала CR-POSSUM), индекс Т и наличие спаечного процесса в брюшной полости. Качество мезоректумэктомии определялось на макропрепарате патоморфологами по критериям P. Quirke. Лимфодиссекция оценивалась по количеству удаленных лимфоузлов. Объем интраоперационной кровопотери измерялся в мл, продолжительность хирургической операции в минутах. Также изучались частота и структура интра- и послеоперационных осложнений. Изучалась кривая обучения по изменению продолжительности лапароскопической операции и объема кровопотери для каждого оператора индивидуально. До начала исследования обучение хирургов эндовидеохирургической технике операций происходило в соответствии со следующими принципами: этапность (стандартная операция делилась на несколько этапов и каждый этап отрабатывался хирургом до условного совершенства); универсальность (каждый этап операции выполнялся одинаково как \«открытым\» способом, так и эндовидеохирургически); отдельное обучение работе с \«косой\» оптикой на каждом этапе операции.
Результаты: Сформулированы принципы проведения операции, идентичные для открытых и лапароскопических вмешательств. Установлено, что подавляющее большинство больных имело Т 3 стадию заболевания и ожирение 2–3 ст. Качество мезоректумэктомии было оценено как grade3 в 91% случаев эндовидеохирургических и в 83% открытых резекций прямой кишки. Среднее количество удаленных л/узлов достигло 27 и 18 соответственно. Среднее время эндовидеохирургической операции составило 210 минут, а объем интраоперационной кровопотери — 130 мл. Для открытых вмешательств эти показатели составили 140 минут и 240 мл. Частота интра- и послеоперационных осложнений составила 14% и в группах не отличалась, в 4% потребовалось повторное хирургическое вмешательство. Было зафиксировано 5,7% конверсий. Медиана наблюдения за указанными больными составила 11 месяцев. Достоверное последовательное снижение времени операции демонстрировало отчетливую кривую обучения при лапароскопической резекции сигмовидной кишки и правосторонней гемиколэктомии. Для эндовидеохирургической низкой передней резекции прямой кишки кривая обучения оказалась существенно менее выражена. Время операции практически не зависело от индекса Т, и индекса массы тела, однако существенное значение имело наличие спаечного процесса. Качество мезоректумэктомии и количество удаленных лимфоузлов не менялись с накоплением опыта лапароскопических резекций.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕВЕНЦИОННАЯ РАДИЛОГИЯ

Выводы: Лапароскопические операции при колоректальном раке не уступают традиционным по качеству мезоректумэктомии, лимфодиссекции, частоте осложнений. Целесообразно использовать принципы лапароскопических колоректальных резекций и в открытой хирургии для более быстрого освоения методики. К таковым мы относим прецизионное следование эмбриональным слоям; минимальная кровопотеря для четкой дифференцировки тканей; начало мобилизации всегда с медиальной стороны, от сосуда; no touch техника операции; строгая лимфодиссекция (полное выделение сосуда перед клипированием). Широкое применение эндовидеохирургических методик необходимо и возможно при соблюдении принципов эргономичности, обеспечения свободы перемещения пациента и хирургов в рабочем пространстве, мультивизуализации операционного поля и высокой квалификации всех участников операции.

Опыт применения видеоторакоскопии (ВТС) в торакальной онкологии для диагностики и лечения малых новообразований легкого

Анистратов П., Лазутин Ю., Колесников В., Сергостьянц Г., Пыльцин С., Айрапетова Т.
Место работы: ФГБУ «Ростовский НИИ онкологии» Минздрава РФ. г. Ростов-на-Дону.
Эл.почта: pavelanist@yandex.ru

Цель исследования: Оценить эффективность применения ВТС в клинике торакальной онкологии для диагностики и лечения периферических новообразований легких. Гипердиагностика рака легкого (РЛ) в последние годы вызывает озабоченность по причине появления новых методов скрининга, выявляющих мелкие узловые образования, клиническое значение которых неизвестно. Распространенность РЛ по результатам скрининговых исследований колеблется от 0,4% до 2,7%, в зависимости от численности обследованного населения. Максимальный размер выявленного РЛ колеблется между 14 и 21 мм. Нерешенной проблемой остается большое количество ложноположительных заключений компьютерной томографии (КТ). Даже у пациентов с патологией, которая на основании клиникорентгенологических данных вызывает серьезные подозрения на РЛ, в 10–20% случаев выполняются торакотомии по поводу доброкачественных поражений.

Материалы и методы: В отделении торакальной хирургии Ростовского НИИ онкологии за период с февраля 2011 г. по сентябрь 2014 г. выполнено 266 ВТС вмешательств: по поводу периферических новообразований легких — 85 (32%), новообразований средостения — 151 (56,7%), опухолей грудной стенки — 25 (9,4%), для остановки внутриплеврального кровотечения — 5 (1,9%). ВТС выполнялась под эндобронхиальным наркозом с раздельной вентиляцией легких. Установка троакарных портов производилась в зависимости от локализации новообразований и задач оперативного вмешательства. Продолжительность ВТС операций составила от 20 до 100 мин., длительность постельного режима 8–11 часов.

Результаты: Выполненные операции по поводу периферических новообразований легких рационально разделить на ВТС при солитарных и единичных периферических новообразованиях — 64 (24,1%), и ВТС при диссеминированном поражении паренхимы легких — 21 (7,9%). Возраст больных колебался от 7 до 76 лет, средний составил 49 лет. Нозологические формы, диагностированные в результате выполнения ВТС со 100% гистологической верификацией, были следующими: 1. солитарные и единичные периферические новообразования (n=64): гамартохондрома-27 (42,2%), туберкулома-11 (17,3%), саркоидоз Бека-2 (3,1%), рак легкого-8 (12,5%), метастазы в легкие-9 (14%), киста легкого-3 (4,7%), воспалительная псевдоопухоль-2 (3,1%), фиброзная мезотелиома-2 (3,1%); 2. диссеминированном поражения паренхимы легких (n=21): саркоидоз Бека-8 (38,1%), метастазы в легкие-4 (19%), фиброзирующий альвеолит-2 (9,5%), склерозирующая гемангиома-4 (19%), лимфома Ходжкина-1 (4,9), диссеминированный туберкулез-2 (9,5%). Солитарные и единичные фокусы имели размеры: до 5 мм — 9 (14%), 5–15 мм — 35 (54,7%), более 1,5 см — 20 (31,3%), при диссеминированном поражении отмечались очаги преимущественно до 10 мм. Экстренная конверсия в торакотомию произведена в 4 (6,2%) случаях, плановая для выполнения анатомических резекций при верифицированном РЛ в 8 (12,5%) наблюдениях. Из послеоперационных осложнений у 3 (4,7%) больных отмечалась несостоятельность пневмостаза продолжительностью до 6 суток. Средний койко-день после ВТС равнялся 5. Летальных исходов не было.

Заключение: Необходимо ещё раз подчеркнуть, что низкодозная КТ в группе лиц с высоким риском обладает прекрасной чувствительностью в выявлении РЛ на ранних стадиях и спасает жизни. В то же время высокая чувствительность скрининга сопровождается низкой специфичностью. Качественный отбор лиц с высоким риском заболеть РЛ с учетом генетической предрасположенности и использованием биологических маркеров может минимизировать количество ложных заключений и связанных с этим ненужных дополнительных исследований. Однако реализация данного подхода, требующего серьезного финансирования, дело будущего. Представленные результаты вполне свидетельствуют о том, что в настоящее время ВТС при периферических новообразованиях и диссеминированном поражении паренхимы легких является единственным относительно малоинвазивным методом, позволяющим снизить затраты на раннюю верификацию диагноза.

Возможности использования роботизированного CO2 — лазера Lumenis в клинике опухолей головы и шеи

Новожилов Е. Н., Федотов А. П., Чумаков И. Ф., Хотеев А. Ж., Нефедова О. В.
Место работы: Московская городская онкологическая больница № 62. гл. врач — проф. А. Н. Махсон
Эл.почта: E-Novozhilova@yandex.ru

С развитием анестезиологии и эндоскопической техники, все большее развитие в мире приобретает так называемая (TOR-S — Transoral Surgery), развивающаяся на основе прямой опорной ларингоскопии. Лазерная установка Luminis состоит из трех взаимосвязанных компонентов — видеокамеры, операционного микроскопа и непосред-

стенно CO2-лазера. Сердцем лазерной системы является Digital AcuBlade — сканирующий цифровой микроманипулятор. Эта уникальная установка позволяет регулировать площадь и глубину разреза, делать разрезы сложной формы, в зависимости. Введение жесткого ларингоскопа может быть ограничено при тугоподвижности шеи и нижней челюсти, массивном корне языка. Но использование современных операционных ларингоскопов (Havas, Rudert, Lindholm, Kleinsasser) позволяло нам выполнить ригидную ларингоскопию даже у «сложных» в анатомическом плане паицнетов. В ноябре 2013 г в клинике опухолей головы и шеи МГОБ № 62 запущен в работу роботизированный CO2 — лазер Acupulse (Израиль-США). Система имеет максимальную мощность 40 Вт и относится к последнему поколению хирургических лазеров. Трубка CO2 — лазера возбуждается постоянным током и генерирует лазерный луч (инфракрасного диапозона, невидимый глазом). Используемый нами лазер обладает длиной волны 10.6 мкм (10600 нм) и работает в невидимой части спектра. За счет совокупности физических характеристик система обладает минимальным эффектом карбонизации тканей и может работать в нескольких режимах: CW (Continious-wave, Pulser, Superpulse) в зависимости от поставленных задач. Программы Ultrapulse® or Superpulse® дают возможность очень коротких перерывов в работе лазера (0.1–0.2 сек), что обеспечивает охлаждение тканей, и позволяет избежать обугливание и ожог (минимизировать эффект карбонизации). В настоящее время с использованием лазера Lumenis и системы Digital AcuBlade нами прооперировано 47 больных с новообразованиями гортани:

— Доброкачественные опухоли — 9
— Папилломатоз — 4
— Дисплазия эпителия II–III ст на фоне хр. гиперпластического ларингита — 23
— Лариноцеле –2
— Киста гортани –1
— Солитарная плазмоцитома –1
— Ca in situ — 3
— Остаточные опухоли после ЛТ — 4

Кроме того, при помощи системы Digital AcuBlade у 2 больных были удалены доброкачественные новообразования глотки (кисты грушевидного синуса и боковой стенки ротоглотки). 3 пациента были оперированы по поводу с рубцовых стриктур среднего отдела гортани. 2 больным была выполнена хордэктомия на фоне стеноза гортани (двусторонний паралич гортани после операции на щитовидной железе). при этом достигнуты хорошие функциональные Результаты: Больные деканюлированы. У 4 больных раком гортани 3 ст (T 3N0M0) были удалены небольшие остаточные опухоли после проведения химиолучевого лечения по радикальной программе (ДГТ с СОД 66–68 Гр). Сроки наблюдения за ними составили от 4 до 8 мес. Клинических признаков рецидива не выявлено.

Выводы:

1. Использование операционный CO2- роботизированной системы Lumenis Digital AcuBlade позволяет проводить лечение больных с различными заболеваниями гортани и глотки, существенно снизить сроки нахождения пациентов в стационаре..
2. Использование этой методики дает возможность органосохранного лечения больных с опухолями гортани (в том числе после проведения лучевой терапии). При соблюдении строгих показаний, описанный метод лечения может быть альтернативой открытых операций при новообразованиях гортани.

Исследование результатов радикальных операций при местно-распространенном колоректальном раке, осложненном кишечной непроходимостью

Щаева С.Н., Соловьев В.И.
Место работы: ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия», г. Смоленск.
Эл.почта: shaeva30@mail.ru

Цель исследования: оценить результаты радикальных операций при местно-распространенном колоректальном раке, осложненном обтурационной кишечной непроходимостью.

Материалы и методы: изучены сведения о 339 больных с местно-распространенным раком толстой кишки, осложненным обтурационной кишечной непроходимостью, которые в период с 2001 по 2011 гг. были пролечены на территории Смоленска и Смоленской области и внесены в базу данных областного популяционного ракового регистра. Пациентам были выполнены радикальные хирургические вмешательства по поводу местно-распространенного колоректального рака. Средний возраст больных составил 61 ±1,2 года и колебался от 39 до 86 лет. Из числа всех оперированных женщин было 176 (51,9%), мужчин — 163 (48,3%). Диагноз устанавливался на основании обнаружения морфологически подтвержденной злокачественной опухоли толстой кишки. В качестве критерия исключения было предоперационное или интраоперационное подтверждение отдаленных метастазов. В дооперационном периоде распространение опухоли на соседние органы и ткани было установлено в 21,6% наблюдений. Во время операции врастание злокачественного новообразования в рядом расположенные органы и ткани зафиксировано в 78,4% случаях.

Результаты исследования: были выполнены следующие радикальные хирургические вмешательства: правосторонняя гемиколэктомия — 82 (24,1%); резекция поперечно-ободочной кишки- 16 (4,8%); левосторонняя гемиколэктомия — 84 (24,9%); резекция сигмовидной кишки — 62 (18,2%); передняя резекция — 47 (13,9%); экстирпация прямой кишки — 48 (14,1%). Эти оперативные вмешательства комбинировали с удалением единым блоком вовлеченных в опухолевый процесс органов и тканей. При гистологическом исследовании послеоперационных макропрепаратов истинное прорастание опухоли в соседние органы и ткани подтверждено 63,4% случаев. В остальных наблюдениях 36,6% опухолевое прорастание в рядом расположенные органы и ткани не было подтверждено морфологическими исследованиями, хотя визуально и пальпаторно интраоперационно распространенность опухоли не вызывала сомнений и носило характер перитуморального воспаления в виде выраженного фиброза или склероза тканей вокруг опухоли. Радикальность проведенных операций оценивалась на основании «чистоты» всех границ резекции

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕВЕНЦИОННАЯ РАДИЛОГИЯ

в удаленном препарате. В 31,4% наблюдений (n=106) отмечалось наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах. При гистологическом исследовании наиболее распространенной формой злокачественного новообразования толстой кишки была аденокарцинома у 96,3% пациентов, слизистый рак в 2,9% случаев, карциноидные опухоли 0,8%. Чаще наблюдалась средняя и низкая степень дифференцировки (соответственно в 50,5% и 30,4% у пациентов с кишечной непроходимостью при местно-распространенном КРР). Послеоперационные осложнения отмечены в 5,3% наблюдений и не были вызваны объемом и характером операции. В послеоперационном периоде отмечались нагноение послеоперационной раны — 10 случаях (2,9%), пневмония 1,5% (n= 5) и несостоятельность анастомоза n= 2 (0,9%). Летальность составила 1,1% (n=4) в раннем послеоперационном периоде, чем не отличалась от стандартных по объему операций. Основными причинами летальных исходов явились: тромбоэмболия основного ствола легочной артерии — 2, острая сердечная недостаточность — 1, полиорганная недостаточность у 1 больного.

Заключение: в случае местно-распространенного рака толстой кишки осложненного кишечной непроходимостью показаны комбинированные операции с удалением единым блоком органов и тканей при состоянии пациента, позволяющего выполнить большое по объему хирургическое вмешательство. Летальность после комбинированных оперативных вмешательств достоверно не отличается чем при стандартных операциях.

Трансанальная эндоскопическая хирургия в лечении опухолей прямой кишки

Геворкян Ю.А., Кит О.И., Солдаткина Н.В., Гречкин Ф.Н.
Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России
Эл.почта: rnioi@list.ru

Актуальность: Доброкачественные и злокачественные опухоли являются самыми распространенными заболеваниями прямой кишки. Для их лечения применяется эндоскопическая электроэксцизия через колоноскоп, трансанальное удаление опухолей, а также и их трансабдоминальное удаление. Эти методы имеют как определенные преимущества и показания, так и ограничения и недостатки. Приоритеты современной онкологии в разработке органосохраняющих методов лечения привели к появлению метода трансанальной эндоскопической хирургии, позволяющего малотравматично, но радикально удалять новообразования прямой кишки. Полный визуальный контроль и микрохирургическая техника обеспечивают возможность прецизионного удаления опухолей n-блоком с адекватными латеральными границами, с возможностью иссечения на всю толщину стенки кишки. Указанные преимущества делают метод трансанальной эндоскопической хирургии исключительным при полипах на широком основании, ворсинчатых опухолях и малигнизированных аденомах прямой кишки. Возможность полностенного иссечения опухолей прямой кишки с частью прилегающей мезоректальной клетчатки, позволила использовать метод трансанальной эндоскопической хирургии в органосохраняющем лечении начальных формах рака прямой кишки. Обнадеживающие данные литературы об эффективности трансанальной эндоскопической хирургии способствовали к внедрению методики в практику ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ.

Цель работы: Оценить результаты трансанального эндоскопического удаления опухолей прямой кишки.

Материалы и методы: Методом трансанальной эндоскопической хирургии с 2012 года прооперировано 46 больных по поводу аденом и начальных форм рака прямой кишки. Опухоли располагались на расстоянии от 3 до 13 см от зубчатой линии, их размер был от 1,2 до 5 см, у 85% опухолей было широкое основание. Полностенному удалению подвергались полипы прямой кишки (65%), удаление опухоли вместе с подлежащей мезоректальной клетчаткой осуществлялось при полипах с признаками малигнизации, начальном раке прямой кишки (35%). Трансанальное эндоскопическое удаление опухолей прямой кишки проводили с помощью специального операционного ректоскопа производства фирмы KarlStorz (Германия). Полностенному удалению подвергались полипы прямой кишки (65%). Полностенное удаление опухоли вместе с подлежащей мезоректальной клетчаткой осуществлялось при полипах с признаками малигнизации, начальном раке прямой кишки (35%). Послеоперационное патоморфологическое исследование у 15% больных в аденомах прямой кишки выявило участки аденокарциномы in situ, что подтвердило целесообразность полнослойного удаления стенки прямой кишки. У больных начальными формами рака прямой кишки, гистологически уточнена глубина распространения и степень зрелости опухоли, у 85% больных она соответствовала pT 1G1–2, у 15% — pT2G1–2.

Результаты: Послеоперационные осложнения развились у 3 больных (6,5%). В 2 случаях возникла фебрильная температурная реакция, которая была купирована антибактериальной терапией. В 1 случае наблюдалось кишечное кровотечение, остановленное консервативными мероприятиями. Больные находятся под наблюдением от 3 месяцев до 2 лет. За время наблюдения рецидив опухоли прямой кишки выявлен у 2 больных (4,3%) через 10–14 месяцев после операции. У большинства больных трансанальное эндохирургическое вмешательство на прямой кишке не оказало существенного влияния на функцию прямой кишки.

Заключение: Описанные возможности позволяют рекомендовать данный метод к широкому внедрению в хирургическую практику. На основании полученных результатов можно заключить, что трансанальное эндоскопическое удаление опухолей вполне может стать методом выбора у больных с начальными формами рака прямой кишки.

Метод формирования высокого пищеводного анастомоза из абдоминального доступа

Туркин И.Н. — ведущий научный сотрудник хирургического торакального отделения торако-абдоминального отдела ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Ибраев М.А. — врач-онколог хирургического торакального

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕВЕНЦИОННАЯ РАДИЛОГИЯ

отделения торако-абдоминального отдела ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Выбор оперативного доступа у больных раком желудка с переходом на пищевода до настоящего времени является причиной принципиальных разногласий среди хирургов. Проблема включает следующие ключевые аспекты: целесообразность, возможность и условия выполнения адекватной медиастинальной лимфодиссекции, онкологически безопасный уровень резекции пищевода, метод его пластического замещения и технику формирования высокого внутригрудного соустья. Наиболее адекватно отвечающим этим задачам до недавнего времени считался левосторонний абдомино-торакальный доступ по Ohsawa-Garlock. Он обеспечивает оптимальные параметры операционной раны и позволяет при необходимости формировать пищеводное соустье на уровне дуги аорты. Однако, чресплевральный доступ травматичен, продолжителен по времени и сопровождается высокой частотой осложнений. У части больных раком желудка с переходом на пищевод этот доступ увеличивает риск интра- и послеоперационных осложнений значительно, а у некоторых вообще нежелателен. Прежде всего, у больных старческого возраста, у пациентов с низкими резервами дыхания, у больных с облитерацией плевральной полости. Нами было предпринято пилотное исследование с целью оценки возможности выполнения моноблочной медиастинальной лимфодиссекции и высоты формирования аппаратного пищеводного анастомоза из трансабдоминального доступа.

Целью исследования было улучшение результатов хирургического лечения больных раком желудка с переходом на пищевод.

Материалы и методы: В настоящем проспективном исследовании проанализированы непосредственные результаты хирургического лечения 36 больных раком желудка с переходом на пищевод в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» за период с 1 января 2011 г. по 31 декабря 2013 г. Во всех случаях пищеводный анастомоз был сформирован с помощью циркулярного степлера из трансхиатального доступа. В 10 случаях из 36 использована система трансорального введения блока опоры OrVil в пищевод, в 26 — трансхиатального. Во время операции проводили мониторинг и запись основных жизненных показателей: среднего артериального давления, насыщения кислородом крови, частоты сердечных сокращений, отклонения сегмента ST на электрокардиограмме. В послеоперационном периоде оценивали степень интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале. Уровень анастомоза измеряли эндоскопически и при рентгенконтрастном исследовании.

Результаты: Методология медиастинальной лимфодиссекции и формирования аппаратного пищеводного анастомоза. Мобилизуется наддиафрагмальная клетчатка от перикарда и ножек диафрагмы. Отсекаются поочередно легочные связки от легочной ткани и нижних легочных вен к препарату. Выделяется блок задней медиастинальной клетчатки от непарной вены, аорты и позвоночного столба. Грудной лимфатический проток иссекается на протяжении. Блуждающие нервы пересекаются ниже отхождения легочных ветвей. Реконструктивный этап операции выполнялся с помощью циркулярных аппаратов. Существует два способа формирования механического шва, при которых блок опоры аппарата вводится в пищевод трансхиатально и трансорально. После пересечения пищевода при первом способе на пищеводе предварительно формировался кисетный шов для фиксации блока опоры. При втором пищевод пересекался линейным степлером, а блок опоры вводился трансорально на зонде (система OrVil). После чего формировался анастомоз.

Всем пациентам интраоперационно проводили эндоскопический контроль пищеводного анастомоза.

Всем больным аппаратный пищеводный анастомоз сформирован не ниже уровня нижней легочной вены, у 3 из них (8,3%) под левым главным бронхом.

Средняя продолжительность формирования пищеводного анастомоза при трансхиатальном способе составила в среднем 25,4±3,0, при трансоральном 12,9±2,5 минут ($p<0,001$).

Интраоперационные нарушения гемодинамики на этапе формирования пищеводного анастомоза при помощи степлера, потребовавшие временного прекращения работы хирурга, возникли в 27,8% (n=10) случаев. Такие нарушения происходили только при использовании трансхиатального способа введения блока опоры. Применение системы OrVil™ позволило уменьшить частоту и выраженность гемодинамических нарушений, связанных с тракцией сердца. Ни в одном случае трансорального введения блока опоры хирургу не пришлось прекращать работу в средостении ($p=0,08$).

Несостоятельность пищеводного анастомоза, как одного из самых грозных осложнений после резекции пищевода, диагностирована у 2 больных, что составило 5,6%. В обоих случаях это были точечные дефекты диаметром около 1,0 мм с формированием слепой параанастомотической полости.

У одного пациента с несостоятельностью пищеводного анастомоза послеоперационный период осложнился также панкреонекрозом с формированием парапанкреатического абсцесса и прорывом его через расплавленную брыжейку ободочной кишки в брюшную полость, развитием распространенного перитонита, по поводу которого была выполнена релапаротомия, санация и дренирование брюшной полости. В дальнейшем нарастала полиорганная недостаточность, состояние больного прогрессивно ухудшалось и на 18-е сутки послеоперационного периода наступила смерть.

Летальность в послеоперационном периоде составила 2,8% (1 из 36).

Выводы: Абдомино-медиастинальный доступ позволяет выполнить полноценную моноблочную лимфодиссекцию нижнего средостения, включая лимфоузлы заднего средостения (группа № 112) с резекцией грудного лимфатического протока на протяжении.

Абдомино-медиастинальный доступ позволяет высоко формировать пищеводный анастомоз. Максимально возможный уровень формирования аппаратного пищеводного соустья из абдомино-медиастинального доступа — нижний край левого главного бронха.

Использование системы OrVil™ позволяет сократить время формирования пищеводного анастомоза, частоту и выраженность интраоперационных осложнений, связанных с механической тракцией сердца, и позволяет рекомендовать ее как наиболее оптимальный вариант высокого механического пищеводного шва.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническое обоснование и опыт применения

Новожилова Е. Н., Федотов А. П., Ольшанская О. В., Новожилов М. В., Паскова М. В.
Место работы: (Московская городская онкологическая больница № 62, гл. врач — проф. А. Н. Махсон)
Эл.почта: E-Novozhilova@yandex.ru

С октября 2012 г в Московской городской онкологической больнице появился препарат Тиссукол (Tissucol Kit). Фибриновый клей Тиссукол представляет собой лиофилизат связывающего белка, в том числе фибриноген, фибронектин, фактор XIII, плазминоген и раствор апротинина. Тиссукол воспроизводит завершающие стадии физиологического процесса свертывания крови: под воздействием тромбина, фактора XIII и ионов кальция фибриноген превращается в фибрин. В результате образуется эластичный и прочный фибриновый сгусток, обеспечивающий гемостаз и заживление окружающих тканей. Для предупреждения преждевременного лизиса сгустка в клей добавляют природный ингибитор протеаз апротинин. Тиссукол является высокоэффективным местным гемостатическим средством, которое обладает способностью быстро склеивать ткани и восстанавливать их структуру и функцию.
Применяемая доза Тиссукола зависит от размера поверхности, которую нужно покрыть. Можно руководствоваться правилом, что 1 мл Тиссукола плюс 1 мл раствора Тромбина — объем достаточный для заклеивания поверхности около 10 кв. см.
В нашей практике мы успешно использовали Тиссукол у 20 больных. 14 из них были пациентами отделения опухолей головы и шеи: 12 — после операций на лимфатической системе шеи, 2 — после резекции околоушной слюнной железы. 6 пациентов находились в гинекологическом отделении (после операций Дюкена).
У всех этих больных в послеоперационном периоде отмечалась обильная и длительная лимфорея, которая сохранялась после удаления вакумм-дренажей.
Пациенты были в возрасте от 33 до 47 лет. В гинекологическом отделении все пациентки имели ожирение 2–3 ст. Во всех случаях мы применяли двухкомпонентную систему Тиссукол. На первом этапе, мы смешивали Тиссукол с раствором апротинина, а на втором — Тромбин с раствором кальция хлорида (все компоненты содержатся в специальной упаковке и смешиваются ex tempore). Затем оба шприца с приготовленными растворами мы помещали в систему Дуплоджет и вводили в полость под кожными лоскутами. У 14 пациентов было достаточно лишь одного введения Тиссукола и наложения плотной давящей повязки для купирования лимфореи. У 5 больных было необходимо повторить введение препарата дважды. И лишь одному больному потребовалось 4-х кратное введение Тиссукола.
Для успешного действия препарата необходимы следующие условия:
1. Перед введение Тиссукола необходимо тщательно осушить полость
2. Быстрое и тщательное смешивание компонентов клея
3. Необходимо учитывать время на полимеризацию. После введения Тиссукола нужно в течение 10–15 мин. создать плотное давление на всю поверхность
4. Эффективность действия препарата зависит от температуры (наилучший результат достигается при подогревании растворов до 37 С.
5. Доза зависит от способа нанесения и размера покрываемой поверхности
Помимо больных с лимфореей, мы пробовали использовать Тиссукол для укрепления глоточного шва у пациентов во время ларингэктомии. Успешным было введение Тиссукола в полость при наличии слюнных свищей (после резекции околоушной железы). У обоих пациентов достаточно было однократного введения препарата для купирования данного осложнения. Но наиболее ярко проявил себя Тиссукол именно в случаях с обильной длительной лимфореей после операций на лимфатической системе шеи, после операций Дюкена, подмышечных лимфаденэктомий.
Таким образом, Тиссукол обладает достоинствами, которые допускают его применение в различных областях хирургии:
1) Остановка кровотечения из капиллярных сосудов, вдоль сосудистого шва;
2) Склеивание и уплотнение тканей (укрепление швов при риске их несостоятельности, в сложных анатомических зонах, фиксация протезов и имплантов, предварительное уплотнение пористых метериалов, например, сосудистых протезов.
3) Поддержка заживления ран (при кожной трансплантации в зонах с низкой васкуляризацией, при кожных язвах и тканевых некрозах, в сочетании с коллагеновыми пленками, губчатым веществом кости).
4) В качестве средства для переноса клеточных культур (например, эндотелиальных клеток, кератиноцитов)

Роль концентрации С-реактивного белка плазмы крови в оценке тяжести лечения и эффективности терапии у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта

Кутукова Светлана Игоревна
Место работы: СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»
Эл.почта: dr.s.kutukova@gmail.com

Цель исследования: Определить прогностическую значимость динамики концентрации С-реактивного белка в плазме крови, как маркера прогрессирования плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.
Материалы и методы: С января 2014 по август 2014 года под наблюдением находилось 35 пациентов (20 мужчин и 15 женщин), госпитализированных в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» с диагнозом плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта. Медиана возраста пациентов составила 52,1 года. У 17 пациентов первичный опухолевый очаг локализовался на слизистой оболочке языка, у 2 — на слизистой оболочке десны, у 3 — на слизистой оболочке щек, у 12 — на слизистой оболочке дна полости рта и у 1 — на слизистой оболочке ретро-молярной области. Первичный опухолевый очаг у 11 пациентов расценивался как Т 1, у 6 — Т 2, у 10 — Т 3 и у 8 — Т 4. У 18 пациентов регионарные лимфатические узлы были интактны (N0), у 2 пациентов был поражен только 1 лимфатический узел (N1) и у 15 — в 3 и более лимфатических узла соответственно (N2). Отдаленные ме-

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

тастазы в легкие были зарегистрированы у 1 пациента, сочетанное поражение легких и костей наблюдалось у 1 пациентки.

Все пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа — первичные пациенты, у которых диагноз злокачественного поражения слизистой оболочки полости рта выявлен впервые (18 человек); 2 группа — пациенты с рецидивом заболевания (17 человек). Все 18 пациентов 1 группы получали индукционную полихимиотерапию по схеме PF (2–4 цикла) в рамках 1 этапа комплексного лечения, 17 пациентов 2 группы — лечебную ПХТ по схемам: PF, DCF, TC (3–8 циклов) в рамках терапии рецидива заболевания после радикального курса лечения. Всем пациентам в рамках нашего исследования проводилась оценка уровня С-реактивного белка в сыворотке крови на этапе до начала лекарственного лечения и перед каждым последующим циклом химиотерапии.

Результаты: Оценка уровня С-реактивного белка до начала лечения показала, что у 17 первичных пациентов (1 группа) с I — III стадией заболевания уровень его находился в пределах нормы и не превышал его верхнюю границу 5 мг/л. Пациенты с рецидивом заболевания (18 человек 2 группы) имели повышенную концентрацию СРБ в плазме крови в 4 и более раз превышающую референсные значения.

При изучении динамики уровня СРБ были получены следующие результаты: у 15 пациентов 1 группы, получавших индукционную ПХТ, концентрации СРБ оставалась стабильной на протяжении всего курса лечения и не превышала верхнюю границу нормы; клиническая оценка опухолевого процесса позволяла говорить о регрессе опухолевого очага в среднем до 50%. У 2 пациентов 1 группы с III стадией заболевания после 2 и 3 циклов индукционной ПХТ отмечался рост показателя СРБ в 2 и 10 раз соответственно, что сопровождалось клинической картиной роста опухолевой инфильтрации до 10 и 35% (данным пациентам 2 — хирургический — этап комплексного лечения был проведен сразу после регистрации признаков роста опухоли).

У 3 пациентов с рецидивом заболевания (2 группа) динамика концентрации СРБ имела тенденцию к снижению на 10–40 мг/л, что сопровождалось клинической и рентгенологической картиной уменьшения опухолевых очагов вплоть до частичного ответа. У 4 пациентов со стабильной картиной опухолевых очагов уровень СРБ варьировал незначительно. У 11 пациентов 2 группы отмечалось прогрессирование заболевания (подтвержденное клиническими данными и рентгенологическими исследованиями), а в анализе крови отмечался рост показателя С-реактивного белка в 3–5 раз (до 206,81 мг/л).

Заключение: Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о том, что первоначальная концентрация С-реактивного белка в крови у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, оцениваемая на этапе исходной оценки пациента, может косвенно свидетельствовать о степени агрессивности опухолевого процесса. Оценка динамики уровня СРБ дает возможность оценить эффективность проводимого лечения. Таким образом, уровень С-реактивного белка следует возможно эффективно использовать, как прогностический маркер у больных с данной патологией.

Модель гемолитической стойкости эритроцитов к воздействию ультразвука в эксперименте и клинике

Султанова Г. Г.

Место работы: ИБ НАН Азербайджана AZ 1073Баку Патамдартское шоссе 40

Эл.почта: sultanqul@mail.ru

Ультразвуковая (УЗ) энергия является актуальной для изучения реакции организма на внешние воздействия в силу широкого использования УЗ как метода воздействия так и метода исследования процессов происходящих в организме человека и животных. По современным представлениям, стресс — это процесс, в основе которого лежит приспособительная реакция целостного организма на воздействие сверхсильного раздражителя или его угрозу. Эритроциты в качестве структурно-функциональной системы являются наиболее информативными клетками организма при различных воздействиях на организм. различных патологиях — опухолевых процессах и воспалительных процессов. Нами был разработан кинетический метод ультразвукового гемолиза, являющийся моделью механического разрушения эритроцитов в кровяном русле при различных патологиях — опухолевых процессах и воспалительных процессов. Были рассмотрены интегральные (время гемолиза и скорость гемолиза) и дифференциальные (константа скорости)характеристики механических свойств эритроцитов. Этот метод был разработан как способ гематологических исследований для изучения изменений свойств эритроцитов у онкологических больных. Наиболее значимые результаты получены при заболеваниях непосредственно поражающих кроветворную систему — системы красной крови лимфогранулематоз. С помощью него оценивали изменения состояния эритроцитарной популяции в зависимости от их возраста, поскольку стойкость эритроцитов существенно меняется с возрастом эритроцитарной клетки. Целью исследования являлось на основе экспериментальных и клинических данных о гемолитической стойкости эритроцитов к воздействию ультразвука (I-0,1 -0,6 ВТ/см^2, f — 0,88МГц) изучить динамику особенности функционирования системы эритрона при онкологии а также при действии ФАВ(антиоксиданты, пестициды и полиеновые антибиотики применяемые в народном хозяйстве и медицине) на клетки крови. Экспериментальная часть работы выполнялась на белых крысах. Гемолитическая стойкость эритроцитов определялась в определенные сроки после введения штамма в брюшную полость полость экспериментальных животных. В клинической части работы использовалась кровь больных онкологическими заболеваниями РЖ,РМЖ,РЛ.РК и ЛГМ . При этих патологиях помимо гемолитической стойкости эритроцитов(ГСЭ) определялся еще целый ряд гематологических и биохимических показателей, затем производился анализ функциональных взаимосвязей. Достоверность различий между группами оценивалась с помощью критериев Стьюдента. Основные результаты сводятся к следующему: Динамика гемолитической стойкости эритроцитов, как в эксперименте, так и в клинических условиях, носит фазовый характер и зависит от локализации опухоли , что позволяет рассматривать ее как типовую реакцию системы эритрона на неспецифическое повреждение в организме.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Последействие стресса сопровождается снижением доли низкостойких форм вследствие их разрушения и общим повышением устойчивости эритроцитов к ультразвуковому гемолизу.При этом усиливаются свободнорадикальные процессы, что приводит к повреждению мембран, а это сопровождается лизисом наименее резистентных клеток.. Этим по видимому объясняется выброс в кровяное русло молодых незрелых ретикулоцитов ,вызывающих суммарное увеличение стойкости эритроцитов при заболеваниях непосредственно поражающих кроветворную систему.Таким образом, к типовым механизмам повышения гемолитической стойкости эритроцитов прионкологии можно отнести следующие: разрушение наименее резистентных клеток вследствие усиления перекисного окисления липидов их мембран, выход менее зрелых и неповрежденных форм в кровяное русло и стимуляция эритропоэза с образованием эритроцитов, обладающих аномально высокой резистентностью.

Оценка влияния разных доз и схем введения Доксорубицина в сочетании с мелатонином на модели перевиваемой опухоли Эрлиха у самок мышей SHR

Осипов М.А.[2], Попович И.Г.[1], Панченко А.В.[1], Тындык М.Л.[1], Забежинский М.А.[1], Семиглазова Т.Ю.[1,2], Анисимов В.Н.[1]
Место работы: [1]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава РФ [2]ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава РФ
Эл.почта: ocipovmixail@mail.ru

Цель: оценить на модели перевиваемой опухоли Эрлиха у самок мышей SHR противоопухолевый эффект доксорубицина при его использовании в различных дозах и режимах внутрибрюшинного введения; и изучить эффективность внутрибрюшинного введения мелатонина (М) и его комбинации с доксорубицином (Д).

Материалы и методы: в исследовании включены самки мышей SHR трехмесячного возраста весом 72–76 грамм. Животным была перевита опухоль Эрлиха подкожно в правый бок в количестве 0,2 мл 10% суспензии клеток.

Через 3 суток после перевивки опухоли (ППО) 72 мыши были рандомизированы на 7 групп внутрибрюшинного введения (в/б) препаратов:

1 группа (контроль) — в/б 15 инъекций по 0,2 мл 0,9% NaCl с 0,02 мл этанола (n=11);

2 группа — в/б М 10 мг/кг по 0,2 мл в вечернее время 5 дней в неделю на протяжении 3 недель (n=11);

3 группа — в/б Д 5 мг/кг однократно (n=11);

4 группа — в/б Д 5 мг/кг 1 раз в неделю в течение трех недель (n=10);

5 группа — в/б Д 2 мг/кг ежедневно 5 дней на протяжении одной недели (n=10);

6 группа — в/б Д 5 мг/кг 1 раз в неделю в течение 3 недель и М 10 мг/кг в/б по 0,2 мл в вечернее время 5 дней в неделю на протяжении 3 недель (n=10);

7 группа — в/б Д 2 мг/кг ежедневно 5 дней на протяжении одной недели и М 10 мг/кг по 0,2 мл в вечернее время 5 дней в неделю на протяжении 3 недель (n=10).

Ежедневно осматривали всех животных и отмечали время развития опухолей. Регулярно два раза в неделю животных взвешивали и измеряли у них длину и ширину опухолевых узлов. Эффективность терапии оценивали по торможению роста опухоли (ТРО) в%. Регистрировали сроки гибели животных для оценки выживаемости и расчета медианы продолжительности жизни мышей после перевивки опухоли. Эксперимент был завершен через 31 день ППО, когда большинство животных пали.

Результаты: Во 2-й группе в/б введение М в дозе 10 мг/кг по 0,2 мл в вечернее время 5 раз в неделю на протяжении 3 недель приводило к усилению роста опухоли, однако по сравнению с контролем результаты были статистически не достоверны (p=0,629).

В 3-ей группе Д при его однократном в/б введении в дозе 5 мг/кг тормозил рост опухоли на 15% и 26% только на 28-й и 31-й дни, однако по сравнению с контролем различия статистически не достоверны (p=0,517).

В 4-й группе Д в дозе 5 мг/кг в/б 1 раз в неделю на протяжении 3 недель приводил к некоторому торможению роста опухоли на 14-й, 17-й и 24-й дни после ППО по сравнению с контролем и 3-ей группой однократного введения Д; различия статистически не достоверны (p=0,45 и p=0,49 соответственно).

В 5-й группе при в/б введении Д в дозе 2 мг/кг 5 раз в неделю с 14-го по 24-й дни после ППО отмечено ТРО на 34–40% опухоли по сравнению с контролем и 3-ей группой (p=0,08 и p=0,06 соответственно). Статистически значимые различия торможения роста опухоли (ТРО) были зарегистрированы только на 17-й день (ТРО=39%) по сравнению с контролем (p=0,024) и 22-й день (ТРО=35%) по сравнению с 4-й группой животных, получавших Д в дозе 5 мг/кг один раз в 7 дней на протяжении трех недель (p=0,03).

В 6-й группе у животных, получавших в/б Д 5 мг/кг раз в неделю на протяжении 3 недель в комбинации с М, только на 17-й день после ППО наблюдалось статистически достоверное ТРО на 55% по сравнению с контролем и со 2-й группой (p<0,006 и p<0,005 соответственно); в сравнении с мышами 4-й группы статистически значимых различий в торможении роста опухоли не было (p=0,15).

В 7-й группе с 14 по 24 дни в/б Д 2 мг/кг 5 дней в течение 1 недели в комбинации с М тормозили рост опухоли на 45% по сравнению с контролем, 2-й и 5-й группами, но статистически не достоверно (p>0,8).

Выводы: на модели перевиваемой опухоли Эрлиха у самок мышей SHR наиболее выраженный противоопухолевый эффект оказывает доксорубицин при его «метрономном» введении, а добавление мелатонина к доксорубицину возможно потенцирует действие данного цитостатика.

Взаимосвязь ферментативной активности со скоростью элеминации циклоспорина у детей различных возрастных групп

Кулешова И. С., Стрижевская А. М., Байкова В. Н.
Место работы: ФГБУ «РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА» РАМН, Москва, Россия
Эл.почта: kuleshova_is@inbox.ru

Цель: выявить связь между активностью ферментов печени и скоростью выведения циклоспорина в зависимости от возраста.

Методы: включены данные о детях в возрасте от 2 до 19 лет, получавших циклоспорин в качестве иммуносупрессора после аллогенной трансплантации костного мозга. Всего 42 ребенка. Определение циклоспорина про-

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

водилось на анализаторе TdxFlx (Abbott, США), биохимических показателей — на автоматическом анализаторе Pentra 400 (Horiba, США).
Результаты: пациенты были разделены на группы согласно возрасту и нозологии. В группе до 1 года вошел 1 пациент, с 1 года до 4 лет — 16 пациентов, с 5 до 12 лет — 19 пациентов, с 13 до 19–6 пациентов.
В ходе наблюдения было установлено, что у детей в возрасте от 2 до 5 лет более высокая скорость выведения циклоспорина, вследствие высокой ферментной активности. В раннем посттрансплантационном периоде использовали более высокие концентрации циклоспорина, которые постепенно снижали. Так же клиренс циклоспорина снижается в процессе лечения препаратом. Поэтому дозировка циклоспорина была перерасчитана в пересчете на массу тела и с учетом возраста пациента и составила: детям до 1 года — 8±3 мг/кг.сут, а с 2 лет — 6,2±2,8 мг/кг.сут. Циклоспорин давали два раза в день, сначала вводя внутривенно, а затем уже перорально.
Вывод: при низкой концентрации циклоспорина в крови не оказывается необходимый имуносупрессивный эффект, а даже самое небольшое повышение концентрации циклоспорина в крови оказывает токсический эффект, необходим тщательный контроль за проведением лечения и корректировка дозирования с учетом многих факторов, одним из которых является возраст пациентов.

Уровень гормонов в ткани рака тела матки, ассоциированный с различной вирусной инфекцией

Бандовкина В.А., Моисеенко Т.И., Францияц Е.М., Комарова Е.Ф., Вовкочина М.А.
Место работы: ФГУ «РНИОИ» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия.
Эл.почта: super.gormon@yandex.ru
Цель: Изучить влияние инфекционных агентов на локальный гормональный статус злокачественной опухоли матки.
Материалы и методы: В 41 образце опухоли, полученные при оперативном лечении больных раком эндометрия T1–2N0M0 в 10% гомогенатах методами ИФА с использованием стандартных тест-систем (ХЕМА) определяли уровень эстрона (Е 1), эстрадиола (Е 2), тестостерона (Т), пролактина (Прл) и прогестерона (Р4). Средний возраст больных 53,4±3,2 года, гистологическое строение — эндометриоидная аденокарцинома. В опухолевой ткани с помощью ИФА определяли IgG к вирусу простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирусу (ЦМВ) и к хламидиям. Для определения ЦМВ, ВПГ и хламидийной инфекции в ткани яичников был использован метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Контрольными образцами была аденокарцинома без Ig G к инфекционным агентам.
Результаты: В аденокарциноме эндометрия в 26,8% случаев обнаруживали Ig G к антигенам ВПГ; в 17,1% случаев — Ig G к антигенам ЦМВ+ВПГ+ хламидии; в 12,2% — Ig G к антигенам ЦМВ, и Ig G к антигенам ЦМВ+ ВПГ; 31,7% тканей аденокарциномы не обладали IgG к перечисленным инфекциям. Выявлено, что инфекции в самостоятельном и/или сочетанном вариантах в опухолевой ткани вызывали повышение уровня Е 1 в 1,3–1,7 раз, Е 2 в 1,6–1,9 раз, и Прл в 3 раза, при этом концентрация Т снижалась в 1,4–3,4 раза, по сравнению с аденокарциномами без инфекционных агентов. Концентрация прогестерона в инфицированных опухолях достоверно не отличалась от показателей в неинфицированной, оставаясь пониженной по сравнению с интактной тканью эндометрия.
Заключение: Наличие инфекций, как в самостоятельном, так и в сочетанном вариантах дает опухолевой ткани дополнительный потенциал для изменений, неустойчивости состояния, что может приводить к возникновению лекарственной резистентности, устойчивости к лечению, снижению дифференцировки, то есть повышению злокачественности.

Сравнение частоты обнаружения мРНК ICAM-1 и CT генов в опухолевых очагах миомы матки различных гистологических типов

Калугин А.В.[1], Новиков Д.В.[1], Шахова К.А.[2], Конторщикова Е.Ю.[3], Щербинина А.А.[1], Шаров М.А.[1], Новиков В.В.[1]
Место работы: [1]Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород; [2]Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород; [3]Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, Нижний Новгород
Эл.почта: KAV290485@yandex.ru
Цель: Экспрессия мРНК ICAM-1 (CD54) и мРНК раковотестикулярных (CT) генов была обнаружена во многих доброкачественных и злокачественных опухолях. Однако при миоме матки (ММ) экспрессия мРНК растворимой и мембранной форм ICAM-1 не исследовалась. Целью настоящей работы явилось сравнение частот обнаружения мРНК ICAM-1 и мРНК CT генов (MAGEA (1–6), PAGE1, SSX1,2,4, GAGE1–8, XAGE1, NY-ESO1, MAGEC1) в опухолевых очагах лейомиомы, фибромиомы и ангиолейомиомы.
Материалы и методы: 30 образцов опухолевых очагов исследовали на содержание мРНК тестируемых генов методом ОТ-ПЦР. Результаты регистрировали методом электрофореза в агарозном геле.
Результаты: Матричная РНК мембранной формы ICAM-1 (mICAM-1) была обнаружена в 4 опухолевых очагах фибромиомы и в 2 опухолевых очагах лейомиомы, а мРНК растворимой формы (sICAM-1) — в 1 очаге фибромиомы. Среди 17 опухолевых очагов фибромиомы в 4 очагах была выявлена мРНК mICAM-1–3 из них содержали мРНК одного или нескольких наименований CT генов. В 1 из 3 очагов фибромиомы мРНК mICAM-1 выявлялась одновременно с мРНК трёх наименований CT генов — MAGEA (1–6), GAGE1–8, SSX1,2,4, в 1 очаге мРНК mICAM-1 выявлялась одновременно с MAGEA (1–6) и XAGE1, а в 1 очаге одновременно были выявлены мРНК mICAM-1 и MAGEA (1–6). Необходимо отметить, что в единственном очаге фибромиомы одновременно были выявлены мРНК обеих форм ICAM-1 и мРНК CT генов MAGEA (1–6), GAGE1–8, SSX1,2,4. В 11 из 13 очагов фибромиомы, не содержащих мРНК ICAM-1, были обнаружены индивидуальные мРНК CT генов и различные их сочетания. В 8 очагах фибромиомы была обнаружена мРНК MAGEA (1–6), в 2 очагах были обнаружены мРНК MAGEA (1–6) и SSX1,2,4, а в 1 очаге — MAGEA (1–6) и XAGE1. Среди 11 исследованных оча-

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

гов лейомиомы 2 очага одновременно содержали мРНК mICAM-1 и мРНК СТ генов MAGEA (1–6), XAGE1 и SSX1,2,4. В 8 из 9 очагов лейомиомы, не содержащих мРНК ICAM-1, были обнаружены индивидуальные мРНК СТ генов и различные их сочетания. В 5 очагах лейомиомы детектировалась мРНК MAGEA (1–6), в 2 очагах — мРНК XAGE1, а в 1 очаге — сочетание мРНК MAGEA (1–6) и XAGE1. В 1 очаге ангиолейомиомы была обнаружена только мРНК MAGEA (1–6), а во втором — мРНК MAGEA (1–6) и XAGE1. Матричные РНК MAGEC1, NY-ESO1 и PAGE1 обнаружены не были. Суммарная частота обнаружения мРНК СТ генов составила 87% (26 из 30 образцов).

Заключение: Таким образом, в опухолевых очагах миомы матки мРНК sICAM-1 и mICAM-1 выявляются значительно реже, чем мРНК СТ генов. Показана тенденция к увеличению частоты встречаемости мРНК mICAM-1 в образцах опухолевых очагов фибромиомы по сравнению с ангиолейомиомой и лейомиомой.

Работа выполнена в рамках базовой части государственного задания № 2014/134 Минобрнауки России (проект 2575).

Ассоциация онкогенных вирусов папилломы человека с хроническими и воспалительными заболеваниями миндалин

Дворянинова О.Ю., Уразова Л. Н.
Место работы: ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск, Россия
Эл.почта: tomsk1980@mail.ru

Актуальность: Карцинома миндалин является наиболее часто встречаемой патологией среди злокачественных новообразований ротоглотки. 50–85% случаев карциномы миндалин ассоциированы с наличием в опухолевой ткани вируса папилломы человека (ВПЧ) из них 80–93% больных являются носителями высокоонкогенных 16 и 18 типов ВПЧ. У здоровых или лиц с функционально интактными миндалинами ВПЧ отсутствует/не определяется. Эти данные могут свидетельствовать о значительном вкладе вирусной составляющей в патогенез опухолей миндалин. В литературе остается практически не освещенным вопрос об уровне инфицированности миндалин у больных с воспалительными (рецидивирующая форма ангина) и хроническими (декомпенсированный тонзиллит, папилломатоз) заболеваниями, которые, в свою очередь, могут выступать факторами риска в развитии рака ротоглотки (ADA, 2010; IARC, 2012).

Цель: определение частоты и спектра инфицирования ВПЧ у больных с хроническими (декомпенсированный тонзиллит и папилломатоз) и воспалительными (рецидивирующая форма ангины) заболеваниями миндалин.

Материалы и методы: Изучена частота встречаемости онкогенных ВПЧ 6, 11, 31, 33, 16, 18 типов в патологически измененной ткани миндалин больных с рецидивирующей формой ангины (n=5), декомпенсированной формой тонзиллита (n=32) и папилломатозом миндалин (n=7), проходивших лечение в ЛОР-отделении городской больнице № 3 г. Томска. Контрольная группа представлена 56 лицами без морфологических изменений ткани миндалин.

Результаты: ДНК ВПЧ была выявлена в патологически измененной ткани миндалин 72% пациентов, страдающих папилломатозом, у 20% больных ангиной и у 5% лиц контрольной группы. Ни у одного из 32 больных с декомпенсированным тонзиллитом мы не обнаружили присутствие в ткани миндалин ВПЧ, тогда как, согласно литературным данным, при остром течении декомпенсированного тонзиллита в области миндалин часто наблюдается появление папиллом. Однако, речь в данном случае, возможно, идет не об истинных папилломах, этиологическим фактором которых является ВПЧ, а о разрастаниях рубцовой/фиброзной ткани, образующейся на месте воспаления. У одного пациента с рецидивирующей формой ангины была выявлена микст-инфекция из ВПЧ 6, 11 и 18 типов, тогда как у больных папилломатозом микст инфекция выявлена в трех случаях: у 2 больных в ткани папилломы миндалины обнаружены ВПЧ 6 и 11 и у одного — ВПЧ 16 и 18. В контрольной группе во всех случаях выявлена микст-инфекция: в двух — ВПЧ 6 и 11 и в одном — ВПЧ 31 и 33. Статистически значимые различия в частоте инфицированности ВПЧ выявлены в группе больных папилломатозом в сравнении с контрольной группой (p=0,03).

Заключение: Можно полагать, что ВПЧ 6, 11 и 16, 18, обнаруженные в ткани больных папилломатозом миндалин, вносят существенный вклад в этиопатогенез данной патологии, тогда как 31 и 33 типы вируса, выявленные только в контрольной группе, скорее, могут быть транзиторными. Необходимы дальнейшие исследования большего количества пациентов.

Литий как фактор сопряжения нарушений минерального и углеводного гомеостаза при злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей

Ерлыкина Е.И., Обухова Л.М., Алясова А.В., Горшкова Т.Н., Французова В.П.
Место работы: ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия
Эл.почта: ObuhovaLM@yandex.ru

Влияние процессов метаболизма углеводов и минерального обмена на малигнизацию клеток было наглядно показано в ряде работ (Aiba, 1999; Khuri 2000). Целью данного исследования стал анализ молекулярных механизмов взаимосвязи углеводного и минерального гомеостаза с процессами канцерогенеза.

Материалы и методы: Изучена плазма крови 73 больных злокачественными новообразованиями эпителиальных тканей, ранее не подвергавшихся противоопухолевому лечению, и плазма крови 31 практически здоровых лиц. Определение концентрации глюкозы, гликилированного гемоглобина, макроэлементов (Na, K, P, Ca, Cl, Mg) проводили на анализаторе \«КонеЛаб 20/20i\» (Финляндия). Содержание С-пептида, иммунореактивного инсулина оценивали методом иммунохемилюминисценции на анализаторе \«Liaison\» (Италия). Биохимические параметры плазмы крови оценивали на анализаторах \«КонеЛаб 20/20i\» (Финляндия) и \«Liaison\» (Италия). Анализ уровня микроэлементов осуществляли методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

плазмой на спектрометре iCAP6300Duo (Thermo Scientific, США). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ BIOSTAT.

Результаты и Выводы:

При злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей выявлено некоторое повышение толерантности к глюкозе. Рост содержания суммарного иммунореактивного инсулина при отсутствии значимых различий по С-пептиду может быть связан с повреждением механизма трансдукции инсулинового сигнала, а также нарушением его метаболизма. Концентрация глюкозы крови в исследуемой группе пациентов находилась на верхней границе нормы или превышала ее, что обусловило статистически достоверную взаимосвязь (r=0,513) опухолевого процесса с уровнем этого углевода. Выявленные значимые корреляции наличия канцерогенеза с содержанием гликилированного гемоглобина (r=0,425) и иммунореактивного инсулина (r=0,563) также свидетельствуют о связи нарушений углеводного обмена с малигнизацией клеток.

При канцерогенезе в плазме крови обнаружено значимое снижение уровня Na, увеличение содержания K и P по сравнению с показателями практически здоровых людей. Анализ уровня микроэлементов в плазме крови показал снижение концентрации Cu, Fe, Li (в 3–7 раз), рост содержания Sr. Особый интерес представляют выявленные изменения концентрации Li. Литий оказывает множественные эффекты на жизнедеятельность клеток, влияя на ряд элементов систем мессенджеров: G-белки, протеинкиназы, аденилатциклазы, инозитолтрифосфат, 3β киназу гликогенсинтазы. (Williams, Harwood, 2000; Karlovic, Buljan, 2008). Поскольку малигнизированные клетки более чувствительны к TRAIL-индуцированному апоптозу (Wu, Lippman, 2011) и под действием солей лития наблюдается активация каскада каспаз данного сигнального пути (Lan et al, 2013), обнаруженное в нашем исследовании снижение концентрации лития в плазме крови в несколько раз уже на начальных стадиях злокачественных новообразований, может являться одним из патогенетических механизмов канцерогенеза. С другой стороны, именно литий может оказаться тем сопрягающим элементом между процессами канцерогенеза и выявленным нарушением углеводного обмена, о чем свидетельствует способность этого металла ингибировать высвобождение инсулина при повышении концентрации глюкозы (Fontela et al,1987).

Таким образом, нарушение минерального гомеостаза является значимым звеном в дезинтеграции метаболических процессов при канцерогенезе.

Показатели TfR/log Ferr и D-HGB в оценке анемического синдрома онкологических больных

Зубрихин Г. Н., Блиндарь В. Н., Матвеева И. И.
Место работы: ФГБУ РОНЦ им.Блохина
Эл.почта: zubrlab@list.ru

Задача исследования: Оценка показателей sTfR/logFerr и D-HGB в дифференциальной диагностике железодефицитного состояния онкологических больных с анемическим синдромом (АС).

Материалы и методы: Обследовано 78 онкологических больных с АС с предполагаемым дефицитом железа. Клинический анализ крови проведен на гематологическом анализаторе Sysmex XE-2100. Содержание ферритина (Ferr) и растворимых рецепторов трансферрина (*s*TfR) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). В анализаторах Sysmex-2100 появился новый интересный параметр — дельта-гемоглобин (D-HGB) — разность между содержанием HGB в ретикулоцитах (RET-HE) и содержанием HGB в эритроцитах (MCH). D-HGB характеризует гемопоэз последних 7 дней, тогда как показатель MCH — последних 12 недель.Определение D-HGB проводилось на основании результата клинического анализа крови.

Результаты: Для более точного заключения о железодефицитном состоянии организма предложено определение отношения уровня sTfR к логарифму содержания Ferr, поскольку в этом индексе объединяются два наиболее информативных показателя железодефицитного состояния. Считается, что индекс более 3,0 указывает на абсолютный дефицит Ferr, в то время как при анемии хронических заболеваний (АХЗ) он обычно менее 1,0. Исследование показало, что при истинном дефиците железа в организме –железодефицитной анемии (Ferr< 22нг/мл, sTfR > 2,5 мкг/мл- 44 больных) показатель sTfR/logFerr был высоким (более 4,0), тогда как в остальных наблюдениях (33 больных) с высоким содержанием Ferr (23–200 нг/мл) и низким уровнем sTfR (менее 2,5 мкг/мл) показатель не превышал 2,5 (медиана 0,55), что было дополнительным подтверждением наличия АХЗ у данной группы больных с АС. Лишь в одном случае при содержании Ferr 40 нг/мл и sTfR 7,8 мкг/мл он был равен 4,67. Определение D-HGB выявило тенденцию к увеличению частоты отрицательных значений (10 из 17–60%) при истинном дефиците железа (медиана — 2,8), тогда как при АХЗ этот показатель чаще имел положительные значения (18 из 20–90%): при содержании Ferr более 100 нг/мл медиана была равна 4,05.

Заключение: Индекс sTfR/logFerr и D-HGB являются существенными дополнительными показателями железодефицитного состояния больных с АС, что помогает правильно оценить состояние костномозгового кроветворения и облегчает дифферециацию разных видов анемий.

Анализ показателей периферической крови и основных метаболитов феррокинетики (растворимого рецептора трансферрина, ферритина, гепсидина-прогормона, гепсидина-25) у онкологических больных с анемическим синдромом

Блиндар В. Н., Зубрихина Г. Н., Матвеева И. И.
Место работы: ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН
Эл.почта: bld51@list.ru

Задача исследования: Дифференциальная диагностика анемического синдрома (АС) у больных злокачественными новообразованиями (БЗН).

Материалы и методы: Обследовано 92 больных с АС. Муж.—22, жен.—70, возраст от 18 до 85 (55,0±1,7) лет. В качестве контрольной группы выбраны 49 здоровых лиц (сотрудники, доноры). Клинический анализ крови проведен на гематологическом анализаторе Sysmex XE-2100–1 (Япония). Содержание ферритина (ФР — нг/мл),

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

растворимых рецепторов трансферрина (рРТФ — мкг/мл), уровень эндогенного эритропоэтина (ЕРО— мЕ/мл), гепсидина — прогормона (ГПГ — нг/мл) и гепсидина—25 (Г25—нг/мл) методом ИФА.

Результаты: В зависимости от показателей красной крови, все БЗН были разделены на 4 группы. 1-я (n=26) —с нормоцитарными нормохромными характеристиками эритроцитов и ретикулоцитов, 2-я (n=10) —нормоцитарными гипохромными, 3-я (n=24) —макроцитарными гиперхромными и 4-я (n=32) —микроцитарными гипохромными

АС 1-й, 2-й и 3-й групп в большей степени свидетельствовал об анемии хронических заболеваний (АХЗ), который сочетался с высоким содержанием ФР, ГПГ, Г25, низким уровнем рРТФ и неадекватной продукцией ЭРО степени АС у большинства БЗН. Анализ АС 3-й группы (макроцитоз гиперхромия) не исключал дефицита витаминов В—12 или фолиевой кислоты. На основании показателей ФР и рРТФ, из 4-й группы (микроцитоз гипохромия) были выделены 8 БЗН с истинной железодефицитной анемией (ЖДА), 9 БЗН —с АХЗ с железодефицитным эритропоэзом (АХЗЖДЭ), 15 БЗН — с АХЗ и функциональным дефицитом железа (АХЗФЖ). ЖДА характеризовалась высоким уровнем рРТФ (4,3±0,7), превышающем норму (1,4±0,2) в 3 раза, низкой концентрацией ФР (22,1±7,0), ГПГ (28,6±14,0) и Г25 (1,1±0,3). АХЗЖДЭ -рРТФ (3,3±0,9), уровень ФР был высоким со значительным колебанием (786,1±346,2), Ме =211,1, а ГПГ = (65,5±18,3) и Г25 = (0,9±18,3) низким. АХЗФЖ — рРТФ (1,7±0,4) в пределах нормы, ФР (725,8±202,2) Ме =162,3, ГПГ = (220,1±86,7), Ме=100 и Г25 = (20,7±1,9) были значительно выше нормы.

Выводы: Показатели ГПГ и Г25 могут быть использованы, наряду с определением ФР, рРТР и ЭРО, в качестве дифференциально-диагностических критериев ЖДА, железодефицитного эритропоэза и функционального дефицита железа у онкологических больных.

Количественный и иммунологический анализ экспрессии опухоль-ассоциированных белков в сыворотке крови у больных раком молочной железы, раком яичника и раком желудочно-кишечного тракта. Возможности использования для диагностики и оценки распространенности

Боброва Т.С., Чуев Ю.В., Жорданиа К.И.
Место работы: ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» РАМН, Москва, Россия
Эл.почта: Omegov4763@mail.ru

Цель: Исследование особенностей экспрессии опухоль-ассоциированных белков (ОАС) в сыворотке крови у больных раком молочной железы (РМЖ), раком яичника (РЯ), у больных раком желудочно-кишечного тракта (РЖКТр) и возможности использования полученных результатов для диагностики и оценки распространенности опухолевого процесса.

Материалы и методы: Исследование проводилось с использованием метода иммуноблоттинга и количественного варианта твердофазного иммуноферментного метода (ELISA), сывороток крови онкологических больных (больных РМЖ, РЯ. РЖКТр и с другой локализацией опухоли), и тканей лимфатических узлов больных РЯ.

Результаты: С помощью иммунологических методов было проведено исследование особенностей экспрессии ОАС белков в сыворотке крови у больных РМЖ, РЯ, у больных РЖКТр и у больных с другой локализацией опухоли с использованием иммунных сывороток (АС) и моноклональных антител (МКА).

В сыворотках крови 82 больных РМЖ, РЯ, и с другой локализацией опухоли методом иммуноблоттинга с помощью МКА 1 (получены к мембранным белкам клеточной линии НЕр-2, рак гортани), АС 4 (получена к пулу белков двух аденокарцином яичника), МКА 3 (получены к аффинно-очищенным белкам условно нормальной слизистой оболочки желудка человека, прилежащей к опухоли) обнаружена позитивная реактивность в ~100, 77 и 96%, соответственно. Различия в экспрессии ОАС белков в сыворотках крови онкологических больных по сравнению со здоровыми донорами статистически достоверны (p=0,0001, p=0,015, p=0,01, соответственно).

В сыворотках крови больных РМЖ методом иммуноблоттинга с помощью АС 3 (получена к мембранным белкам клеточной линии Е 16b, РМЖ) обнаружена позитивная реактивность в 96% случаев, в основном у больных РМЖ III–IV стадии

Позитивная реактивность по ОАС белкам в сыворотках крови количественным вариантом твердофазного иммуноферментного метода ELISA с помощью АС 40–46 (получена к полосе белка с Mr 40–46 kDa клеток НЕр-2) была выявлена у онкологических больных в целом в 80%, у больных РЯ I–II стадии в 78%, у больных III–IV стадии РЯ в 85%, у больных РМЖ в ~100%, у больных РЖКТр в 89%, у больных лимфопролиферативными заболеваниями в 60% случаев по сравнению со здоровыми донорами (14%)

С помощью АС3, АС4, МКА 1 методом иммуноблоттинга и АС 40–46 количественным вариантом твердофазного иммуноферментного метода ELISA может быть определена распространенность опухолевого процесса (I–II и III–IV стадии, соответственно) у больных РЯ на основе позитивности иммунных АС 3, АС 40–46 и МКА 1 с сыворотками крови больных РЯ и по позитивной реактивности АС 4 с белками тканей лимфатических узлов больных РЯ — выявление более чем 3 белков методом иммуноблоттинга при распространенном процессе у больных РЯ.

Заключение: Исследователями были разработаны мультиплексные тест-системы в формате биочипа для одновременного определения 12 опухолевых маркеров: СА 125, СА 15–3, СА 19–9, СА 242, РЭА, АФП, ПСАсв, и др [Sun Z et al., 2004]. При сравнении частоты выявления ОАС белков, в предложенных нами тест-системах, с свыше описанными тест-системами обнаружено, что предложенная нами тест-система (количественный вариант твердофазного иммуноферментного метода –ELISA) по выявлению позитивной реактивности с ОАС белками у онкологических больных — находится на уровне мировых стандартов.

Диагностическая чувствительность за рубежом — 68,2%, специфичность выявления — 97,1%. Диагностическая чувствительность у нас — 80%, специфичность — 86%. Частота выявления опухолей кишечника и желудка за рубежом –38,75, 57,95, РЯ (81.3%) — соответственно, у нас частота выявления опухолей ЖКТр ~89%, РЯ –78%-I–II стадии; III–IV — 85%. РМЖ -в ~100% случаев.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение ОАС белков количественным вариантом твердофазного иммуноферментного метода ELISA в сыворотках крови онкологических больных может быть использовано в пред клинических условиях для диагностики у онкологических больных в целом, и/или у больных опухолями ЖКТр, и/или у больных РЯ (с оценкой распространенности опухолевого процесса), и/или у больных РМЖ, и/или для мониторинга у онкологических больных, и/или для скрининга в группах риска.

Для оценки распространенности опухолевого процесса у больных РЯ могут быть использованы иммунные сыворотки АС 3, АС 40–46, МКА 1 — для выявления позитивной реактивности в сыворотках крови больных РЯ и АС 4 — для выявления позитивной реактивности с более чем тремя белками (при распространенном опухолевом процессе) методом иммуноблоттинга в тканях лимфатических узлов.

Влияние синтетических и природных антиоксидантов на возникновение и развитие злокачественных новообразований

Ерохин Валерий, Кременцова Анна
Место работы: Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, 119991, Москва, ул. Косыгина, 4
E-mail: valery@sky.chph.ras.ru

Цель: Проблема профилактики онкологических заболеваний, поиска препаратов, которые могли бы затормозить или полностью предотвратить развитие злокачественных новообразований в настоящее время встает очень остро. В качестве возможного профилактического препарата нами был выбран антиоксидант из класса экранированных фенолов — (4-гидрокси-3,5-дитретбутилфенил) пропионовая кислота (фенозан), синтезированный в Институте биохимической физики РАН, и эфирное масло чабера садового (Satureja hortensis L.). Многие продукты растительного происхождения, травы, пряности и их экстракты обладают широкой антиоксидантной активностью, они применяются в низких дозах, мало токсичны.

Направление наших исследований хорошо согласуется с развиваемым в настоящее время подходом к профилактике раковых заболеваний с помощью эффективных малотоксичных веществ, к которым можно отнести и аниоксиданты.

В данной работе изучалось влияние фенозана и эфирного масла чабера садового (Satureja hortensis L.) в малых и сверхмалых дозах на продолжительность жизни и развитие спонтанного лейкоза у мышей линии АКР. Известно, что многие препараты в малых и сверхмалых дозах обладают активностью, сравнимой с активностью в терапевтических дозах, но при этом, естественно, обладают существенно меньшей токсичностью.

Материалы и методы: В работе использованы мыши линии AKR в возрасте 3–4 мес. Модель лейкоза линии AKR интересна тем, что у этих мышей в возрасте 6–11 месяцев в 65–95% возникает спонтанный лейкоз. Следует отметить, что именно спонтанные лейкозы мышей по происхождению и клиническим проявлениям, по сходству морфологических особенностей наиболее близки лейкозам человека. Ранее нами было проведено подробное кинетическое исследование развития различных форм лейкоза мышей AKR. Были получены кинетические кривые изменения гематологических показателей (общего количества лейкоцитов в 1 мкл крови, количества форменных элементов крови, за счет которых увеличивается количество лейкоцитов, числа недифференцированных (лейкозных) клеток), а также получены спектры ЯМР лимфоцитов, которые позволяют различить клетки, находящиеся на разных стадиях дифференцировки. Фенозан вводили в дозах моль/кг и моль/кг живого веса четыре раза подряд с интервалом в одни сутки, в физиологическом растворе объемом 0.2 мл /мышь. В опытах с чабером мыши первой группы получали питьевую воду, в которую добавляли эфирное масло чабера, содержание которого составляло 0.15 мг в 1 л. Мыши второй опытной группы получали корм, в который добавляли эфирное масло (1 г корма содержал около 2,5 мкг эфирного масла чабера). Животные принимали препарат в течение всей жизни, начиная с 3–4 месяцев. Развитие лейкоза оценивали по продолжительности жизни заболевших животных и частоте возникновения лейкоза в контрольных группах и группах, которым вводили изучаемые препараты. По данным о продолжительности жизни строились кривые выживаемости, по которым определялась средняя и максимальная продолжительность жизни.

Результаты: При введении животным фенозана в дозе моль/кг наблюдалось достоверное увеличение средней продолжительности жизни на 37 суток, а при однократном введении такой же дозы — на 25 суток. Фенозан и в существенно меньшей дозе моль/кг при четырехкратном введении оказал достоверное противолейкозное действие. Фенозан при данном режиме введения не только увеличил среднюю ПЖ более чем на 40 сут и снизил процент возникновения лейкоза, но и увеличил максимальную ПЖ на 61 сут. Кривые выживаемости мышей, которым вводили физиологический раствор, достоверно не отличались от контрольных кривых (интактные животные) по критерию Колмолгорова–Смирнова. В опытах, где наблюдалась аномально низкая продолжительность жизни (275 суток вместо обычных 350 суток), фенозан в этой сверхмалой дозе в полтора раза увеличил максимальную продолжительность жизни. Эфирное масло при обоих методах введения оказывало заметное противолейкозное действие; отмечена разница в сроках начала гибели животных: в контрольной группе она начиналась после 120 дня жизни, в опытных — после 200–250 дня, а стартовый уровень смертности в контрольной группе был выше, чем в группах, получавших эфирное масло чабера. Постоянное употребление эфирного масла чабера существенно увеличивало латентный период в развитии лейкозного процесса, средняя продолжительность жизни мышей по сравнению с контролем увеличилась на 47 сут (20%) при употреблении эфирного масла чабера с питьевой водой и на 52 сут (35%) — с едой.

Заключение: Употребление изученных антиоксидантов оказывало профилактическое действие, отодвигая сроки возникновения лейкозов и массовой гибели животных. Можно ожидать, что они окажутся перспективными для защиты людей от канцерогенных факторов окружающей среды.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выбор оптимального референсного гена для нормализации количественных данных ПЦР в образцах опухолевой ткани молочной железы человека

Гутковская Е. А., Бабенко А. С., Смирнов С. Ю., Смолякова Р. М.
Место работы: РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь
Эл.почта: a.babenko@omr.med.by

Выбор адекватных схем лечения злокачественных новообразований молочной железы, является одним из наиболее актуальных вопросов современной молекулярной диагностики. Важнейшим показателем актуальности проблемы и неудовлетворенности результатами лечения пациенток, страдающих раком молочной железы (РМЖ) является сохраняющаяся высокая смертность, несмотря на широкое распространение исследования статуса рецепторов эстрогенов и прогестерона, а также HER-2/neu. Выявлено, что у 40–50% радикально пролеченных пациенток локальные рецидивы и метастазы опухоли развиваются уже на 1- и 2-м годах наблюдения. В связи с этим, всё большее количество экспериментальных работ направленных на поиск путей решения этих проблем сталкивается с необходимостью оценки уровня экспрессии генов методом ПЦР в режиме реального времени. Несмотря на сравнительно высокую точность, простоту и скорость выполнения анализа, количественные данные могут быть учтены только в случае использования адекватного референсного гена и стратегии нормализации. Целью настоящей работы является выбор оптимального референсного гена из числа малых некодирующих белок РНК.

Материалы и методы: Материалом исследования послужили 50 биоптатов опухоли пациенток, страдающих РМЖ IIA-B стадии. Все пациенты дали информированное письменное согласие на участие в настоящем исследовании. Ни один из пациентов не получал лучевую терапию или химиотерапию до операции. Все образцы хранили не более 6 месяцев в низкотемпературном морозильном шкафу при –70oC. Для анализа использовали 20–30 мг опухолевой ткани. Общую фракцию РНК выделяли с помощью набора реагентов «RNAqueous- 4PCR kit» (Амбион, США), согласно протоколу производителя. Концентрацию и степень очистки общей фракции РНК оценивали с помощью спектрофотометра Cary 50 (Varian, США). Целостность РНК оценивали с помощью агарозного гель-электрофореза. Обратную транскрипцию проводили с использованием набора реагентов High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США) согласно протоколу производителя. На одну реакцию использовали 1 мкг общей фракции РНК. Все наборы специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов для ПЦР в режиме реального времени сконструированы с использованием бесплатных онлайн приложений (primer 3.0, mfold, rnafold) и базы данных NCBI Gene. ПЦР в режиме реального времени проводили с помощью амплификатора iQ5 (Bio-Rad, США) и набора реагентов Maxima Hot Start Taq DNA Polymerase (Fermentas, Литва). Для получения значений Cp использовали метод максимума второй производной кривых флуоресценции образцов. Все полученные значения анализировали с помощью программ geNorm, BestKeeper и NormFinder.

Результаты: Анализ показал, что по данным программы BestKeeper наиболее стабильным оказался RNU12 (ст. откл. ±0,67). Далее в порядке убывания стабильности RN7SL1 (ст. откл. ±1,08), SCARNA5 (ст. откл. ±1,19), RNU1 (ст. откл. ±1,34), RNU6 (ст. откл. ±1,83), RNA5–8S5 (ст. откл. ±2,32). По данным программы NormFinder — RNU12 (ст. откл. ±0,74), RN7SL1 (ст. откл. ±1,07), SCARNA5 (ст. откл. ±1,46), RNU1 (ст. откл. ±1,51), RNU6 (ст. откл. ±2,4), RNA5–8S5 (ст. откл. ±2,82). По данным geNorm — RNU12/RN7SL1 (ст. откл. ±1,37), SCARNA5 (ст. откл. ±1,44), RNU1 (ст. откл. ±1,55), RNU6 (ст. откл. ±2,1), RNA5–8S5 (ст. откл. ±2,45).

Заключение: Согласно требованиям MIQE, стандартное отклонение референсного гена, используемого для нормализации количественных данных ПЦР в режиме реального времени не должно превышать 1. Таким образом, по результатам обработки полученных нами данных с помощью специализированного программного обеспечения (geNorm, BestKeeper и NormFinder) оптимальным референсным геном для данных условий проведения эксперимента является RNU12.

Увеличение уровня стресс-индуцированных молекул MICA и цитокинов в сыворотке крови больных раком желудка и толстой кишки

Абакушина Е. В.[1], Абакушин Д. Н.[2], Неприна Г. С.[1], Пасова И. А.[1], Клинкова А. В.[3], Коваленко Е. И.[3]
Место работы: [1]ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздрава России, г. Обнинск, Калужская обл.; [2]ООО «Клиника № 1», г. Обнинск, Калужская обл.; [3]ФГБУН Институт биоорганической химии им. акад. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, г. Москва
Эл.почта: abakushina@mail.ru

Стресс-индуцированные молекулы MICA являются ранними маркерами для противоопухолевого иммунного ответа. Злокачественные клетки способны сбрасывать эти молекулы со своей поверхности, что помогает им уйти от иммунного надзора. Растворимые формы молекул MICA (sMICA) могут быть обнаружены в сыворотке крови онкологических больных на ранних стадиях заболевания. Наличие MICA-положительных опухолевых клеток в организме больного должно приводить к активации NKG2D-положительных цитотоксических лимфоцитов и увеличению ими продукции гамма-интерферона (IFNγ), цитокина, вырабатываемого многими активированными лимфоцитами, и фактора некроза опухоли (TNFα).

Целью данного исследования была сравнительная характеристика уровня циркулирующих стресс-индуцированных молекул MICA, цитокинов IFNγ и TNFα, а также содержания NK-клеток и экспрессии на них активирующих рецепторов NKG2D в крови больных раком желудка и кишечника.

Для взятия биологического материала использовали периферическую кровь взрослых онкологических больных. В работе оценен уровень цитокинов и молекул MICA у 57 первичных больных с гистологически подтвержденным диагнозом: рак желудка — 19 больных, рак толстой кишки — 38 человек. Контрольную группу составляли 60 здоровых добровольцев. Содержание белка sMICA в сыворот-

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ках крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора антител (R&D Systems, США). Содержание цитокинов IFN и TNF определяли с помощью ИФА с использованием набора реагентов «альфа–ФНО-ИФА-БЕСТ» и «гамма-ИФН-ИФА-БЕСТ» (Вектор Бест, РФ). Периферические мононуклеары (ПМН) выделяли из гепаринизированной венозной крови пациентов и здоровых добровольцев по стандартной методике на градиенте плотности фиколла 1.077. Для фенотипирования ПМН использовали флуоресцентномеченые антитела к CD3, CD16, CD56 (Beckman Coulter, Франция). Оценку поверхностной экспрессии NKG2D в популяции ПМН проводили с использованием антител CD314 (eBioscience, США). Цитометрические измерения проводили на проточном цитофлуориметре FACScan (Becton Dickinson, США). Показано, что при раке желудка и раке толстой кишки средний уровень циркулирующего MICA значительно повышен. Достоверные отличия количества sMICA от контрольной группы были выявлены при раке желудка ($P<0.001$, среднее 204 пг/мл) и раке толстого кишечника ($P<0.001$, среднее 238 пг/мл), что почти в 6 раз превышает контрольные значения. Однако данное явление не приводит к снижению поверхностной экспрессии рецептора NKG2D на NK-клетках, наоборот отмечено двукратное увеличение численности популяции NK-клеток у онкологических больных и повышение экспрессии NKG2D на лимфоцитах по сравнению с контрольной группой. При этом экспрессия NKG2D была повышена в большей степени у больных раком желудка (в 2.6 раза), а в меньшей — у больных раком толстой кишки (2.1 раз). Концентрация IFNγ и TNFα в сыворотке крови у этих больных также была повышена. В контрольной группе среднее количество IFNγ в сыворотке крови составило 2.4 пг/мл. При раке желудка возрастало в среднем до 16.5 пг/мл ($P<0.001$), что в 7 раз превышает норму, а при раке кишечника увеличивалось до 14.9 пг/мл ($P<0.001$), что выше нормы в 6 раз. Среднее количество сывороточного TNFα в контрольной группе составило 0.54 пг/мл. При раке желудка концентрация возрастала до 12.8 пг/мл, а при раке кишечника до 9.3 пг/мл, что достоверно отличалось от контрольной группы в 24 и 17 раз, соответственно. Также выявлено, что содержание TNFα превышало норму у 69% больных раком желудка и 72% у больных раком толстого кишечника, среди которых доля пациентов с наличием регионарных и отдаленных метастазов составляла 36% и 39%, соответственно. Содержание IFNγ превышало норму у 80% больных раком желудка и у всех пациентов с раком толстой кишки, у 20% и 40% из которых, соответственно, были выявлены регионарные и отдаленные метастазы.

Усиление пролиферативной и функциональной активности NK-клеток можно связать со стимулирующим паракринным и аутокринным влиянием IFNγ и TNFα, как регуляторов клеточного и гуморального иммунитета. Однако высокий уровень этих цитокинов может являться не только отражением активности лимфоцитов, но и тяжести патологического процесса, т.е. степени распространенности опухолевого процесса. Возможно, терапия препаратами цитокинов показана не всем больным со злокачественными новообразованиями абдоминальной области, а только тем, у которых уровень IFNγ и TNFα не повышен в сыворотке крови. При планировании цитокинотерапии для онкологических больных необходимо оценивать сывороточный уровень тех цитокинов, которые будут использованы для терапевтического лечения, чтобы избежать комплекса тяжелых токсических эффектов.

Субпопуляционный состав лимфоцитов и маркеры активации у онкологических больных

Абакушина Е. В., Маризина Ю. В., Неприна Г. С., Кудрявцев Д. В., Пасова И. А., Селиванова Н. В.

Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медицинский радиологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ МРНЦ Минздрава России), г. Обнинск, Калужская область

Эл.почта: abakushina@mail.ru

Злокачественные новообразования желудка, толстой и прямой кишки, и меланома вышли на лидирующие позиции по заболеваемости во всем мире, в том числе и в Российской Федерации. Неразрывная связь между развитием злокачественных опухолей и нарушением в различных звеньях иммунного ответа подтверждается высокой частотой неоплазий при врожденных и приобретенных иммунодефицитах. Достоверно показано, что иммунная система способна распознавать злокачественные клетки и реагировать на такое распознавание активацией и последующими каскадами иммунных реакций. Обычно для оценки состава клеточного звена иммунитета используется панель маркеров из 6–8 показателей. Для наиболее полной характеристики клеточного звена противоопухолевого иммунитета необходимо определять не только субпопуляции эффекторных и супрессорных лимфоцитов, а также оценивать их активационную способность по поверхностной экспрессии соответствующих маркеров. В настоящее время в практической иммунологии клеточный иммунитет принято оценивать по дифференцировочным антигенам или CD-маркерам. Автоматизированный анализ с использованием метода проточной цитофлуориметрии — наиболее точный и быстрый метод лабораторного исследования.

Целью нашего исследования явилась оценка и сравнительная характеристика субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у онкологических больных двух групп со злокачественными новообразованиями абдоминальной области (ЗНАО) (рак желудка и кишечника) и меланомой, а также изучение степени активации клеточного звена противоопухолевого иммунитета. В данном исследовании оценивали не только субпопуляционный состав Т-, В-, NK-, NKT-лимфоцитов периферической крови, но и маркеры активации (HLA-DR, CD25, CD38, CD69, CD314) методом проточной цитофлуориметрии у 20 пациентов с диссеминированными формами рака желудка и толстой кишки и 30 больных метастатической меланомой кожи. Цитометрические измерения проводили на проточном цитофлуориметре FACScan (Becton Dickinson, США). В работе показано, что для больных ЗНАО характерно повышение относительного и абсолютного содержания Treg-лимфоцитов и NK-клеток, а так же альфа цепи рецептора IL-2 (CD25) на лимфоцитах. Для группы больных меланомой так же характерно повышенное содержание CD25+клеток и Treg-лимфоцитов.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнивая экспрессию маркеров активации на лимфоцитах у пациентов двух групп, было отмечено, что группа больных ЗНАО отличается повышенным содержанием NK-клеток, CD314+NK-клеток, CD69+NK-клеток и CD69+лимфоцитов. Экспрессию CD69 на NK-клетках в большей степени связывают с их цитотоксической функцией, тогда как пролиферативный потенциал этих клеток определяется высокой плотностью мембранных рецепторов к IL-2 (CD25). В свою очередь группе больных меланомой более свойственно повышение количества лимфоцитов с фенотипом CD3+CD38+, CD38+, CD3+CD95+, CD95+. Антиген CD38 широко представлен на гемопоэтических клетках в период их дифференцировки и обеспечивает проводимость сигнала активации в Т-клетки. Этот мембранный нуклеотид-метаболизирующий фермент служит также активационным поверхностным маркером зрелых клеток и также как CD95, отражает степень зрелости и активности клеточного звена иммунитета. Данные изменения характеризуют в большей степени активацию Т-клеток у больных меланомой и NK-лимфоцитов у больных ЗНАО. Не смотря на это, высокий уровень лимфоцитов-супрессоров и наличие злокачественного образования, говорит о не эффективности противоопухолево иммунного ответа у данных больных и преобладании механизмов позволяющих опухолевым клеткам ускользать из-под иммунного надзора.

Предложен вариант расширенной панели с учетом добавления активированных субпопуляций Т- и NK-клеток и иммуносупрессивных Treg-лимфоцитов. Обнаружение субпопуляций лимфоцитов-супрессоров с фенотипом CD3+CD25bright у онкологических больных может улучшить понимание механизма ускользания опухоли из-под иммунного надзора. Данную панель маркеров можно использовать для мониторинга иммунного статуса онкологических больных на этапах лечения. Динамика изменения количественного состава субпопуляций лимфоцитов, а также поверхностной экспрессии маркеров активации при онкологических заболеваниях может представлять ценность для контроля эффекта терапии и прогноза развития заболевания, а также дополнить клиническую оценку течения основного заболевания.

Возможности использования сывороточных белков A-SAA и CA 125 для своевременной диагностики рака яичников

Макаров О.В., Нариманова М.Р.

Место работы: Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Пирогова Минздрава России, г. Москва. Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета.

Цель исследования: Изучение возможностей повышения эффективности своевременной малоинвазивной диагностики рака яичников на основе использования комбинации сывороточных белков A-SAA и CA-125, определяемых методами масс-спектрометрии и иммуноферментного анализа.

Материалы и методы: Материалом исследования явились клинико-морфологические данные пациенток исследуемой выборки и сыворотки их крови. Исследуемая выборка состояла из 91 пациентки, подразделенная на 4 сравниваемые группы (I–IV). В I группу вошли 34 пациентки больные раком яичников. Во II группу 14 пациенток с доброкачественными опухолями яичников. III группу составили 17 пациенток с миомой матки и 26 практически здоровых женщин составили IV группу. Для определения концентрации A-SAA и CA-125 использовали спектрофотометр Labsystems Multitiscan Plus, Финляндия.

Результаты: Результаты проведенного исследования показали, что, используя масс-спектрометрическую технологию SELDI-TOF, можно с достаточно высокой эффективностью распознавать сыворотки крови больных раком яичников, здоровых женщин и больных доброкачественными опухолями яичников и миомой матки. Основой разработанной экспериментальной диагностической системы являются масс-спектрометрические данные, использование которых в отдельности позволило получить точность диагностики примерно 90%. Добавление к масс-спектрометрическим данным значений концентраций A-SAA и CA-125, измеренных иммуноферментным методом, привело к повышению точности диагностики до 95,2%. Наилучшие результаты были достигнуты при применении метода опорных векторов.

Преимуществом предложенного нами метода профилирования является его простота. Отсутствие стадий пре-фракционирования сыворотки приводит к повышению воспроизводимости результатов и увеличивает шансы на внедрение методики в практическую диагностику. Полученные результаты могут служить предпосылками для разработки специального аппаратно-программного комплекса для своевременной диагностики рака яичников.

Выводы: Таким образом, как самостоятельный маркер рака яичников A-SAA, обладает чувствительностью 50% и специфичностью 96,4%. Но надо отметить, что добавление к данным масс-спектрометрической детекции A-SAA значений концентраций A-SAA и CA-125, измеряемых методом иммуноферментного анализа, позволяет повысить точность диагностики рака яичников до 95%.

Полиморфизм гена UGT1A1 и иринотекан-индуцированная токсичность у пациентов Юга Росси с колоректальным раком

Водолажский Д.И., Двадненко К.В., Кутилин Д.С., Гудуева Е.Н., Енин Я.С., Олейников Д.Д., Владимирова Л.Ю.

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону

Эл.почта: dvodolazhsky@gmail.com

Стратегия комбинированной химиотерапии предполагает обязательное использование иринотекана гидрохлорида у пациентов с колоректальным раком (КРР), что позволяет добиться положительного ответа в 35–45% случаев. Однако, побочные эффекты (тяжелая диарея в 13% и нейтропения в 23%), возникающие при назначении препарата требуют оптимизации дозы препарата в зависимости, в том числе, и от индивидуального фармакогенетического профиля пациента. С целью определения уровня токсичности иринотекана для последующих курсов химиотерапии выполнено молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов в 6 и 28 аллельных вариантах гена UGT1A1 (уридиндифосфат глюкуронозил трансферазы 1A1) у 38 пациентов (18 мужчин, 19 женщин)

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

с колоректальным раком методом пиросеквенирования. Выделение ДНК из периферической венозной крови пациентов проводили с помощью набора QIAamp DNA Blood Midi Kit (Qiagen) согласно протоколу производителя. Концентрацию ДНК определяли на флюориметре Qubit 2.0 (Invitrogen). Для дальнейшей ПЦР-амплификации и пиросеквенирования использовали ДНК в концентрации 2 нг/мкл. ПЦР-продукт идентифицировали в 2% агарозном геле с помощью системы гель-документирования GelDoc XR PLUS (BioRad). Затем ПЦР-продукт отжигали с секвенирующими праймерами при 800С и использовали для проведения реакции пиросеквенирования в системе генетического анализа PyroMark Q24 (Qiagen). Полученные данные анализировали с помощью программного обеспечения PyroMark Q24 Software.

Согласно результатам проведенного молекулярно-генетического исследования полиморфизма гена UGT1A1 пациентов с колоректальным раком, умеренный (аллельный вариант *28 TA6/TA7, *6 G/G) и высокий (аллельный вариант *28 TA7/TA7, *6 G/G) риск развития токсических побочных эффектов при назначении иринотекана имеют 50,0 и 13,2% соответственно. Из них умеренному риску развития осложнений чаще подвержены мужчины (29,0% против 21,0%), а высокому — женщины (10,6% против 2,6%). Вероятность развития осложнений при назначении препаратов иринотекана также зависит от возрастной группы онкологически больных. Так, среди пациентов в группе старше 50 лет умеренный риск осложнений встречается в 3,75 раз чаще, чем у пациентов младше 50 лет. Стадия заболевания оказывает влияние на частоту развития побочных эффектов при использовании иринотекана. При III–IV стадии риск развития умеренных токсических эффектов составляет 41,1%, высоких — 10,6%; в то же время у пациентов с I–II стадиями возникновение осложнений возможно только у 7,9% (умеренный риск) и 2,6% (высокий риск). Низкая вероятность (аллельный вариант *28 TA6/TA6, *6 G/G) развития побочных эффектов при терапии иринотеканом выявлена у 36,8% обследованных; среди них мужчины составляли 15,8%, а женщины 21,0%. На долю пациентов старше 50 лет пришлось 23,7%, младше 50–13,0%. Из общего числа больных с III–IV стадией заболевания низкий уровень токсичности выявлен у 29,9%, а с I–II — у 7,9%.

Использование анализа полиморфизмов 6 и 28 аллельных вариантов гена UGT1A1 методом пиросеквенирования в комплексе с другими клиническими и лабораторными показателями позволяет уже перед началом лечения провести подбор оптимальной дозы иринотекана и снизить риск появления токсических эффектов проводимой химиотерапии.

Экспрессия маркера пролиферативной активности Ki67 клетками регионарных метастазов и первичного очага при раке молочной железы

Конышев К.В.[1,2], Бриллиант А.А.[1], Сазонов С.В.[1,2]
Место работы: [1]ГБУЗСО Институт медицинских клеточных технологий, [2]ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Екатеринбург
Эл.почта: kon-konyshev@yandex.ru

Цель: Исследование маркера пролиферативной активности Ki67 в опухолевой ткани при раке молочной железы позволяет персонализировать назначаемую химиотерапию и добиться большей эффективности лечения. Предполагается, что экспрессия белка Ki67 клетками метастазов, как локальных, так и отдаленных, будет идентичной, поэтому исследование статуса пролиферации опухолевых клеток метастаза для коррекции назначаемой терапии не производится. Целью данного исследования является выявление несоответствия значений Ki67 в ткани первичного и метастатического очагов при раке молочной железы и оценка выявленного несоответствия у больных, не получавших до взятия материала химио- или радиотерапию.

Материал и методы: В исследование вошел послеоперационный материал от 88 больных раком молочной железы с метастазами в регионарные лимфатические узлы. Всем пациенткам не проводили химио- или радиотерапию до операции. Исследование экспрессии маркера пролиферативной активности Ki67 проводилось иммуногистохимическим методом (антитела Dako, clone MIB-1) по стандартным методикам с использованием автостейнера Dako. Оценивалась доля окрашенных опухолевых ядер среди всех ядер 600 опухолевых клеток. У всех пациенток было проведено предварительное сопоставление уровня Ki67 в опухолевых клетках первичного очага и метастазов, на основании которого они были разделены на три группы. В первую группу вошли 30 больных с увеличением уровня Ki67 в метастазах более чем на 5%, во вторую — 30 больных с отсутствием изменения уровня Ki67 в метастазах или изменением в пределах 5%, в третью группу пошли 28 больных с уменьшением уровня Ki67 в метастазах более чем на 5%. Оценивалась значимость различий уровня Ki67 в первичном и метастатическом очагах во всех группах, а также проводилось сравнение значений Ki67 в первичном очаге между группами.

Результаты: В первой группе среднее значение Ki67 в ткани первичного очага составило 29,3%, в ткани метастазов — 48,1%, различие достоверно с $p<0,05$. Во второй группе среднее значение Ki67 в ткани первичного очага 15,0%, в ткани метастазов — 15,2%, достоверное различие отсутствует. В третьей группе средний уровень Ki67 в ткани первичного очага составил 35,5%, в ткани метастазов 16,3% ($p<0,05$). При сравнении средних значений уровня Ki67 первичных опухолевых очагов между первой и второй группами выявлено достоверное различие ($p<0,05$), второй и третьей — выявлено достоверное различие ($p<0,05$), первой и третьей — не выявлено достоверного различия. При объединении значений уровня Ki67 для первичного очага первой и третьей групп и последующем сопоставлении средних значений данной выборки (32,3%) и второй группы также выявлено достоверное различие ($p<0,05$).

Заключение: Выявлена и статистически подтверждена возможность несоответствия уровня пролиферации в первичном и метастатических очагах карциномы молочной железы. Изменение уровня маркера пролиферации Ki67 возможно как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения интенсивности экспрессии со сходной частотой. Уровень Ki67 в первичном очаге в группе с незначительным изменением уровня пролиферации при метастазировании значимо меньше уровня Ki67 в группах, где наблюдалось значительное изменение пролифе-

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

рации. Не выявлено достоверных отличий уровней Ki67 в первичном очаге в группах с увеличением и с уменьшением уровня пролиферации в метастазах.

Иммуноцитохимическая оценка уровня экспрессии Toll-like рецепторов и его клиническое значение у больных плоскоклеточным раком головы и шеи

Тихонова Е.К.[1], клинический ординатор, Мамина (Байкова) О.В.[2], аспирант, Соколова Е.И.[1], клинический ординатор.
Место работы: [1]Санкт-Петербургский Государственный Университет, медицинский факультет, кафедра онкологии, г. Санкт-Петербург; [2]Северо-западная медицинская академия им. Мечникова, кафедра ортопедической стоматологии. г. Санкт-Петербург
Эл.почта: eug-tikh@mail.ru

Toll-like рецепторы (TLRs) — семейство трансмембранных рецепторов, участвующих в реакциях врожденного иммунитета и реализации воспалительного ответа. Общеизвестным является положение о том, что воспаление играет большую роль в активации онкогенеза. Семейство TLR включает 11 типов рецепторов. Наиболее значимыми для воспаления и онкогенеза являются TLR 2, 3 и 4 типов.

Плоскоклеточный рак головы и шеи характеризуется тяжелым течением по причине позднего выявления, в связи с отсутствием скрининг-метода, невозможностью эффективного лечения из-за топографо-анатомических особенностей области, и частых осложнений химиолучевой терапии, существенно снижающих качество жизни. Таким образом, поиск новых методов диагностики является приоритетным направлением для данной патологии.

Цель работы: оценить иммуноцитохимический уровень экспрессии TLR2, 3 и 4 в слизистой полости рта у больных ПРГШ в сравнении со здоровыми и больными воспалительными заболеваниями полости рта (ВЗПР) как метод диагностики.

Материалы и методы: Исследование проходило на базе СПб ГУЗ « Городской клинический онкологический диспансер « и имело проспективный характер.

Исследование проводилось в трех группах: больные ПРГШ (n=30), средний возраст 59 ± 6,1 лет; больные ВЗПР (n=23), средний возраст 45 ± 15,3 лет; здоровые (n=22), средний возраст 23 ± 10,3 лет.

Материалом для исследования послужил соскоб из полости рта, выполненный с помошью браш-щетки.

Определение уровня экспрессии TLR проводилось методом иммуноцитохимии с применением соответствующих специфических антител. С помощью микроскопического исследования оценивалась мембранная и цитоплазматическая реакция как наличие либо отсутствие экспрессии. Для статистической обработки использована программа Statistica 6.0 (критерий Пирсона, метод ранговой корреляции Спирмена).

Результаты:

1) TLR2: Экспрессия в группе больных ПРГШ показана в 40% случаев, отсутствие экспрессии — 60%. (В 77,8% при наличии экспрессии присутствовали микроскопические признаки воспаления). Экспрессия в группе больных ВЗПР показана в 82,6% случаев, отсутствие экспрессии — 17,4%. Экспрессия в группе контроля показана в 4,5% случаев, отсутствие экспрессии — 95,5%.

2) TLR3: Экспрессия в группе больных ПРГШ показана в 33, 3% случаев, отсутствие экспрессии — 66, 7%. Экспрессия в группе больных ВЗПР показана в 60,8% случаев, отсутствие экспрессии — 39,2%. Экспрессия в группе контроля показана в 4,5% случаев, отсутствие экспрессии — 95,5%.

3) TLR4: Экспрессия в группе больных ПРГШ показана в 83,3% случаев, отсутствие экспрессии — 17,7%. Экспрессия в группе больных ВЗПР показана в 39,2% случаев, отсутствие экспрессии — 60,8%. Экспрессия в группе контроля показана в 18,2% случаев, отсутствие экспрессии — 81,8%.

Выводы:

1) Методика иммуноцитохимического исследования информативный метод для определения экспрессии TLRs как у здоровых, так и у больных ВЗПР и больных ПРГШ (экспрессия TLRs 2, 3 и 4 в группе здоровых = 27,3%, в группе ВЗПР = 91,3%, в группе ПРГШ = 90%);

2) Экспрессия TLR2 и TLR3 достоверно чаще встречается в группе ВЗПР, чем в группе ПРГШ и в группе контроля (TLR2: 82,6%, 40% и 4.5% соответственно, TLR3: 60,8%, 33,3% и 4,5%, соответственно $p < 0,05$).

3) Экспрессия TLR4 достоверно чаще встречается в группе ПРГШ, чем в группе ВЗПР и группе контроля (83,3%, 39,2% и 18,2% соответственно, $p<0,05$) и ее определение может служить дополнительным методом диагностики;

4) Оценка уровня экспрессии TLR2 у больных ПРГШ может служить методом прогнозирования развития эпителиитов на фоне химиолучевой терапии (сочетание экспрессии TLR2 и микроскопических признаков воспаления 77,8%).

Анализ экспрессии раково-тестикулярных генов в крови больных раком толстой кишки в зависимости от клинических показателей

Хилал Н.Р.[1], Калугин А.В.[1], Новиков Д.В.[1], Пегов Р.Г.[2], Кашанова А.[3], Новиков В.В.[1]
Место работы: [1]НИИ молекулярной биологии и региональной экологии ННГУ им Н. И. Лобачевского, г. Нижний Новгород; [2]Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко, г. Нижний Новгород; [3]Владимирский областной клинический онкологический диспансер, г. Владимир
Эл.почта: nadia.hilal@hotmail.com

В последние два десятилетия уделяется большое внимание изучению экспрессии раково-тестикулярных генов принимающих участие в эмбриогенезе, сперматогенезе и канцерогенезе. Некоторые из этих генов успешно используются в качестве диагностических маркеров при различных онкологических заболеваниях, одним их которых является рак толстой кишки (РТК) занимающий лидирующее место среди опухолевых новообразований.

Ранние исследования показали низкий уровень экспрессии раково-тестикулярных генов в образцах новообразований с РТК по сравнению с другими видами опухолей, однако на данный момент обнаружены подварианты РТК, при которых наблюдается высокий уровень экспрессии некоторых раково-тестикулярных генов, что может яв-

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ляться ценным дифференциально-диагностическим показателем.

Как показывает практика, одних клинических признаков, таких как размер первичного очага, гистологический тип опухоли, стадия заболевания и TNM-классификация, не всегда достаточно для формирования прогноза течения заболевания. Поэтому изучение экспрессии матричной РНК раково-тестикулярных генов в соотношении с клинико-патологическими параметрами является перспективным направлением для формирования дифференциально-диагностических критериев, отражающих агрессивность опухоли и её биологические особенности.

Цель исследования: анализ профиля экспрессии матричной РНК раково-тестикулярных генов, а именно (MAGE-A (1–6), XAGE-1, SSX-1,2,4, NY-ESO-1, RAGE и TRAG3) в образцах периферической крови больных РТК в зависимости от TNM-классификации опухоли, от стадии заболевания, от наличия метастазов и от вида проведенной противоопухолевой терапии.

Материалы и методы: Материалом исследований служили образцы клеток периферической крови 32 больных раком толстой кишки, поступивших на лечение в Нижегородскую областную клиническую больницу им. Н. А. Семашко г. Нижнего Новгорода и во Владимирский областной клинический онкологический диспансер г. Владимира.

Для определения экспрессии матричной РНК раково-тестикулярных генов был использован метод обратной транскрипции — полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) в сочетании с двухраундовой ПЦР. Для последующей визуализации результатов был использован метод электрофореза в агарозном геле.

Результаты исследования: В ходе данной работы было показано наличие экспрессии матричной РНК генов MAGE (1–6) в 18 из 32 обследованных образцов вне зависимости от TNM-классификации и от стадии развития опухоли. У 9 больных, положительных по матричной РНК MAGE (1–6), наблюдалось наличие метастазов в печени или легких.

В ряде случаев наблюдалась экспрессия группы MAGE (1–6) генов в тандеме с другими раково-тестикулярными генами. Так, в 5 из 32 образцов крови больных обнаруживалась экспрессия генов MAGE (1–6) и NY-ESO1 (T4N0M0 и T4N0M1), в 2 из 32 образцов (T4N0M0 и T4N2M0) обнаружена совместная экспрессия генов MAGE (1–6) и TRAG3, в одном случае (T3N1M0) выявлена коэкспрессия генов MAGE (1–6) и SSX, еще в одном (T4N0M01) — коэкспрессия генов MAGE (1–6) и RAGE.

Матричная РНК гена TRAG3 была обнаружена в четырех из 32 образцов крови. Все эти 4 образца имели схожую TNM классификацию (T4N0M0 и T4N2M1), но разные стадии развития опухоли (вторую, третью и четвертую).

Следует отметить, что 11 из 32 обследованных образцов были взяты у пациентов, прошедших курсы противоопухолевой терапии, и только в трех из этих образцов наблюдалась экспрессия генов MAGE (1–6), а в оставшихся восьми образцах не было обнаружено матричной РНК ни одного из тестированных раково-тестикулярных генов. Все эти образцы представляли собой опухоли 3-ей и 4-й стадии.

Заключение: Проведенный анализ экспрессии раково-тестикулярных генов в сопоставлении с TNM-классификацией показал, что при более поздних стадиях РТК, когда наблюдаются распространение опухоли на соседние структуры и образование метастазов в регионарных лимфоузлах или отдаленных органах, экспрессируется как минимум один из раково-тестикулярных генов, в частности гены MAGE (1–6).

Также было показано, что в крови пациентов, прошедших комплексное противоопухолевое лечение, экспрессия раково-тестикулярных генов обнаруживается реже, чем экспрессия тех же генов в крови пациентов, обследованных до лечения.

Определение ДНК герпесвирусов в тканях опухоли различной локализации

Зыкова Т.А., Неродо Г.А., Светицкий П.В., Геворкян Ю.А., Богомолова О.А., Малейко М.Л., Неродо Е.А., Нистратов Г.П.

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

Эл.почта: tatiana2904@yandex.ru

Целью исследования было изучение частоты и уровня инфицирования тканей злокачественных опухолей эпителиального происхождения лимфотропными герпесвирусами.

Материалы и методы: Исследовали фиксированные в формалине и парафине (FFPE ткани) и интраоперационно взятые образцы ткани при раке вульвы, языка и желудка. Из FFPE ткани экстракцию вирусной ДНК проводили в ручном режиме методом сорбции на колонках с использованием набора реагентов \«QIAamp DNA FFPE Tissue Kit\» (QIAGEN, Германия). Из гомогената ткани опухоли, взятой интраоперационно, ДНК вируса выделяли методом сорбции на магнитных частицах в автоматическом режиме на приборе MagNa Pure Compact с использованием набора реагентов MagNa Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I–Large Volume, (Roch, Швейцария).

Выявление ДНК вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ6) проводили методом мультиплексной ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени» на термоциклере Rotor Gene 6000 (QIAGEN, Германия). Для определения ДНК и концентрации вируса в образцах использовали наборы реагентов производства ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. При расчете вирусной нагрузки проводили нормализацию показателей на 100000 копий гена β-глобина.

Всего исследовали 73 образца ткани рака вульвы, 54 — рака языка, 29 — рака желудка.

Результаты: ДНК ВЭБ была определена в 91,7% образцов ткани опухоли при раке желудка, 74,1% образцов при раке языка и 16,4% образцов при раке вульвы. Максимальная вирусная нагрузка по ВЭБ в ткани опухоли при раке желудка составила 7890281 копий на 105 клеток, а средняя — 428097 копий на 105 клеток. При раке языка этот показатель составил 9484 и 235 на 105 клеток, раке вульвы 1200 и 290 копий на 105 клеток соответственно.

ДНК ВГЧ6 была определена в 66,7% образцов ткани опухоли при раке желудка, 35,7% раке языка и 8,2% раке вульвы. Средний уровень инфицирования вирусом герпе-

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

са человека 6 типа ткани рака вульвы составил 1013 на 105 клеток, рака языка — 235 копий на 105 клеток, рака желудка — 130 копий на 105 клеток. Максимальная вирусная нагрузка по ВГЧ6 при раке желудка составила 906 копий на 105 клеток, при раке языка — 512 копий, раке вульвы — 1200 копий на 105 клеток. Частота одновременного инфицирования ткани опухоли вирусом Эпштейна-Барр и герпеса человека 6 типа при раке желудка составила 66,7%, раке языка — 26,2%, раке вульвы — 4,1%.

Вывод: Установлены значительные колебания частоты инфицирования лимфотропными герпесвирусами ткани злокачественных опухолей эпителиального происхождения раз-личной локализации. Чаще всего генетический материал ВЭБ и ВГЧ6 был обнаружен в ткани рака желудка. Вторыми по частоте инфицирования были ткани рака желудка, третьим — рака вульвы. Мак-симальная вирусная нагрузка по ВЭБ установлена при раке языка, а по ВГЧ6 — при раке вульвы.

Изучение участия лимфотропных герпесвирусов в процессе канцерогенеза рака эпителиального происхождения продолжается.

Нарушение функционирования механизмов репарации ДНК вследствие сдвигов в профиле экспрессии микроРНК в опухолевых клетках

Галицкий В.

Место работы: Институт биохимии имени А. В. Палладина НАН Украины, Киев

Эл.почта: volha@biochem.kiev.ua

Цель: Нестабильность генома, высокая частота мутаций и значительная изменчивость характерны для большинства опухолевых клеток, вследствие чего они способны быстро приобретать новые признаки и становиться устойчивыми к противоопухолевым препаратам. С другой стороны, опухолевый рост тесно связан с изменением профиля экспрессии клеточных микроРНК. Как правило, для трансформированных клеток, в частности, клеток рака молочной железы, характерна гиперэкспрессия микроРНК miR-18a/b, miR-19, miR-21, miR-23a/b, miR-29a, miR-155, miR-181, miR-206, miR-210, miR-221/222 и miR-375. Наши предыдущие исследования показывают, что гиперэкспрессия данных микроРНК необходима для несанкционированной пролиферации и выживания опухолевых клеток (Halytskiy, 2011), а также для возрастания их подвижности, потери межклеточных контактов (Halytskiy, 2013). Целью данного исследования является выяснение, каким образом сдвиги в профиле экспрессии микроРНК могут способствовать нарушению функционирования систем репарации ДНК.

Материалы и методы: Мишени микроРНК в транскриптах генов были определены in silico при помощи программного пакета TargetScan.

Результаты: Транскрипты примерно 60% генов, кодирующих элементы систем репарации ДНК, несут по крайней мере одну мишень для микроРНК, гиперэкспрессируемых в опухолевых клетках.

В частности, сайты связывания микроРНК miR-18a/b находятся в транскриптах генов UNG, TDP1, MLH3, DDB1, GTF2H5 (TTDA), ERCC1, RBBP8, FANCG (XRCC9), FANCI (KIAA1794), DCLRE1C (Artemis), ATM;

микроРНК miR-19 — в транскриптах генов SMUG1, MBD4, APLF, TDP1, RAD23B, GTF2H1, GTF2H5 (TTDA), ERCC4 (XPF), RAD51D, RBBP8, FANCC, BRCA2, FAAP20;

микроРНК miR-21 — в транскриптах генов TDP2, MSH2, RPA2, GTF2H5 (TTDA), ERCC4 (XPF), RAD51B/D, GEN1, FANCI (KIAA1794), BRIP1 (FANCJ), FANCM, ATM;

микроРНК miR-23a/b — в транскриптах генов NEIL1, MLH3, RAD23B, DDB1, GTF2H5 (TTDA), CCNH, ERCC4 (XPF), UVSSA (KIAA1530), MRE11A, GEN1, FANCA/D2, FANCG (XRCC9), FANCI (KIAA1794), DCLRE1C (Artemis);

микроРНК miR-27 — в транскриптах генов NTHL1 (NTH1), PARP3, TDP1, DDB1, RPA2, GTF2H2, GTF2H5 (TTDA), ERCC8 (CSA), MRE11A, FANCG (XRCC9), BRIP1 (FANCJ), FANCM, XRCC5 (Ku80);

микроРНК miR-29a — в транскриптах генов TDG, NEIL2, ALKBH3 (DEPC1), TDP1, MLH3, RPA1, ERCC2 (XPD), GTF2H5 (TTDA), ERCC6 (CSB), RAD52, MRE11A, FANCC/E;

микроРНК miR-155 — в транскриптах генов APLF, GTF2H5 (TTDA), ERCC6 (CSB), MRE11A, GEN1, FANCD2/F, RAD51C (FANCO), PRKDC;

микроРНК miR-181 — в транскриптах генов MBD4, APLF, RAD23B, GTF2H1/2, GTF2H5 (TTDA), UVSSA (KIAA1530), MRE11A, NBN (NBS1), GEN1, BRIP1 (FANCJ), FANCM, BTBD12 (SLX4), FAAP20, DCLRE1C (Artemis), ATM;

микроРНК miR-206 — в транскриптах генов TDG, TDP1/2, MLH3, RPA1, ERCC4 (XPF), RAD50/51/51B/54B, NBN (NBS1), GEN1, PRKDC;

микроРНК miR-221/222 — в транскриптах генов GTF2H5 (TTDA), ERCC4 (XPF), RAD50/51, MRE11A, FANCD2, ATM;

микроРНК miR-375 — в транскриптах генов OGG1, APEX1 (APE1), MSH3, MLH3, RAD51B, XRCC2, MRE11A, EME1.

Заключение: Гены, подвергающиеся микроРНК-зависимому сайленсингу, кодируют ферменты, а также другие белки, которые принадлежат ко всем важнейшим системам репарации ДНК — эксцизионной репарации, прямой репарации, репарации сшивок, вызванных ДНК-топоизомеразой, репарации путем гомологичной рекомбинации и репарации путем негомологичного воссоединения концов. Таким образом, микроРНК, гиперэкспрессия которых необходима для несанкционированной пролиферации и выживания опухолевых клеток, способны вызвать многоуровневое нарушение репарации ДНК. В результате создаются условия для резкого увеличения количества нерепарированных мутаций клеточной ДНК, что способствует изменениям онкогенов, повреждению генов-супрессоров опухолевого роста, а в дальнейшем — и опухолевой прогрессии.

Нарушение функционирования систем репарации ДНК также способствует повышению изменчивости трансформированных клеток и, как следствие, более быстрому возникновению их устойчивости к химиотерапии. Однако, определив микроРНК-профиль каждой конкретной опухоли, можно теоретически предсказать уровень ее устойчивости к противоопухолевым препаратам с учетом механизма их действия и применять, при возможности, тот препарат, активность которого окажется ослаблена клеточными системами репарации ДНК в наименьшей степени. МикроРНК-зависимый сайленсинг генов элементов системы репарации ДНК может быть одним из первых событий в цепи, ведущей к трансформации клетки. В случае значительных повреждений ДНК гистон-деацетилаза SIRT1 полностью отделяется от гетерохроматина и перемещается в места поврежденной ДНК. На фоне сайлен-

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

синга генов гистон-деацетилаз, гистон-метилтрансфераз и de novo ДНК метилтрансфераз, также вызываемого гиперэкспрессируемыми микроРНК (Halytskiy, 2013), это может способствовать реактивации мобильных элементов генома, что предопределяет резкое усиление количества повреждений ДНК и дестабилизацию генома.

Выбор оптимального референсного гена для нормализации количественных данных ПЦР в образцах опухолевой ткани молочной железы человека

Гутковская Е.А., Бабенко А.С., Смирнов С.Ю., Смолякова Р.М.
Место работы: РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь
Эл.почта: a.babenko@omr.med.by

Выбор адекватных схем лечения злокачественных новообразований молочной железы, является одним из наиболее актуальных вопросов современной молекулярной диагностики. Важнейшим показателем актуальности проблемы и неудовлетворенности результатами лечения пациенток, страдающих раком молочной железы (РМЖ) является сохраняющаяся высокая смертность, несмотря на широкое распространение исследования статуса рецепторов эстрогенов и прогестерона, а также HER-2/neu. Выявлено, что у 40–50% радикально пролеченных пациенток локальные рецидивы и метастазы опухоли развиваются уже на 1- и 2-м годах наблюдения. В связи с этим, всё большее количество экспериментальных работ направленных на поиск путей решения этих проблем сталкивается с необходимостью оценки уровня экспрессии генов методом ПЦР в режиме реального времени. Несмотря на сравнительно высокую точность, простоту и скорость выполнения анализа, количественные данные могут быть учтены только в случае использования адекватного референсного гена и стратегии нормализации.

Целью настоящей работы является выбор оптимального референсного гена из числа малых некодирующих белок РНК.

Материалы и методы: Материалом исследования послужили 50 биоптатов опухоли пациенток, страдающих РМЖ IIA-B стадии. Все пациенты дали информированное письменное согласие на участие в настоящем исследовании. Ни один из пациентов не получал лучевую терапию или химиотерапию до операции. Все образцы хранили не более 6 месяцев в низкотемпературном морозильном шкафу при –70oC. Для анализа использовали 20–30 мг опухолевой ткани. Общую фракцию РНК выделяли с помощью набора реагентов «RNAqueous- 4PCR kit» (Амбион, США), согласно протоколу производителя. Концентрацию и степень очистки общей фракции РНК оценивали с помощью спектрофотометра Cary 50 (Varian, США). Целостность РНК оценивали с помощью агарозного гель-электрофореза. Обратную транскрипцию проводили с использованием набора реагентов High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США) согласно протоколу производителя. На одну реакцию использовали 1 мкг общей фракции РНК. Все наборы специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов для ПЦР в режиме реального времени сконструированы с использованием бесплатных онлайн приложений (primer 3.0, mfold, rnafold) и базы данных NCBI Gene. ПЦР в режиме реального времени проводили с помощью амплификатора iQ5 (Bio-Rad, США) и набора реагентов Maxima Hot Start Taq DNA Polymerase (Fermentas, Литва). Для получения значений Cp использовали метод максимума второй производной кривых флуоресценции образцов. Все полученные значения анализировали с помощью программ geNorm, BestKeeper и NormFinder.

Результаты: Анализ показал, что по данным программы BestKeeper наиболее стабильным оказался RNU12 (ст. откл. ±0,67). Далее в порядке убывания стабильности RN7SL1 (ст. откл. ±1,08), SCARNA5 (ст. откл. ±1,19), RNU1 (ст. откл. ±1,34), RNU6 (ст. откл. ±1,83), RNA5–8S5 (ст. откл. ±2,32). По данным программы NormFinder — RNU12 (ст. откл. ±0,74), RN7SL1 (ст. откл. ±1,07), SCARNA5 (ст. откл. ±1,46), RNU1 (ст. откл. ±1,51), RNU6 (ст. откл. ±2,4), RNA5–8S5 (ст. откл. ±2,82). По данным geNorm — RNU12/RN7SL1 (ст. откл. ±1,37), SCARNA5 (ст. откл. ±1,44), RNU1 (ст. откл. ±1,55), RNU6 (ст. откл. ±2,1), RNA5–8S5 (ст. откл. ±2,45).

Заключение: Согласно требованиям MIQE, стандартное отклонение референсного гена, используемого для нормализации количественных данных ПЦР в режиме реального времени не должно превышать 1. Таким образом, по результатам обработки полученных нами данных с помощью специализированного программного обеспечения (geNorm, BestKeeper и NormFinder) оптимальным референсным геном для данных условий проведения эксперимента является RNU12.

Экспрессия гена CTNNB и белка b-катенина в жидкостных образцах ткани узловых образований щитовидной железы

Исаева А.В.[1], Березкина И.С.[1], Зима А.П.[1], Саприна Т.В.[1], Латыпова В.Н.[1], Касоян К.Т.[2], Рязанцева Н.В.[1]
Место работы: [1]ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, [2]ГОУ ВПО РМАПО Минздрава России
Эл.почта: seneann@mail.ru

B-катенин выполняет двойную функцию в клетке: играет решающую роль в межклеточной адгезии, а также является членом Wnt/b-катенин сигнального пути. Нарушения сигнальной и адгезивной функции b-катенина выявлены при колоректальном раке, в ткани опухолей молочной железы, при меланоме, гепатоцеллюлярной карциноме и некоторых других вариантах неоплазий.

Цель исследования: определить экспрессию гена b-катенина (CTNNB) и белка b-катенина в ткани узловых образований щитовидной железы при различных вариантах неоплазий. Материалы и методы: Исследование проводилось на аспиратах, полученных путем тонкоигольной аспирационной биопсии ткани щитовидной железы под контролем УЗИ. Материал был помещен в жидкий стабилизирующий раствор «CYTO-FAST Solution». Образцы ткани щитовидной железы были забраны от 19 пациентов с папиллярным раком, 5 пациентов с фолликулярным раком, 10 пациентов с фолликулярной аденомой и 20 пациентов с узловым зобом, включая 10 образцов ткани из узла щитовидной железы и 10 образцов нормальной ткани вне узлового образования (контроль). Для количественного

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

определения уровня мРНК гена b-катенина (CTNNB) использовали метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT-PCR). Определение экспрессии маркера проводилось иммуноцитохимическим методом. Проводилась сравнительная оценка экспрессии b-катенина в ткани с различными клинико-патологическими параметрами. Полученные результаты были соотнесены с заключениями традиционного цитологического анализа, жидкостной цитологии и гистологического заключения.

Результаты: При анализе экспрессии гена b-катенина (CTNNB) были найдены статистически значимые различия между папиллярным и фолликулярным раком щитовидной железы (1,25 (1,04–1,78) и 9,71 (7,00–11,81), соответственно ($p < 0,05$)). При этом статистически значимых различий аналогичного параметра не было найдено в группе пациентов с фолликулярным раком, фолликулярной аденомой и аутоиммунным тиреоидитом. При дальнейшем иммуноцитохимическом исследовании жидкостных образцов были получены следующие Результаты: Мембранная локализация b-катенина определялась в 9 случаях из 10 (90%) фолликулярной аденомы. С другой стороны, цитоплазматическое окрашивание b-катенина наблюдалось в 2 случаях из 5 (40%) фолликулярного рака, в 10 из 19 (52,6%) папиллярного рака и в 1 случае из 10 (10%) фолликулярной аденомы. Частота позитивного окрашивания b-катенина в группе папиллярного рака была 90%, значительно выше, чем в узловом зобе и нормальной ткани (40% и 20%, соответственно, $p < 0,05$). Нами установлено, что степень экспрессии b-катенина при папиллярном и фолликулярном раке не зависит от пола, возраста, размера опухоли, наличия метастазов в лимфатические узлы ($p > 0,05$). Однако в случае отдаленных метастазов существуют достоверные различия в экспрессии b-катенина: при фолликулярном раке 4 стадии (2 случая из 5) наблюдалось более выраженное цитоплазматическое и ядерное окрашивание маркера.

Заключение: Сравнительный анализ результатов иммуноцитохимического и молекулярно-генетического исследования маркера b-катенина указывает на то, что определение методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени уровня гена CTNNB не может служить самостоятельным маркером злокачественной опухоли щитовидной железы. Так, несмотря на высокий уровень экспрессии гена CTNNB при фолликулярном раке и фолликулярной аденоме, его белок имеет разное распределение в клетке, а значит и функциональную активность. Эта особенность может быть объяснена нарушением работы других компонентов Wnt/b-катенин сигнального пути.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам при Президенте Российской Федерации (договор № 14.120.14.4184-НШ).

E-кадгерин и EGFR в подтипах тройного негативного рака молочной железы

Нефедова Н.А.[1,2], Данилова Н.В.[1,2], Мальков П.Г.[1,2], Петров А.В.[3], Гайфуллин Н.М.[1]

Место работы: [1]МГУ имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, кафедра физиологии и общей патологии, г. Москва; [2]Российская Медицинская академия последипломного образования, кафедра патологической анатомии, г. Москва; [3]ГУЗ Ростовской области «Патологоанатомическое бюро»

Эл.почта: ale_x_05@mail.ru

Рак молочной железы (РМЖ) является распространенной онкологической патологией и основной причиной смертности среди женщин, больных онкологией, в возрасте 35–55 лет [1]. Частота встречаемости тройного негативного РМЖ (ТНРМЖ) составляет около 22% среди всех раков молочной железы (отрицательная реакция с рецепторами эстрогенов, прогестерона и HER2/neu) [1]. По данным многих авторов ТНРМЖ является гетерогенной группой, в которую входит от 3 до 5 подтипов [2]. Критерии выделения этих подтипов противоречивы, т.к. крайне мало данных о прогностических различиях этих подтипов. Высказываются предположения о возможных различиях в тактике лечения данных подтипов ТНРМЖ. По многочисленным данным EGFR участвует в активации эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЕМТ) — процесса, в ходе которого эпителиальные клетки меняют свой эпителиальный фенотип на мезенхимальный, что в первую очередь проявляется утратой межклеточных контактов и е-кадгерина. ЕМТ позиционируется как ключевой процесс миграции и инвазии опухолевых клеток [3;6].

Целью нашей работы было изучить иммуногистохимическую экспрессию Е-кадгерина и EGFR и наличие численных генетических нарушений генов CDH1 и EGFR в различных подтипах ТНРМЖ.

Материалы и методы: В работе использовано 38 случаев ТНРМЖ. Проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к СК5/6, СК14, е-кадгерину, EGFR. На основании экспрессии маркеров СК 5/6 и СК14 вся выборка разделена на 3 подгруппы: null-фенотип (11 случаев, в которых наблюдалась отрицательная реакция с двумя антителами), \«опухоль с базальными характеристиками\» (11 случаев, в которых наблюдалась положительная реакция с двумя антителами менее чем в 50% клеток опухоли) и \«чистый\» базальноподобный рак (положительная реакция с обоими маркерами более чем в 50% клеток опухоли). Также проведено генетическое исследование методом MLPA. Оценивались численные генетические нарушения в генах EGFR и CDH1.

Результаты: При исследовании иммуногистохимической экспрессии Е-кадгерина в группе null-фенотип в наибольшем числе случаев (54,5%) выявлена выраженная реакция (более 70% клеток опухоли); в 3 случаях (27,3%) было окрашено 1–70% опухолевых клеток; в 2 случаях реакция была отрицательная (18,2%). В группе \«опухоль с базальными характеристиками\» также большая часть случаев (62,4%) характеризовались выраженной экспрессией. В 3 наблюдениях (18,8%) реакция была отрицательной. В группе \«чистый\» базальноподобный рак в 45,4% выявлялась выраженная реакция; в 4 образцах (36,4%) — слабая и в 2 (18,2%) — отрицательная. Статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Иммуногистохимическая экспрессия EGFR в подгруппах была выявлена в 44,7% наблюдений. Согласно одним зарубежным исследованиям, в базальноподобном подтипе наблюдается гиперэкспрессия EGFR как минимум в 50% случаев, что является плохим прогностическим фактором и рассматривается в качестве мишени таргетной терапии [4]. Другие авторы вообще расценивают экспрессию

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EGFR как необходимую составляющую для базального фенотипа ТНРМЖ [5, 7]. В группе null-фенотип выявлялась в основном отрицательная реакция (7 случаев — 63,6%), выраженная наблюдалась только в 2 случаях (18,2%), умеренная также в 2 случаях (18,2%). Слабой реакции обнаружено не было. В группе \«опухоль с базальными характеристиками \« экспрессия маркера распределялась равномерно. Отрицательная реакция наблюдалась в 7 случаях (43,7%); умеренная — в 4 образцах (25,0%); слабая в 3–18,8%; выраженная в 2–12,5%. В группе \«чистый\» базальноподобный рак у половины больных экспрессия отсутствовала (54,5%); на втором месте стояла слабая реакция (3 случая; 27,3%). Умеренная реакция наблюдалась в 2 образцах (18,2%). Выраженной реакции обнаружено не было.

Генетическое исследование: В подтипе null-фенотип в 20% случаев наблюдалась слабая амплификация гена CDH1 (ген, кодирующий белок Е-кадгерин), в остальных — норма. В подтипе «опухоль с базальными характеристиками» в 40% определялось нормальное число копий гена CDH1; в 60% — слабая амплификация. В подтипе «чистый» базальноподобный рак в 33,3% выявлялось нормальное число копий гена; в 66,7% — слабая амплификация. При статистической обработке методом Краскела-Уоллиса значимых различий между исследуемыми подтипами выявлено не было.

Интересная корреляция была замечена между экспрессией белка Е-кадгерина и генетическими нарушениями в гене CDH1. В подтипах \«опухоль с базальными характеристиками\» и \«чистый\» базальноподобный рак отсутствие экспрессии белка соответствовало нормальному числу копий гена CDH1, а выраженная экспрессия белка — амплификации данного гена. В подтипе null-фенотип такой взаимосвязи не наблюдалось. Наше наблюдение для подтипов \«опухоль с базальными характеристиками\» и \«чистый\» базальноподобный рак подтверждается непараметрическим статистическим методом Спирмена (p=0,026; коэффициент корреляции 0,94)

При исследовании численных генетических нарушений гена EGFR во всех подтипах ТНРМЖ выявлено нормальное число копий. Ни делеций, ни амплификации гена EGFR ни в одном случае выявлено не было.

Заключение: В литературе приводится 2 механизма гиперэкспрессии EGFR: амплификация гена и активирующие мутации. Поскольку во всех случаях среди трех подтипов наблюдалась нормальная экспрессия гена EGFR, несмотря на то, что во многих случаях экспрессия белка была выявлена иммуногистохимическим методом, кажется логичным наличие активирующей мутация в гене EGFR, обеспечивающей повышение уровня экспрессии белка. Согласно нашим данным, во всех группах превалировала отрицательная реакция с EGFR, поэтому мы можем предположить, что EMT в большей части случаев отсутствовала. С этим согласуется полученная положительная реакция с Е-кадгерином, что свидетельствует о наличии эпителиального фенотипа клеток раковой линии. Наши данные кажутся логичными, однако они не совпадают с данными зарубежных исследователей, постулирующих наличие EMT и мезенхимального фенотипа именно у ТНРМЖ.

В подтипах \«опухоль с базальными характеристиками\» и \«чистый\» базальноподобный рак, характеризующихся экспрессией CK5/6 и CK14, экспрессия Е-кадгерина по всей видимости связана с амплификацией гена CDH1, а в подтипе null-фенотип — с эпигенетическими факторами.

Стабильность экспрессии генов ACTB, GAPDH, HPRT1, SCARNA5, RNU12, RN7SL1 и RNA5–8S5 при раке желудка и толстой кишки

Бабенко А.С., Смирнов С.Ю., Пашкевич А.М., Люндышева В.А., Гутковская Е.А., Смолякова Р.М.

Место работы: РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

Эл.почта: a.babenko@omr.med.by

ПЦР в режиме реального времени является быстрым, высокоточным, чувствительным и воспроизводимым методом количественного оценки уровня мРНК в клетках. По мнению многих авторов ПЦР может стать золотым стандартом при проведении оценки относительного уровня экспрессии генов, как в фундаментальных, так и в прикладных исследованиях. Однако для реализации всех преимуществ этого метода исследователям необходимо уделять максимальное внимание тщательной нормализации получаемых данных. В подавляющем большинстве случаев для нормализации данных ПЦР используют гены RPL0, RPL4, RPL23, TBP, PPIA, а также классические решения — GAPDH, ACTB, HPRT1. В тоже время очень мало экспериментальных работ посвящено выбору оптимальных референсных генов из среды малых, некодирующих белок РНК.

Целью настоящей работы является оценка потенциала нескольких малых РНК для нормализации количественных данных ПЦР при оценке уровня экспрессии генов в опухолевой и морфологически неизменённой ткани кишечника и желудка.

Материалы и методы: Материалом исследования послужили клинические данные о пациентах получивших лечение в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии (РНПЦ ОМР) им. Н. Н. Александрова в 2013–2014 гг. В исследование включены 64 пациента, страдающих раком толстой кишки и желудка. Все пациенты дали информированное письменное согласие на участие в настоящем исследовании. Диагноз установлен клинически и подтверждён двумя патологами РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова. Ни один из пациентов не получал химио- или лучевую терапию до операции. Непосредственно после операции и осмотра патологом, образцы опухолевой ткани помещались в жидкий азот. Все образцы хранили не более 6 месяцев в низкотемпературном морозильном шкафу при –70оС. Для анализа использовали 20–30 мг опухолевой ткани. Навески получали с помощью скальпеля. Взвешивание образцов ткани осуществляли на льду, непосредственно перед помещением в буферный раствор для лизиса «RNAqueous — 4PCR kit» (Амбион, США). Общую фракцию РНК выделяли с помощью набора реагентов «RNAqueous- 4PCR kit» (Амбион, США), согласно протоколу производителя. Степень загрязнения образцов РНК геномной ДНК проверяли с помощью электрофореза в агарозном геле, а также посредством постановки классической ПЦР со специфическими олигонуклеотидными

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

праймерами для амплификации участка гена GAPDH. Концентрацию и степень очистки общей фракции РНК оценивали с помощью спектрофотометра Cary 50 (Varian, США). Целостность РНК оценивали с помощью агарозного гель-электрофореза. Обратную транскрипцию проводили с использованием набора реагентов High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США) согласно протоколу производителя. На одну реакцию использовали 1 мкг общей фракции РНК. Все наборы специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов для ПЦР в режиме реального времени сконструированы с использованием бесплатных онлайн приложений (primer 3.0, mfold, rnafold) и базы данных NCBI Gene. ПЦР в режиме реального времени проводили с помощью амплификатора iQ5 (Bio-Rad, США) и набора реагентов Maxima Hot Start Taq DNA Polymerase (Fermentas, Литва). Объём реакционной смеси составил 25 мкл. Состав реакционной смеси: 50 нг кДНК; 0,5 мкМ каждого олигонуклеотида, включая TaqMan зонд для ПЦР; 0,2 мМ каждого dNTP; 50 мМ KCl; 25 мМ Трис-HCl; 2 мМ MgCl2 и 1,25 ME Hot Start Taq ДНК-полимеразы. Условия циклирования: 50 °С 2 мин, +95 °С 5 мин и 45 циклов: +95 °С 10 с, +60 °С 60 с. Измерение флуоресценции образца проводилось в конце каждого цикла амплификации по каналу FAM. Для получения значений Ср использовали метод максимума второй производной кривых флуоресценции образцов. Все полученные значения анализировали с помощью программ geNorm, BestKeeper и NormFinder.

Результаты: Анализ полученных результатов показал, что в случае морфологически неизменённой ткани кишечника по данным BestKeeper наименее вариабельным оказался RNU12 (ст. откл. ±0,84), далее в порядке убывания стабильности HPRT1 (ст. откл. ±0,97), GAPDH (ст. откл. ±1,04). В случае geNorm оптимальная пара HPRT1/GAPDH (ст. откл. ±0,99), а в случае NormFinder — HPRT1 (ст. откл. ±0,53), GAPDH (ст. откл. ±0,59), RNU12 (ст. откл. ±0,88). Наряду с этим, результаты анализа образцов опухолевой ткани несколько отличались: BestKeeper — RNU12 (ст. откл. ±1,17), ACTB (ст. откл. ±1,17), GAPDH (ст. откл. ±1,47); geNorm — GAPDH/RNU12 (ст. откл. ±1,39), ACTB (ст. откл. ±1,43); NormFinder GAPDH (ст. откл. ±0,66), RNU12 (ст. откл. ±1,19), ACTB (ст. откл. ±1,20). При комплексном анализе образцов опухолевой и морфологически неизменённой ткани кишечника стабильность была оценена следующим образом: BestKeeper — RNU12 (ст. откл. ±1,17), ACTB (ст. откл. ±1,17), GAPDH (ст. откл. ±1,47); geNorm — GAPDH/RNU12 (ст. откл. ±1,39), ACTB (ст. откл. ±1,43); NormFinder GAPDH (ст. откл. ±0,86), RNU12 (ст. откл. ±1,19), ACTB (ст. откл. ±1,20).

При анализе морфологически неизменённой ткани желудка: BestKeeper — HPRT1 (ст. откл. ±0,78), SCARNA5 (ст. откл. ±1,03), GAPDH (ст. откл. ±1,34); geNorm — ACTB/HPRT1 (ст. откл. ±1,26), RNU12 (ст. откл. ±1,50); NormFinder HPRT1 (ст. откл. ±0,59), ACTB (ст. откл. ±0,63), RNU12 (ст. откл. ±1,30). При анализе опухолевой ткани желудка: BestKeeper — SCARNA5 (ст. откл. ±1,05), HPRT1 (ст. откл. ±1,41), ACTB (ст. откл. ±1,49); geNorm — HPRT1/RNU12 (ст. откл. ±1,75), SCARNA5 (ст. откл. ±1,94); NormFinder RNU12 (ст. откл. ±1,30), HPRT1 (ст. откл. ±1,70), SCARNA5 (ст. откл. ±1,99). Комплексный анализ опухолевой и морфологически неизменённой ткани желудка: BestKeeper — SCARNA5 (ст. откл. ±1,31), GAPDH (ст. откл. ±1,33), HPRT1 (ст. откл. ±1,35); geNorm — HPRT1/RNU12 (ст. откл. ±1,91), SCARNA5 (ст. откл. ±2,21); NormFinder RNU12 (ст. откл. ±1,29), HPRT1 (ст. откл. ±1,59), ACTB (ст. откл. ±2,10).

Заключение: Из полученных результатов видно, что использование для нормализации количественных данных ПЦР таких референсных генов как GAPDH, ACTB и HPRT1 не всегда является оптимальным и, в случае нашего исследования более точные результаты позволяют получать RNU12 или SCARNA5. Тем не менее, согласно требованиям MIQE, в экспериментальных работах могут быть использованы лишь те гены, стандартное отклонение Ср которых во всех группах образцов не превышает 1.

Таким образом, в рамках данного эксперимента показано, что ни один из исследуемых генов или их сочетания не является оптимальным и будет привносить ошибку в расчёты при оценке уровня экспрессии молекулярных маркеров. Использование рассматриваемых в работе референсных генов оправдано лишь в случае учитываемой в расчётах известной систематической ошибки. Наиболее верным решением сложившейся проблемы является поиск иных генов, более подходящих на роль референсных и тщательная проверка их качества экспериментальным путём в условиях, максимально приближенных к условиям предстоящего клинического эксперимента.

Качественная нормализация количественных данных ПЦР в режиме реального времени и тщательная предварительная подготовка к эксперименту являются залогом достоверных результатов. Пренебрежение подготовительными стадиями эксперимента неизбежно приводит к получению противоречивых и ошибочных данных.

Анализ экспрессии генов PCA3, TMPRSS2-ERG и мутаций гена FGFR3 в клетках из осадка мочи при онкоурологических заболеваниях

Михайленко Д. С., Сафронова Н. Ю., Жинжило Т. А., Перепечин Д. В., Рощин Д. А., Ефремов Г. Д.

Место работы: ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

Эл.почта: dimserg@mail.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) и рак мочевого пузыря (РМП) относятся к наиболее частым онкоурологическим заболеваниям. Основным методом ранней диагностики РПЖ является определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) в крови, однако ПСА — это, в первую очередь, органоспецифичный, но не раково-специфичный маркер: его концентрация может быть повышена при гиперплазии или аденоме предстательной железы. Повышение уровня ПСА, подтвержденное при повторном анализе, может служить показанием для биопсии предстательной железы — инвазивной диагностической процедуры. Морфологическое исследование новообразований предстательной железы вследствие гетерогенности и мультифокальности опухолей представляет собой сложную задачу, решение которой требует высокой квалификации патолога: зачастую доброкачественные гиперпластические железистые структуры соседствуют с фокусами интраэпителиальной неоплазии и аденокарциномой различной степени дифференцировки.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В лабораторной диагностике РМП основным методом является цитологический анализ мочи, однако его чувствительность существенно ограничена на первой стадии заболевания. В связи с этим, актуален поиск новых маркеров для неинвазивной лабораторной диагностики основных онкоурологических заболеваний. В последние годы описаны молекулярно-генетические изменения, которые характерны для клеток опухолей мочевыделительной системы и могут быть выявлены в осадке мочи (гиперметилированные последовательности при раке почки, мочевого пузыря и предстательной железы; мутации FGFR3, TERT и микросателлитная нестабильность при РМП; экспрессия PCA3, TMPRSS2-ERG, TERT и др. при РПЖ). Некоторые из них можно рассматривать как потенциальные высокоспецифичные маркеры злокачественных опухолей.
Целью настоящего исследования является анализ экспрессии генов PCA3, TMPRSS2-ERG и соматических мутаций FGFR3 в осадках мочи как потенциальных маркеров для диагностики рака предстательной железы и поверхностного рака мочевого пузыря.
В работе исследовано 18 образцов мочи, полученных после массажа предстательной железы от пациентов с аденокарциномой (8 образцов), интраэпителиальной неоплазией (ПИН, 6 образцов) и доброкачественной гиперплазией (ДГПЖ, 4 образца) простаты (по результатам проведенного позднее патоморфологического исследования биоптатов); также были взяты первые порции мочи у больных РМП (8 образцов), группу контроля составили 24 пациента с циститом и мочекаменной болезнью. Тотальную РНК из осадков мочи выделяли с помощью набора «РИБО-сорб», геномную ДНК — набора «ДНК-сорб-С» (ООО «Интерлабсервис»). Обратную транскрипцию с отжигом случайных олигонуклеотидов осуществляли с применением набора High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Invitrogen). Экспрессию генов PCA3 и TMPRSS2-ERG определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) с TaqMan-зондами FAM-BHQ на детектирующем термоциклере StepOnePlus (Applied Biosystems) относительно эндогенного (ген GAPDH) и тканеспецифичного (ген KLK3) контролей. Статистическая обработка результатов включала сравнительный анализ групп с помощью точного критерия Фишера и определение диагностической чувствительности и специфичности.
В результате проведенного ранее исследования тестовой выборки парафиновых блоков с РПЖ, ПИН, ДГПЖ и нормальной тканью простаты были установлены пороговые уровни для показателя ΔCt (PCA3-KLK3): норма ≥ 3,9, серая зона 3,8–1,68, гиперэкспрессия PCA3 ≤ 1,67. Значение ΔCt (PCA3-KLK3), равное 1,67 было использовано как пороговый уровень при исследовании экспрессии PCA3 в осадках мочи в настоящей работе. Все исследованные образцы осадка мочи от больных РПЖ характеризовались гиперэкспрессией PCA3. В двух случаях ПИН высокой степени отмечена гиперэкспрессия PCA3, которая в одном из них сочеталась с экспрессией TMPRSS2-ERG, тогда как в большинстве образцов ПИН и во всех исследованных образцах ДГПЖ показатель ΔCt (PCA3-KLK3) находился в пределах нормы или в серой зоне, также не выявлено гиперэкспрессии PCA3 в группе контроля. Экспрессия химерного онкогена TMPRSS2-ERG была выявлена в 50% аденокарцином и 33% случаев ПИН, при ДГПЖ и в контроле экспрессия TMPRSS2-ERG отсутствовала. Следует отметить, что высокая PIN относится к предраковым изменениям предстательной железы, которая более чем в 50% случаев переходит в аденокарциному, что объясняет трудности дифференциальной диагностики этих патологических форм с помощью молекулярных маркеров канцерогенеза. Комбинированный анализ PCA3 и TMPRSS2-ERG позволил определить РПЖ с чувствительностью более 90% и специфичностью 80%. В 25% случаев рака мочевого пузыря в осадках мочи были выявлены однонуклеотидные замены гена FGFR3, представляющие собой активирующие миссенс-мутации c.746C→G (p.S249C) и c.1144G→C (p.G382R), ассоциированные со злокачественными опухолями, в группе контроля соматических мутаций FGFR3 не обнаружено. Возможно, дополнительный анализ частых мутаций в гене PIK3CA и в промотере гена TERT позволит увеличить диагностическую чувствительность генетического тестирования осадков мочи при поверхностном раке мочевого пузыря.
Таким образом, проспективное исследование экспрессии генов PCA3, TMPRSS2-ERG и мутаций FGFR3 показало целесообразность их определения в осадках мочи пациентов при диагностике онкоурологических заболеваний, а также необходимость расширения панели используемых молекулярно-генетических маркеров.

Изменение относительной копийности генов OCT4 и SOX2 как маркер аденокарциномы желудка

Кит О.И., Водолажский Д.И., Геворкян Ю.А., Кутилин Д.С., Малейко М.Л., Двадненко К.В., Енин Я.С., Гудуева Е.Н.
Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ
Эл.почта: dvodolazhsky@gmail.com
Изменение числа копий генов или Copy Number Variation (CNV) является одним из основных механизмов контроля экспрессии ключевых для малигнизации генов, а точная идентификация и характеристика числа копий генов важна для понимания генетических основ биологии опухолей человека и создания предиктивных маркеров малигнизации. Октамер-4 (OCT4) и транскрипционный фактор SOX2, участвуют в регуляции работы человеческих эмбриональных стволовых клеток и поэтому могут играть важную роль в прогрессии развития опухолей. Поскольку мало что известно об эффективности OCT4 и SOX2 в качестве потенциальных биомаркеров прогрессии рака желудка, целью нашего исследования стало изучение относительной копийности этих двух генов в различных гистологических типах тканей рака желудка (аденокарцинома G1–2, аденокарцинома G3, аденокарцинома G3 в сочетании с перстневидноклеточным раком и перстневидноклеточный рак) по сравнению с прилежащими здоровыми тканями.
Материалы и методы: Клиническим материалом для исследования послужили ткани (опухолевые и условно здоровые) 29 пациентов Юга России с гистологически подтвержденным диагнозом рак желудка: аденокарциномой

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

G1-G2, G3, перстневидноклеточным и смешанным раком. Определение относительной копийности генетических локусов OCT4 и SOX2 проводили методом Real-Time qPCR (RT-qPCR). Принцип метода заключается в одновременной амплификации гена-мишени и референтного гена в опытной и контрольной пробах. Прямые и обратные праймеры были разработаны с использованием референтных последовательностей ДНК NCBI GenBank. Количественная RT-PCR амплификация проводилась с использованием термоциклера Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, USA) в соответствии с инструкциями производителя. Генетический локус B2M использовали в качестве референтного для нормализации полученных показателей количественной RT-qPCR.

Результаты: В ходе исследования установлено достоверное ($p<0.05$) уменьшение относительной копийности генов OCT4 и SOX2 у пациентов с аденокарциномой желудка стадии G 1–2 на 41% и 32% соответственно, а у пациентов с аденокарциномой желудка стадии G3 на 74% и 77% соответственно по сравнению с нормальной тканью желудка. Т.е. при дедифференцировке аденокарциномы желудка копийность генов OCT4 и SOX2 снижается в 1,8 и 2,4 раза соответственно. При других гистологических типах рака желудка (аденокарцинома G3 в сочетании с перстневидноклеточным раком и перстневидноклеточный рак) достоверного изменения относительной копийности генов OCT4 и SOX2 не обнаружено.

Заключение: Таким образом, наше исследование показало, что изменение относительной копийности генов OCT4 и SOX2 можно использовать в качестве молекулярного биомаркера, позволяющего дифференцировать аденокарциномы G1–2 и G3 от других гистологических типов рака желудка.

Нарушение функционирования механизмов репарации ДНК вследствие сдвигов в профиле экспрессии микроРНК в опухолевых клетках

Галицкий В.
Место работы: Институт биохимии имени А. В. Палладина НАН Украины, Киев
Эл.почта: volha@biochem.kiev.ua

Цель: Нестабильность генома, высокая частота мутаций и значительная изменчивость характерны для большинства опухолевых клеток, вследствие чего они способны быстро приобретать новые признаки и становиться устойчивыми к противоопухолевым препаратам. С другой стороны, опухолевый рост тесно связан с изменением профиля экспрессии клеточных микроРНК. Как правило, для трансформированных клеток, в частности, клеток рака молочной железы, характерна гиперэкспрессия микроРНК miR-18a/b, miR-19, miR-21, miR-23a/b, miR-29a, miR-155, miR-181, miR-206, miR-210, miR-221/222 и miR-375. Наши предыдущие исследования показывают, что гиперэкспрессия данных микроРНК необходима для несанкционированной пролиферации и выживания опухолевых клеток (Halytskiy, 2011), а также для возрастания их подвижности, потери межклеточных контактов (Halytskiy, 2013). Целью данного исследования является выяснение, каким образом сдвиги в профиле экспрессии микроРНК могут способствовать нарушению функционирования систем репарации ДНК.

Материалы и методы: Мишени микроРНК в транскриптах генов были определены in silico при помощи программного пакета TargetScan.

Результаты: Транскрипты примерно 60% генов, кодирующих элементы систем репарации ДНК, несут по крайней мере одну мишень для микроРНК, гиперэкспрессируемых в опухолевых клетках.

В частности, сайты связывания микроРНК miR-18a/b находятся в транскриптах генов UNG, TDP1, MLH3, DDB1, GTF2H5 (TTDA), ERCC1, RBBP8, FANCG (XRCC9), FANCI (KIAA1794), DCLRE1C (Artemis), ATM;

микроРНК miR-19 — в транскриптах генов SMUG1, MBD4, APLF, TDP1, RAD23B, GTF2H1, GTF2H5 (TTDA), ERCC4 (XPF), RAD51D, RBBP8, FANCC, BRCA2, FAAP20;

микроРНК miR-21 — в транскриптах генов TDP2, MSH2, RPA2, GTF2H5 (TTDA), ERCC4 (XPF), RAD51B/D, GEN1, FANCI (KIAA1794), BRIP1 (FANCJ), FANCM, ATM;

микроРНК miR-23a/b — в транскриптах генов NEIL1, MLH3, RAD23B, DDB1, GTF2H5 (TTDA), CCNH, ERCC4 (XPF), UVSSA (KIAA1530), MRE11A, GEN1, FANCA/D2, FANCG (XRCC9), FANCI (KIAA1794), DCLRE1C (Artemis);

микроРНК miR-27 — в транскриптах генов NTHL1 (NTH1), PARP3, TDP1, DDB1, RPA2, GTF2H2, GTF2H5 (TTDA), ERCC8 (CSA), MRE11A, FANCG (XRCC9), BRIP1 (FANCJ), FANCM, XRCC5 (Ku80);

микроРНК miR-29a — в транскриптах генов TDG, NEIL2, ALKBH3 (DEPC1), TDP1, MLH3, RPA1, ERCC2 (XPD), GTF2H5 (TTDA), ERCC6 (CSB), RAD52, MRE11A, FANCC/E;

микроРНК miR-155 — в транскриптах генов APLF, GTF2H5 (TTDA), ERCC6 (CSB), MRE11A, GEN1, FANCD2/F, RAD51C (FANCO), PRKDC;

микроРНК miR-181 — в транскриптах генов MBD4, APLF, RAD23B, GTF2H1/2, GTF2H5 (TTDA), UVSSA (KIAA1530), MRE11A, NBN (NBS1), GEN1, BRIP1 (FANCJ), FANCM, BTBD12 (SLX4), FAAP20, DCLRE1C (Artemis), ATM;

микроРНК miR-206 — в транскриптах генов TDG, TDP1/2, MLH3, RPA1, ERCC4 (XPF), RAD50/51/51B/54B, NBN (NBS1), GEN1, PRKDC;

микроРНК miR-221/222 — в транскриптах генов GTF2H5 (TTDA), ERCC4 (XPF), RAD50/51, MRE11A, FANCD2, ATM;

микроРНК miR-375 — в транскриптах генов OGG1, APEX1 (APE1), MSH3, MLH3, RAD51B, XRCC2, MRE11A, EME1.

Заключение: Гены, подвергающиеся микроРНК-зависимому сайленсингу, кодируют ферменты, а также другие белки, которые принадлежат ко всем важнейшим системам репарации ДНК — эксцизионной репарации, прямой репарации, репарации сшивок, вызванных ДНК-топоизомеразой, репарации путем гомологичной рекомбинации и репарации путем негомологичного воссоединения концов. Таким образом, микроРНК, гиперэкспрессия которых необходима для несанкционированной пролиферации и выживания опухолевых клеток, способны вызвать многоуровневое нарушение репарации ДНК. В результате создаются условия для резкого увеличения количества нерепарированных

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

мутаций клеточной ДНК, что способствует изменениям онкогенов, повреждению генов-супрессоров опухолевого роста, а в дальнейшем — и опухолевой прогрессии.

Нарушение функционирования систем репарации ДНК также способствует повышению изменчивости трансформированных клеток и, как следствие, более быстрому возникновению их устойчивости к химиотерапии. Однако, определив микроРНК-профиль каждой конкретной опухоли, можно теоретически предсказать уровень ее устойчивости к противоопухолевым препаратам с учетом механизма их действия и применять, при возможности, тот препарат, активность которого окажется ослаблена клеточными системами репарации ДНК в наименьшей степени.

МикроРНК-зависимый сайленсинг генов элементов системы репарации ДНК может быть одним из первых событий в цепи, ведущей к трансформации клетки. В случае значительных повреждений ДНК гистон-деацетилаза SIRT1 полностью отделяется от гетерохроматина и перемещается в места поврежденной ДНК. На фоне сайленсинга генов гистон-деацетилаз, гистон-метилтрансфераз и de novo ДНК метилтрансфераз, также вызываемого гиперэкспрессируемыми микроРНК (Halytskiy, 2013), это может способствовать реактивации мобильных элементов генома, что предопределяет резкое усиление количества повреждений ДНК и дестабилизацию генома.

Исследование мутационного статуса генов KRAS, BRAF, NRAS, PI3K у пациентов Алтайского края с колоректальным раком: тактика выбора метода лечения, прогноз

Иванов А.А.

Место работы: Алтайский филиал ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Барнаул.

Эл.почта: Anatolij0199@yandex.ru

Актуальность: Препараты, направленные против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), являются относительно эффективным видом лечения колоректального рака. Однако ряд молекулярных повреждений в опухолевой клетке обеспечивает её резистентность к проводимому таргетному лечению.

Это обусловливает возрастающую актуальность молекулярно-генетических исследований при КРР, а также необходимость внедрения новых эффективных методов лечения, учитывающих молекулярный портрет опухоли.

Цель оценить частоту клинически значимых мутаций в гене KRAS, BRAF, NRAS, PI3K у пациентов с КРР и использовать генетический статус опухоли для стратификация пациентов для дальнейшего лечения.

Материалы и методы: у 94 пациентов с КРР оценивался статус мутаций гена KRAS (G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D), BRAF (V600E), NRAS (12, 13 и 61 кодон). В 68 случаях оценивался статус мутации гена PI3K (H1047R, E 545K/D, E542K). Материал для исследования — ДНК опухолей, выделенная из ткани, фиксированной формалином и заключённая в парафин. Ткань, из которой выделяется ДНК, верифицировалась патоморфологом, проводилась оценка характера опухоли, количества опухолевой ткани в материале, при необходимости выполнялась макродиссекция выбранного фрагмента. Выделение ДНК — FFPE QIAGEN, по протоколу производителя. Определение мутаций в генах KRAS, BRAF, NRAS, PI3K проводили методом аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени.

Результаты: В нашей группе пациентов мутации гена KRAS выявлены в 41 случаях (43,6%). Преобладали — G12V и G12D; G12V обнаружена в 13 (31,7%) из 41 случая, G12D выявлена в 12 (29,2%) наблюдениях, на долю других мутаций в гене KRAS (G12C, G12S, G12A, G13D) приходилось 34,1%, в 2 случаях (4,8%) выявлено сочетание генетических повреждений (G12C и G12D). В 3 из 94 наблюдений (3,2%) определена мутация BRAF T1799A (V600E), в сочетании с диким типом гена KRAS, NRAS. Мутации в гене NRAS выявлены в 3 (3,2%) из 94 образцов в сочетании с диким типом генов KRAS, BRAF, PI3K. Мутация в гене PI3K встречалась в 6 (8,8%) из 68 наблюдений. E542K обнаружена в 3 (50%) случаях из 6, E545K/D в 2 (33%) и H1047R в 1 (16.6%) наблюдении.

Выводы: Таким образом, мутантный статус гена KRAS выявлен у 43,6% больных, у 3,2% пациентов отмечена мутация BRAF V600E, мутация гена NRAS выявлена у 3,2% больных. Мутации в генах KRAS, BRAF, NRAS находятся в реципрокных взаимоотношениях. Мутация в гене PI3K встречалась в 8,8% случаях. Результаты настоящего исследования позволяют стратифицировать пациентов для эффективного использования направленных видов терапии и выявления больных с генетически обусловленным агрессивным поведением опухоли.

Исследование генетических вариантов генов KITLG, SPRY4 и BAK1, определяющих повышенный риск развития герминогенного рака яичка у пациентов с бесплодием, обусловленным AZF-c делецией Y-хромосомы

Ивкин Е.В.[1], Михайленко Д. С.[2], Ефремов Г.Д.[2], Черных В.Б.[3], Лоран О.Б.[1], Немцова М.В[3].

Место работы: [1] ГОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва; [2]ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России, Москва; [3]ФГБУ «Медико-генетический центр РАМН», Москва

Эл.почта: e.ivkin@hotmail.com

Введение: Герминогенная опухоль яичка (ГОЯ) является мультифакториальным заболеванием с выраженным наследственным компонентом. К клиническим факторам риска развития ГОЯ относятся крипторхизм и тестикулярный микролитиаз, а также мужское бесплодие, ассоциированное с делецией AZF-c района на Y -хромосоме, известного также, как gr/gr делеция.

В последнее время, благодаря полногеномным исследованиям, удалось идентифицировать гены KITLG, SPRY4 и BAK1, которые контролируют дифференцировку и миграцию эмбриональных половых клеток и участвуют в нормальном развитии ткани яичек и сперматогенезе. Сегодня известны однонуклеотидные замены в ДНК этих генов, которые могут оказывать влияние на эти процессы, приводя к их нарушению, развитию азооспермии или патоспермии, а затем и опухоли яичка.

Цель исследования: Определение аллелей и генотипов высокого риска у пациентов с мужским бесплодием для

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

формирования группы риска развития ГОЯ и клинического мониторинга.

Материалы и методы: Нами модифицирована система детекции аллелей и проведено исследование генотипов высокого риска в генах SPRY4 (rs4624820, rs6897876), KITLG (rs995030, rs1508595) и BAK1 (rs210138), у 80 фертильных мужчин в возрасте 25–45 лет и 65 пациентов, страдающих мужским бесплодием, генетически обусловленным делецией AZF-c на Y–хромосоме.

Делеция AZF-локуса подтверждена молекулярно-генетическими методами у 65 пациентов с клиническим бесплодием.

Результаты: Сочетание генотипов пяти генотипов высокого риска по всем трем генам выявлено у 4 из 80 нормальных фертильных мужчин, 9 из 65 пациентов с мужским бесплодием, обусловленным делецией AZF-c. Нам не удалось выявить достоверного повышения частоты сочетания генотипов высокого риска среди пациентов с мужским бесплодием по сравнению с нормальными фертильными мужчинами (p=0,075), что, вероятно, связано с небольшим количеством обследованных.

Заключение: Выявленные нами пациенты с мужским бесплодием, имеющие сочетание генотипов высокого риска по всем генам KITLG, SPRY4 и BAK1, имеют повышенный риск развития ГОЯ, что должно учитываться при их консультировании и дальнейшем обследовании. Генотипирование пациентов из клинических групп высокого риска (бесплодие, наличие криптохизма и тестикулярного микролитиаза) может являться дополнительным фактором индивидуального прогноза для пациента.

Оценка степени гетерогенности уровня экспрессии генов TYMS, TYMP, DPYD, и UMPS при колоректальном раке

Бабенко А. С., Смирнов С. Ю., Дурейко Е. В., Смолякова Р. М.
Место работы: РНПЦ Онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь
Эл.почта: a.babenko@omr.med.by

Генетическая гетерогенность злокачественных новообразований является одной из основных причин химио- и иммунорезистентности как первичных опухолей, так и метастазов, а также фактором раннего рецидива и плохого прогноза. В контексте современных технологий и знаний в сфере молекулярной клинической диагностики весьма оправданным становится изучение степени генетической гетерогенности опухоли в каждом конкретном случае. К сожалению, возможность точной оценки до сих пор остаётся в перспективе, однако уже сегодня существуют возможности повышения вероятности точного определения профиля молекулярных маркеров опухоли, а значит и повышения качества терапии. Относительный уровень экспрессии генов TYMS, TYMP, DPYD и UMPS широко используется в клинической практике при выборе схемы терапевтического вмешательства при колоректальном раке. Как показывают многочисленные исследования на примере TYMS, эффективность терапии во многом зависит от генетической гетерогенности, т.е. наличия восприимчивых и невосприимчивых клонов внутри конкретной опухоли.

Целью настоящей работы является оценка степени генетической гетерогенности уровня экспрессии генов TYMS, TYMP, DPYD и UMPS в образцах опухолевой ткани толстой кишки и минимального количества срезов образца опухолевой ткани для клинического анализа.

Материалы и методы: Материалом исследования послужили клинические данные о пациентах получивших лечение в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова в 2013–2014 гг. В исследование включены 13 пациентов, страдающих колоректальным раком. Диагноз установлен на основании классификации ВОЗ и подтверждён двумя патологами РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова. Ни один из пациентов не получал лучевую терапию или химиотерапию до операции. Непосредственно после операции и осмотра патологом, образцы опухолевой ткани помещались в жидкий азот. Все образцы хранили не более 6 месяцев в низкотемпературном морозильном шкафу при –70oC. Для анализа использовали 6 случайных срезов каждого образца опухолевой ткани и 2 случайных среза образцов морфологически неизменённой ткани. Масса среза не превышала 20 мг. Взвешивание образцов ткани осуществляли на льду, непосредственно перед помещением в буферный раствор для лизиса «RNAqueous — 4PCR kit» (Амбион, США). Общую фракцию РНК выделяли с помощью набора реагентов «RNAqueous-4PCR kit» (Амбион, США), согласно протоколу производителя. Концентрацию и степень очистки общей фракции РНК оценивали с помощью спектрофотометра Cary 50 (Varian, США). Целостность РНК оценивали с помощью агарозного гель-электрофореза. Обратную транскрипцию проводили с использованием набора реагентов High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США) согласно протоколу производителя. На одну реакцию использовали 1 мкг общей фракции РНК. Все наборы специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов для ПЦР в режиме реального времени сконструированы с использованием бесплатных онлайн приложений (primer 3.0, mfold, rnafold) и базы данных NCBI Gene. ПЦР в режиме реального времени проводили с помощью амплификатора iQ5 (Bio-Rad, США) и набора реагентов Maxima Hot Start Taq DNA Polymerase (Fermentas, Литва). Объём реакционной смеси составил 25 мкл. Состав реакционной смеси: 50 нг кДНК; 0,5 мкМ каждого олигонуклеотида, включая TaqMan зонд для ПЦР; 0,2 мМ каждого dNTP; 50 мМ KCl; 25 мМ Трис-HCl; 2 мМ MgCl2 и 1,25 ME Hot Start Taq ДНК-полимеразы. Условия циклирования: 50 °C 2 мин, +95 °C 5 мин и 45 циклов: +95 °C 10 с, +60 °C 60 с. Измерение флуоресценции образца проводилось в конце каждого цикла амплификации по каналу FAM. Для получения значений Cp использовали метод максимума второй производной кривых флуоресценции образцов. Для нормализации количественных данных ПЦР использовали RNU12 и SCARNA5. Для оценки относительного уровня экспрессии генов-мишеней использовали метод. Эффективность реакций для каждой мишени варьировала в пределах 5%. В качестве значений нормы использовали среднее арифметическое по всем 13 образцам в дублях.

Результаты: При анализе уровня экспрессии гена TYMS повышенная экспрессия выявлена в 9 случаях (69%), при этом ни в одном случае не выявлена во всех 6 срезах. Повышенный уровень экспрессии гена TYMP, в свою очередь, установлен в 10 случаях (76%), также ни в одном случае не

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

выявлен во всех 6 срезах. Для генов DPYD и UMPS повышенный уровень выявлен в 10 и 9 случаях соответственно (76% и 69%), при этом в одном из случаев уровень UMPS повышен во всех 6 срезах. Для сравнения, по результатам 1 среза повышенный уровень экспрессии гена TYMS варьировал в диапазоне от 0 до 4 случаев (0–30%), в среднем 15,3%. Аналогично для TYMP — диапазон от 2 до 5 случаев (15–38%), в среднем 26,9%; для DPYD — диапазон от 2 до 6 случаев (15–46%), в среднем 30,7%; для UMPS — диапазон от 2 до 7 случаев (15–53%), в среднем 32,0%. С использованием гипергеометрического распределения установлено, что наименьшее число срезов для адекватной оценки относительного уровня экспрессии — 4. При этом вероятность выявить повышенный уровень экспрессии исследуемых генов в условиях конкретного эксперимента по одному срезу составляет порядка 40%, по 2 срезам — 84%, по 3–93% и по 4–97%.

Заключение: В рамках выполненной экспериментальной работы установлено, что оптимальное число срезов опухолевой ткани кишечника для анализа с учётом генетической гетерогенности составляет 4. Меньшее число срезов приводит к повышению вероятности получения ложноотрицательных результатов.

Изменение относительной копийности апоптоз – регулирующих генов при малигнизации тканей желудка

Кит О.И., Водолажский Д.И., Геворкян Ю.А., Кутилин Д.С., Малейко М.Л., Ильченко С.А., Гончаров И.В., Двадненко К.В., Енин Я.С., Гудуева Е.Н.

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ

Эл.почта: dvodolazhsky@gmail.com

Рак желудка продолжает удерживать второе место в мире по показателю общей летальности от злокачественных новообразований. Раковые клетки получают возможность выживать в организме за счет изменений в апоптозных сигнальных путях, что обеспечивает приобретение ими такого свойства как иммортализация. Копийность генов или вариация числа копий генов — вид генетического полиморфизма, результатом которого может явиться снижение или повышение числа копий определенного гена с соответствующими активирующими или супрессивными последствиями для работы соответствующего гена или всего сигнального пути. Идентификация генов, которые как амплифицируются, так и делетируются очень важна, потому что эти гены могут представлять инициаторную точку генетических изменений при онкологических заболеваниях. Поэтому целью нашего исследования стало исследование изменения относительной копийности генетических локусов, ответственных за апоптоз с целью разработки соответствующих онкомаркеров.

Материалы и методы: Клиническим материалом для исследования послужили ткани 29 пациентов Юга России с гистологически подтвержденным диагнозом рак желудка: аденокарциномой G1-G2 и G3, перстневидноклеточным и смешанным раком. Определение относительной копийности 7 генетических локусов (BAX, CASP3, CASP8, BCL2, CASP8/FADD, P53, CASP9) проводили методом Real-Time qPCR (RT-qPCR). Прямые и обратные праймеры были разработаны с использованием референтных последовательностей ДНК NCBI GenBank. Количественная RT-PCR амплификация проводилась с использованием термоциклера Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, USA) в соответствии с инструкциями производителя. Генетический локус B2M использовали в качестве референтного для нормализации полученных показателей количественной RT-qPCR.

Результаты: У пациентов с аденокарциномой желудка (стадия G3) в рамках настоящего исследования обнаружены статистически достоверные снижения копийности 5 генетических локусов в опухолевой ткани желудка по сравнению с нормальной тканью. Относительная копийность была статистически достоверно снижена для порогового уровня $p<0.05$ для генов: BAX на 85.5%, CASP3 на 59.7%, CASP8 на 70.6%, BCL2 на 87.1% и CASP9 на 68.8%. У пациентов со смешанным типом рака (аденокарцинома G3 + перстневидноклеточный рак) обнаружено статистически достоверное для порогового уровня ($p<0.05$) снижение копийности генов BAX на 24%, CASP8 на 22% и CASP9 на 19%. У пациентов с перстневидноклеточным типом рака желудка обнаружено статистически достоверное снижение относительной копийности гена P53 на 46% ($p<0.01$) по сравнению с прилегающей нормальной тканью. При этом относительная копийность гена BCL2 статистически достоверно увеличилась на 90% ($p<0,05$). Достоверного изменения копийности генетических локусов регуляции апоптоза в тканях пациентов с аденокарциномой желудка стадий G1–2 в ходе данного исследования мы не обнаружили.

Заключение: Таким образом, полученные данные свидетельствуют о важной роли изменения копийности апоптоз-регулирующих генов BAX, CASP3, CASP8, BCL2, P53 и CASP9 в малигнизации тканей желудка и возможном использовании их относительной копийности в качестве онкомаркеров.

Возможности лечения специфических плевритов в амбулаторных условиях

Павлишинец В.М., Суходольская Ю.В., Петрова В.Д., Лазарев А. Ф.

Место работы: КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Алтайский филиал РОНЦ им.Н.Н. Блохина

Эл.почта: aoc@ab.ru

Актуальность: Опухолевый плеврит частое осложнение злокачественных новообразований, так, при раке яичников он встречается у 10% больных, при раке молочной железы, легкого у 24–50%, что значительно ухудшает качество жизни этой категории больных (М. Б. Бычков, 2010). Однако, вследствие дефицита кадров на местах и потере терапевтического интереса к онкологическим больным, нуждающимся в паллиативной помощи, последняя сводится к лечению только хронического болевого синдрома.

Цель: Изучить возможность оказания паллиативной медицинской помощи онкологическим больным со специфическим плевритом в амбулаторных условиях.

Материалы и методы: В 2013 г. нами было пролечено 34 пациента (12 мужчин и 22 женщины) со специфическим плевритом в амбулаторных условиях. По локализации первичной опухоли больные распределялись следующим образом: рак легкого — 9 (26,5%) человек, мезотелиома плевры — 4 (11,8%), рак молочной желе-

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

зы — 14 (41,2%), рак желудка — 1 (2,9%), рак пищевода — 1 (2,9%), рак почки — 2 (5,8%), рак яичников — 3 (8,7%). У 2 больных с раком легкого (5,8%) специфический плеврит диагностирован впервые (III и IV ст), у остальных пациентов (94,2%) отмечалось прогрессирование основного процесса. Диагноз у всех больных был морфологически верифицирован. Оценка по ECOG-WHO составляла от 0 до 2 баллов. Показанием для плевральных пункций и внутриплеврального введения химиопрепарата служили: неэффективность системной химиотерапии, наличие выпота в плевральной полости выше уровня II — III ребра, выраженной одышки с явлениями легочной или легочно-сердечной недостаточности, при ожидаемой продолжительности жизни более 2 недель. Для введения использовались препараты платины и 5-фторурацила в стандартных дозах после эвакуации жидкости. Схема внутриплевральной химиотерапии: карбоплатин 450 мг в 1 день, 5-фторурацил 500 мг — 3,5,7 день с интервалом между курсами 3 недели. 4 курса получили 3 (8,8%) человека, 3 курса — 11 (32,4%) человек, 2 курса — 14 (41,2%), 1 курс — 6 (17,6%) человек.

Результаты: 33 (97,0%) пациента отметили субъективное улучшение самочувствия: уменьшение одышки, боли, явлений сердечно-легочной недостаточности; повышение двигательной активности, аппетита. Объективная оценка внутриплевральной химиотерапии: полный эффект достигнут у 4 (11,7%) пациентов (причем, у 1 пациента прекращение экссудации в плевральной полости достигнуто в процессе 1 курса х/терапии). Частичный эффект достигнут у 14 (41,2%), стабилизация — у 11 (32,4%), прогрессирование — у 5 (14,7%). Прогрессирование, приведшее к прерыванию внутриплевральной химиотерапии, связано у 2 (5,8%) пациентов с нарастающими явлениями сердечно-легочной недостаточности, у 3 (8,8%) — с нарастанием болевого синдрома, повлекшего за собой назначение анальгетиков II списка. У 18 (52,9%) человек достигнута цитологическая ремиссия. У 9 (26,4%) человек зарегистрирована гастроинтестинальная токсичность 1–2 степени, которая купировалась назначением обычных антиэметиков, ферментов, препаратов, улучшающих моторику ЖКТ. Гематологической токсичности зафиксировано не было.

Вывод: Таким образом, для улучшения качества жизни онкологическим больным со специфическим плевритом при неэффективности системной химиотерапии возможно проведение внутриплевральной паллиативной химиотерапии в амбулаторных условиях.

Потребность онкологических больных в паллиативной медицинской помощи, расчитанная по объему фактически оказанной помощи в условиях стационара в последний год жизни

Введенская Е. С.
Место работы: ГБУЗНО «НОЦ СПИД»
Эл.почта: evveden@yandex.ru

Государственная программа развития здравоохранения в Российской Федерации содержит раздел «паллиативная медицинская помощь» (ПМП), на основе чего сегодня в регионах создается инфраструктура для оказания ПМП инкурабельным больным вне зависимости от их диагноза. Сама идея развития ПМП возникла в онкологии в связи с необходимостью облегчения страданий инкурабельных больных.

Целью исследования было определение потребности больных ЗНО 4 клинической группы в стационарной ПМП в последний год жизни по фактическому использованию служб здравоохранения.

Материалы и методы: Была произведена выкопировка данных о госпитализациях в последний год жизни (в том числе в последний месяц жизни) больных, умерших от ЗНО на дому, из 268 амбулаторных карт (Форма № 025/у-04), находившихся под наблюдением участковых врачей-терапевтов. Исследуемую группу больных составили пациенты 18 лет и старше с диагнозом ЗНО 4 клинической группы, с равным соотношением мужчин и женщин. Метастазы имели место у 43,75%±3,1 больных.

Результаты: Больные, умершие от ЗНО на дому, в последний год жизни получали стационарную медицинскую помощь (69,5 госпитализаций на 100 больных в течение года) преимущественно в стационарах по месту жительства (79,77 от всех госпитализаций, (ДИ 78,9%-80,6%)), и 20,23±3,0% в областном онкологическом диспансере. Все больные в течение года использовали 75011,33 койкодня или 220,62 койки. 220 коек можно расценивать как минимальную потребность больных ЗНО в ПМП, в том числе в условиях специализированного стационара (33,54 койки).

Заключение: Таким образом, впервые в результате научного исследования определена минимальная потребность больных ЗНО в стационарной ПМП на основе фактического использования стационаров (один из подходов оценки потребности населения в ПМП). Изучение объема фактически оказываемой стационарной помощи инкурабельным больным ЗНО в последний год жизни дает нам информацию, которую необходимо учесть при планировании и организации ПМП в регионе.

Исходя из того, что оказание специализированной ПМП требуется больным ЗНО не только в последний год жизни, полученное нами расчетное число следует считать минимальным. Необходимое число коек будет в значительной степени определяться эффективностью оказания ПМП на уровне первичного звена, для чего необходимо проведение существенных преобразований в работе амбулаторно-поликлинической службы. Определенный объем фактически оказанной стационарной помощи больным, умершим от ЗНО, в течение года составил 80,12% от объема, рассчитанного по нормативу, рекомендованному Государственной программой развития здравоохранения Российской Федерации до 2020 года (Подпрограмма 6). То есть надо иметь в виду, что до 80% от числа развернутых коек ПМП в современных условиях должно быть выделено для больных ЗНО, и лишь около 20% — для оказания специализированной ПМП больным с другими нозологическими формами заболеваний. Очевидно, что существует группа онкологических больных с серьезными медицинскими проблемами, нуждающихся в специализированной ПМП, которая может быть им предоставлена на базе онкологических диспансеров (вполне оправдано создание отделения специализированной ПМП в структуре ООД) или в отделениях специализированной ПМП при обязательном участии специалистов-онкологов.

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Комплексная реабилитация больных раком молочной железы

Ткаченко Г. А., Воротников И. К.
Место работы: ФГБУ РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН
Эл.почта: mitg71@mail.ru

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин. Современные комплексные методы лечения позволяют значительно продлевать жизнь пациенткам, но лечение этого заболевания в ряде случаев требует выполнения оперативных вмешательств, приводящих к выраженному косметическому дефекту, анатомо-функциональным нарушениям, серьезным психологическим проблемам — формируется постмастэкомический синдром. По данным Российской статистики инвалидность по заболеванию, основной причиной которой являются осложнения радикального лечения РМЖ, получают около 42% женщин. Рост числа инвалидов — одна из актуальных государственных проблем. Ее решение требует повышения профессионального уровня всех специалистов, участвующих в лечении, профилактике и реабилитации. Выявление злокачественной опухоли в молочной железе сопровождается двойным психогенным стрессом, в основе которого лежит не только страх перед смертельно опасным заболеванием, но и страх перед утратой молочной железы, органа, ассоциируемого с женской идентификацией. Это приводит к определенной перестройке психики и поведения, порождая сложную систему переживаний, ведущих к нарушению привычного жизненного стереотипа, затруднению адаптации. Эти психологические сдвиги носят довольно затяжной характер: от нескольких недель до двух — трех лет. При отсутствии своевременной психологической помощи происходит трансформация отдельных признаков неблагополучия (личностных реакций) в устойчивые психические состояния, которые в дальнейшем приводят не только к существенному ухудшению психического состояния, но и накладывают отпечаток на всю систему жизнедеятельности. Кроме того, страх перед болезнью часто вызывает полный отказ от прежнего жизненного стереотипа или значительно изменяет его, что приводит к реконструкции личности инвалида. Поэтому на наш взгляд, лечение больных РМЖ обязательно должно сопровождаться психологической реабилитацией, направленной на максимальное восстановление психологического и социального благополучия. Задача комплексной реабилитации онкологического больного состоит в том, чтобы способствовать максимально быстрому и качественному преодолению отрицательных поведенческих и эмоциональных последствий болезни. Огромное значение для оказания своевременной и качественной медико-психологической помощи лицам, имеющим ограниченные возможности жизнедеятельности, имеет правильный подбор необходимых методов и способов диагностики их психического статуса, личностных особенностей. Это во многом определяет исход и направленность лечебных и реабилитационных мероприятий

Современные подходы к реабилитации больных РМЖ включают три аспекта: медицинский, социальный и психологический. Для медицинской реабилитации больных основные усилия направлены на профилактику и лечение лимфатического отека, предупреждение и лечение контрактуры плечевого сустава, ликвидацию явлений пареза плечевого нервного сплетения на оперированной стороне, устранение косметического дефекта. Для некоторых женщин привыкнуть к новым контурам тела не просто сложно, а невозможно, поэтому косметическое замещение возникшего дефекта может восполняться с помощью реконструктивно-пластических операций.

Социальная реабилитация включает профессиональную, социально-бытовую и социально-средовую адаптацию. Одним из существенных показателей социальной активности является восстановление трудоспособности после проведенного радикального лечения РМЖ. Снижение физической, а нередко и умственной активности, как следствие комбинированного или комплексного воздействия на злокачественный процесс, отрицательно сказывается на психологическом состоянии женщины и подчеркивает ее неполноценность. Активизация деятельности, участие в решении общественно полезных задач благотворно влияют на психику, отвлекают сосредоточенное внимание на своем самочувствии, снижает ощущение бесперспективности. Основной задачей психологической реабилитации является коррекция психоэмоционального состояния. Психологическая коррекция позволяет преодолеть негативные переживания, страх, боль, тревогу, связанные с болезнью, изменить нерациональные установки, дезадаптивные способы поведения, выделить важные цели, мобилизовать внутренние силы организма, создать новые перспективные модели восприятия и поведения.

Таким образом, комплексный подход, оказывает решающее воздействие в адекватном восстановлении психологического здоровья больных раком молочной железы.

Сопровождающая терапия у пациентов с высоким риском развития осложнений системной химиотерапии

Дрогомирецкая Е. И., Топузов Э.Э., Топузов Э.Г., Балашов В.К., Ерохина Е.А., Бобраков М.А., Круглов А.Н., Захарова П.А., Бараков Я.Д., Манджаева С.У., Некрасов Р.А. Слюсарев А.В.
Место работы: ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова Минздрава России», Санкт-Петербург
Эл.почта: drogomir@yandex.ru

Цель: Обобщить 10-летний опыт проведения сопровождающей терапии у пациентов раком органов брюшной полости, получавших комбинированное лечение — хирургическое вмешательство в сочетании с различными режимами системной противоопухолевой химиотерапии (ХТ), и имеющих высокий риск развития осложнений ХТ.

Материалы и методы: За период с 2003 по 2014 гг. в онкологическом отделении больницы Петра Великого (клиника госпитальной хирургии им. В. А. Оппеля) проводилось комбинированное лечение 180 пациентов с высоким риском осложнений периоперационного периода и лекарственного противоопухолевого лечения. Все больные страдали злокачественными опухолями органов брюшной полости различной локализации: ободочной кишки — 63, желудка и гастроэзофагеального перехода — 42, поджелудочной железы — 48, рак других органов —

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

27 пациентов. Все больные оперированы. Радикальные вмешательства выполнены — 30, циторедуктивные вмешательства — 56, паллиативные вмешательства — 94 пациентам. У 22 больных за период лечения выполнены реконструктивно-восстановительные операции. Повторные циторедуктивные вмешательства выполнены 22 пациентам (в том числе, неоднократные 13). Операции по поводу рака другой локализации выполнены 6 пациентам. У 123 больных имелись отдаленные метастазы (в один орган — 41, в два и более — 82), как измеряемые, так и неизмеряемые при компьютерной томографии. У 143 пациентов имелась цитологическая и гистологическая верификация опухоли, у 37 пациентов раком поджелудочной железы — только цитологическая. Все пациенты имели факторы риска развития осложнений системной химиотерапии. Монохимиотерапия (МХТ) проведена 114 пациентам, полихимиотерапия (ПХТ) 206, в комбинации с таргетными препаратами — 22. ХТ 1-й линии проведена 69 пациентам, две линии ХТ — 93, 3 и более линии — 18. Все пациенты получали сопровождающую терапию, у 143 из них основу ее составили метаболические препараты.

Результаты: Все 180 больных, включенных в исследование, имели 3 и более фактора риска развития осложнений противоопухолевой ХТ: ECOG 2 на день начала противоопухолевого лечения и/или ECOG 3 (в анамнезе, до начала ХТ) — 131 пациент; наличие сопутствующих заболеваний и послеоперационных расстройств, в совокупности затрагивающих более трех систем организма — 139 пациентов; наличие в анамнезе эпизода декомпенсации одного и более сопутствующего заболевания или послеоперационного расстройства — 48 пациентов; возраст 70 лет и старше — 63 пациента; изменение гематологических показателей на уровне G1 по CTC NCIC, изменение уровня печеночных ферментов и метаболические нарушения, соответствующие уровню G1 или 2 по CTC NCIC, изменение клиренса креатинина в анамнезе или до начала ХТ — 161 пациент; предшествующая ХТ и лучевая терапия — 117 пациентов. Пациенты распределялись в группы с различной сопровождающей терапией: 1-я группа — больные, получавшие «базовую» терапию (37); 2-я группа — 143 пациента, получавшие дополнительно метаболическую терапию на основе препаратов янтарной кислоты. Группа 2 состояла из трех подгрупп: 45 пациентов, получивших Реамберин в дозе 400 мл/сутки, Цитофлавин (79 пациентов) в дозе 10 или 20 мл/сутки и 19 пациентов, в терапии которых использовали Ремаксол 400 мл/сутки. В качестве базовой терапии в состав смесей входили глюкокортикоиды, блокаторы Н2 гистаминовых рецепторов, метоклопрамид, препараты калия и магния, антигистаминные препараты и некоторые другие. Смеси вводились в виде внутривенной инфузии, в день инфузии системного химиопрепарата. Ондансетрон применяли только при высокой эметогенности химиопрепарата. Дополнительно все пациенты получали противоязвенную терапию курсами, нутриционную поддержку и ферментные препараты. Нутриционная поддержка начиналась на дооперационном этапе у 102 пациентов, корректировалась в зависимости от трофологического статуса пациента, клинико-лабораторных показателей и данных биоимпедансного исследования в динамике, продолжалась весь период ХТ только у 79 пациентов. Коррекция сопутствующих заболеваний выполнялась на дооперационном этапе и в динамике совместно с профильными специалистами, имеющими опыт работы с онкологическими пациентами. Обезболивающая терапия не отличалась от общепринятой: при легкой боли пациенты принимали парацетамол и НПВС, при слабых и умеренных болях — трамадол в комбинации с НПВС, при умеренной и значительной боли — морфин или фентанил. Предпочтение отдавали таблетированным формам и трансдермальным системам. Отмечено некоторое снижение потребности в анальгетиках в группе получавших Цитофлавин, что требует дальнейшего изучения. Проведение ХТ сопровождалось развитием побочных реакций у 100% пациентов на второй и третьей линиях. Однако, частота возникновения различных видов токсичности неодинакова: в 1й группе наиболее часто встречались гастроинтестинальная (30 пациентов) и гематологическая (29 пациентов) токсичность, в том числе 2 случая фебрильной нейтропении. Несколько реже (у 14 пациентов) выявлена гепато- и нефротоксичность. Кардиоваскулярная токсичность G2 по CTC NCIC у 1, поражение нервной и респираторной систем — у 4 пациентов. В группе пациентов, получавших Реамберин с МХТ отмечалась аллопеция G1 по CTC NCIC у 12 и анемия G1 по CTC NCIC у 9 больных. При проведении ПХТ в этой же группе отмечена гастроинтестинальная токсичность (13 пациентов), преимущественно G 1–2 по CTC NCIC, (18 пациентов), гематологическая токсичность, в том числе 2 случая фебрильной нейтропении, гепато- и нефротоксичность (14), кардиоваскулярная и респираторная токсичность не отмечены. У 3 пациентов развилась периферическая нейропатия до уровня G2 по CTC NCIC. В группе пациентов, получавших Цитофлавин у 14 с МХТ осложнений не отмечено. При проведении ПХТ у 18 пациентов этой группы спектр гастроинтестинальной токсичности сместился в сторону легкого стоматита и диареи, корригируемых без отмены или уменьшения доз цитостатиков. Гематологическая токсичность в группе с Цитофлавином наступала значительно позже, чем в других группах, фебрильной нейтропении не отмечено. В группе с Ремаксолом все больные имели метастатическое поражение печени с высоким уровнем ферментемии. Применение Ремаксола позволило провести ПХТ без снижения доз цитостатиков всем пациентам, сроки восстановления функции печени между циклами также уменьшились на 32%.

Заключение: Применение препаратов янтарной кислоты в составе сопровождающей терапии значительно снизило как количество осложнений системной химиотерапии, так и их тяжесть. Это, в свою очередь, позволило сохранить необходимые разовые и курсовые дозы химиопрепаратов без изменений у большего числа пациентов. Использование реамберина, в нашем представлении, наиболее целесообразно у больных, получающих МХТ, в составе премедикации, с целью коррекции водно-электролитного баланса и «легкой» цитопротекции. Цитофлавин зарекомендовал себя, как препарат выбора сопровождающей терапии, обеспечивающий стабильную цитопротекцию при любом режиме ПХТ, а наличие его таблетированных форм значительно расширило возможности пролонгированной цитопротекции на весь период ПХТ. Использование Ремаксола, по нашим данным, наиболее целесообразно у пациентов с множественным метастатическим поражением печени, гепатоцеллюлярной карциномой, так как приводит к снижению риска печеночной токсичности.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возможности лечения злокачественных новообразований коркового и мозгового вещества надпочечников

Пучинская М.В.[1], Масанский И.Л.[2]
Место работы: [1]Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», [2]УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер», Минск, Республика Беларусь
Эл.почта: puchinskaya_m@mail.ru

Первичные (неметастатические) злокачественные опухоли надпочечников (ПЗОН) являются редкой онкологической патологией. В связи с длительным бессимптомным течением они часто выявляются лишь на поздних стадиях, что ведёт к плохим результатам лечения и высокой смертности пациентов. Основными видами ПЗОН, в соответствии с делением надпочечников на корковое и мозговое вещество, являются адренокортикальный рак (АКР) и злокачественная феохромоцитома (ЗФХЦ). Их клинические проявления часто бывают схожи и для установления диагноза необходимо морфологическое исследование опухоли. В то же время в силу различий в источнике и биологических характеристиках опухолей (так, в АКР и ЗФХЦ выявлены нарушения разных сигнальных путей и внутриклеточных процессов, мутации разных генов) они могут протекать по-разному, в том числе после стандартных методов лечения. В связи с редкостью данной патологии мы считаем необходимым представить опыт нашего центра по лечению пациентов с ПЗОН, а также некоторые различия между АКР и ЗФХЦ.

Цель исследования: оценить и сравнить возможности лечения АКР и ЗФХЦ на базе Минского городского клинического онкологического диспансера (МГКОД).

Материалы и методы: В базе данных пациентов МГКОД был проведён автоматизированный поиск пациентов с ПЗОН (код по МКБ-10 C74.0, C74.1, C74.9), проходивших лечение в 2001–2011 годах. Пациенты с доброкачественными новообразованиями надпочечников в данное исследование не включались. Далее на основании амбулаторных карт и выписок из историй болезни проводился отбор пациентов с АКР и ЗФХЦ. Критерием включения пациентов в одну из указанных групп была гистологическая верификация диагноза. На этом этапе из исследования исключались пациенты с ПЗОН, верифицированными иными кроме гистологического методами (в силу невозможности однозначной оценки природы опухоли), а также несколько пациентов, при гистологическом исследовании опухолей у которых выявлялись другие варианты строения. Данные о пациентах с АКР и ЗФХЦ анализировались в программах Microsoft Excel и Statistica 6.0 (StatSoft.Inc) с использованием методов описательной и непараметрической статистики.

Результаты: За указанный период в МГКОД были взяты на учёт по поводу ПЗОН 84 пациента, в том числе 12 (14,29%) посмертно. Для подробного анализа были доступны данные 47 пациентов, лечившихся или наблюдавшихся в МГКОД. Среди них было 12 пациентов с АКР и 9 — с ЗФХЦ (отношение 1,33:1). Достоверных различий в возрасте пациентов с АКР и ЗФХЦ обнаружено не было (тест Манна-Уитни, $p>0,05$), хотя ЗФХЦ несколько чаще встречалась в более молодом возрасте. Следует также отметить, что среди пациентов с АКР преобладали мужчины, а с ЗФХЦ — женщины.

Хирургическое лечение было возможно у 16 пациентов, в том числе у 10 с АКР (83,3% пациентов с таким диагнозом) и 6 (66,7%) с ЗФХЦ. В большинстве случаев выполнялась адреналэктомия (АЭ), у 1 пациента с ЗФХЦ выполнена нефрадреналэктомия с лимфаденэктомией (ЛАЭ), у 1 с АКР — АЭ с ЛАЭ. 5 пациентам (2 с АКР и 3 с ЗФХЦ) в связи с большой распространённостью опухоли на момент установления диагноза проводилось только симптоматическое лечение. Лучевая терапия применялась у 2 пациентов (1 АКР, 1 ЗФХЦ) при прогрессировании болезни. Химиотерапия использовалась в 5 случаях (3 АКР и 2 ЗФХЦ), также преимущественно после прогрессирования.

Прогрессирование заболевания после хирургического лечения отмечалось у 5 пациентов (2 (16,7%) АКР и 3 (33,3%) ЗФХЦ), причём в 1 случае был отмечен рецидив, в остальных — метастазы опухоли в печень, лёгкие, бедренную кость.

На момент проведения анализа умерло 12 (57,14%) пациентов, 5 с АКР (41,7% пациентов с АКР) и 7 с ЗФХЦ (77,8% пациентов с ЗФХЦ). Смерть пациентов с АКР наступала в сроки от 9 до 148 месяцев после установления диагноза, а с ЗФХЦ — от 1 до 82. Как видно, пациенты с АКР умирали реже и через более длительный срок от начала заболевания, но тем не менее статистически достоверных различий в выживаемости пациентов с этими типами опухолей обнаружено не было (лог-ранговый тест, $p>0,05$), что может быть связано с малым объёмом выборки.

Заключение: По данным нашего исследования отмечалось несколько худшее течение ЗФХЦ (относительно более частое прогрессирование и смерть пациентов), однако в связи с малым числом пациентов различия не были достоверны. Кроме того, у многих пациентов с распространенными опухолями гистологическая верификация диагноза не проводилась, а при цитологическом исследовании опухоли коркового и мозгового вещества чаще всего не дифференцировались, что не позволяло отнести их к АКР или ЗФХЦ и ограничивало данное исследование преимущественно случаями ограниченных опухолей, когда было возможно радикальное хирургическое лечение, поэтому нужно помнить, что в целом частота радикально оперированных пациентов с ПЗОН существенно ниже приведённой в данной работе.

Следует отметить, что ПЗОН встречаются в практике даже специализированных онкологических учреждений достаточно редко, поэтому для получения более точных сведений о возможностях лечения данной патологии необходимо объединение информации большого числа центров. В то же время врачам нужно помнить о возможности выявления таких новообразований и знать тактику их лечения и дальнейшего наблюдения пациентов.

Оценка эффективности моноклональных антител в сочетании с химиотерапией в лечении больных диссеминированным колоректальным раком

Соколова Е.И., клинический ординатор, Тихонова Е.К., клинический ординатор

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Место работы: Санкт-Петербургский Государственный Университет, медицинский факультет, кафедра онкологии, г. Санкт-Петербург
Эл.почта: ek_sokolova@inbox.ru

Ежегодно регистрируется около 800 000 новых случаев колоректального рака и 440 000 смертей от этого заболевания. В России на 100 вновь выявленных случаев КРР приходится более 70 умерших от этого заболевания. Причинами этого являются высокая заболеваемость, несвоевременная диагностика, и как следствие, поздняя выявляемость. Пациенты нуждаются в системной лекарственной терапии, а в связи с низкой чувствительностью к препаратам возникает необходимость в поиске новых алгоритмов лечения.

Цель работы: улучшение показателей выживаемости пациентов с диссеминированным колоректальным раком.

Материалы и методы: Исследование проводилось на базе архивного материала СПБ ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». В исследовании использовались истории болезней 35 больных, получавших стационарное и амбулаторное лечение с 2005 года до марта 2013 года.

Пациенты были поделены на 2 группы: группа А (N=22), включающая пациентов, получавших схемы химиотерапии с добавлением МАТ к EGFR, группа В (N=13), включающая пациентов, получавших схемы химиотерапии с добавлением МАТ к VEGFR.

Все пациенты имели гистологическое и иммуногистохимическое подтверждение дигноза. Пациентам из группы А выполнялось молекулярно-генетическое тестирование для определения статуса гена KRAS. Пациенты получали стандартные режимы полихимиотерапии (FOLFOX, FOLFIRI) в сочетании с таргетными препаратами (МАТ к EGFR — цетуксимаб, панитумумаб; МАТ к VEGFR — бевацизумаб).

Для оценки общего состояния больных использовалась шкала ECOG. Для оценки эффекта лечения использовались следующие инструментальные методы: ультразвуковое исследование органов брюшной полости и органов малого таза, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. Динамика размеров опухоли определялась согласно критериям RECIST, также оценивались такие показатели как время до прогрессирования и общая выживаемость. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты: В группе А полного регресса опухолевых очагов не наблюдалось ни у одного из пациентов, частичный регресс был зафиксирован у 1 пациента, что соответствует 4,5%. Учитывая, что только в случае регистрации полного или частичного регресса можно говорить о достижении объективного ответа, таким образом, частота объективного ответа на лечение в группе А составила 4,5%.

Наиболее частым ответом на схемы с добавлением моноклональных антител являлась стабилизация процесса, которая отмечалась у 14 пациентов, что соответствует 63,6%. Прогрессирование заболевания регистрировалось у 7 пациентов (31,9%). Суммарный контроль заболевания наблюдался в 68,1% случаев. У всех пациентов с прогрессированием процесса средний возраст составил более 61,5 лет и количество метастатически пораженных органов превышало 2. Т.о. очевидно, что к факторам, оказывающим максимальное влияние на динамику процесса (регресс, стабилизация и прогрессирование), относится возраст пациентов и характер метастазирования, а именно, количество пораженных органов.

В группе А среднее значение времени до прогрессирования составило 6,5 месяцев, а медиана времени до прогрессирования составила 5,5 месяцев. Разброс между максимальным и минимальным значением данного показателя обусловлен очередностью линии с добавлением исследуемого препарата. При этом самые высокие значения ВДП наблюдались у тех пациентов, которые получали схемы с МАТ к EGFR в 1ой или 2ой линиях, что в целом, совпадает с результатами многоцентровых исследований. Пациенты, получающие цетуксимаб в более поздних линиях, ожидаемо, имели более низкие значения данного показателя.

Среднее значение общей выживаемости среди пациентов из группы А составило 30,4 месяца, при этом медиана общей выживаемости составила 27 месяцев. При более детальном изучении общей выживаемости было выявлено, что определяющим фактором является количество и локализация метастатических очагов, что подтверждается максимальными значениями данного параметра, наблюдавшимися в подгруппе пациентов с изолированным поражением печени и поражением не более 1 группы ЛУ.

Так, по окончании анализа, появились предпосылки для выделения более благоприятной группы для лечения схемами с МАТ к EGFR, однако, для формирования практически применимых рекомендаций необходимо увеличение количества пациентов в исследованной группе.

В группе В, также как и в группе А, не было зарегистрировано ни одного случая полного регресса, однако частичный регресс наблюдался у 2 больных. Стабилизация заболевания фиксировалась у 6 пациентов (46,2%), а у 5 больных фиксировалось прогрессирование процесса (38,4%). Частота объективного ответа на лечение в группе В составила 15,4%. Прогрессирование фиксировалось у тех пациентов, у которых метастатические очаги располагались более чем в 2 висцеральных органах. Полученные данные свидетельствуют о том, что максимальной эффективности от таргетного анти-VEGFR препарата следует ожидать при применении в первой линии лечения.

Среднее значение времени до прогрессирования у пациентов из группы получавших лечение с добавлением бевацизумаба составило 10,9 месяцев, медиана — 10 месяцев. Минимальное значение регистрировалось у пациента, который получал препарат в 5ой линии. Максимальные значения ВДП отмечались в группе пациентов, получавших схемы с МАТ к VEGFR в первых трех линиях. Возможно, к моменту проведения более поздних линий (с 4ой очереди) сосудистая сеть опухоли достигает таких размеров и конфигурации, что антиангиогенный препарат бевацизумаб практически не оказывает на нее никакого губительного действия.

При оценка общей выживаемости в группе В выявлено следующее: среднее значение общей выживаемости составило 31,9 месяцев, медиана общей выживаемости — 30 месяцев.

Показатель общей выживаемости варьировал от 14 до 50 месяцев, что вероятнее всего зависит от факторов прогноза у метастатических больных. В данном случае этим фактором оказался характер метастазирования. В ходе

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

анализа было выявлено, что наиболее благоприятной группой больных оказалась группа женщин с метастатическим поражением печени и яичников, при этом наименьшие значения наблюдались у пациентов с более чем двумя пораженными висцеральными органами и вовлечением в процесс более 2 групп лимфатических узлов.

Выводы: Схемы ПХТ с добавлением МАТ к EGFR рекомендована к применению в качестве первой линии. Наиболее чувствительной группой для применения ПХТ с МАТ к EGFR была признана группа пациентов с изолированным поражением печени и вовлечением в процесс не более 1 группы ЛУ.

Схемы ПХТ с добавлением МАТ к VEGFR рекомендована к применению в качестве второй линии. Наиболее чувствительной группой к схемам с добавлением МАТ к VEGFR оказалась группа женщин с метастатическим поражением печени и яичников.

Результаты сравнительного анализа динамики государственных закупок лекарственных средств для больных раком и онкоэпидемиологических показателей распространенности онкологических новообразований в Украине

Панфилова А.Л.

Место работы: Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Эл.почта: panf-al@ukr.net

По официальным данным Национального канцер-реестра (НКР) с каждым годом количество больных злокачественными патологиями в Украине планомерно увеличивается. Обеспечение онкологических больных лекарственными средствами (ЛС) осуществляется в Украине централизовано с 2002 в рамках выполнения государственных целевых программ (ГЦП) «Онкология». Несмотря на ежегодное увеличение сумм закупок ЛС по ГЦП, уровень удовлетворения потребности в высокоэффективных противоопухолевых препаратах (ПП) в стране остается на низком уровне. Важное значение в определении потребности онкологических больных в ЛС имеет анализ тендерных закупок препаратов с учетом различных внешних и внутренних факторов, например онкоэпидемиологических показателей распространенности онкологических новообразований (ОН) и т.д..

Целью исследований стал экономический анализ тендерных закупок ЛС по ГЦП «Онкология» за 2009–2013 гг. в динамике лет с учетом показателей распространенности ОН в Украине. В качестве материалов исследований были использованы данные годовых реестров государственных закупок ЛС, представленные на официальном сайте Министерства здравоохранения Украины, а также показатели распространенности ОН в Украине (НКР № 11–14). Для пересчета сумм тендерных закупок ЛС в условные денежные единицы (доллары США) использовались данные Национального банка Украины. В работе использовались ретроспективный, логический, сравнительный, системно-аналитический, а также методы математико-статистичного анализа.

В результате исследований установлено, что тендерные закупки ЛС, которые осуществлялись в течении 2009–2013 гг. для больных раком в Украине по ГЦП «Онкология» характеризуются сложной динамикой. Так, в 2009 г. было закуплено ЛС, преимущественно антинеопластического действия на сумму 23144,9 тис. долл. США, в 2010 г.— 24774,8 тис. долл. США, 2011 г.— 28002,5 тис. долл. США, 2012 г.— 28860,3 тис. долл. США. По данным 2013 г. наблюдалось существенное снижение сумм тендерных закупок ЛС. Так, за государственные средства было закуплено препаратов на 20230,9 тис. долл. США, что на 29% и 12,6% меньше, чем в 2012 г. (предыдущий год) и 2009 г. (базовый год в динамике лет) соответственно. Рассчитанные коэффициенты роста/снижения (цепные) составили: k2010/2009–1,07; k2011/2010–1,13; k2012/2011–1,03; k2013/2012–0,71. Как видим, максимальное увеличение сумм тендерных закупок ЛС для онкологических больных, по сравнению с предыдущим периодом наблюдалось 2011 г. Интересным, на наш взгляд, является сравнение динамики показателей распространенности ОН в Украине за 2009–2013 гг. и сумм тендерных закупок ЛС по ГЦП «Онкология» за аналогичный период. В 2009 г. в Украине официально находилось на диспансерном учете 961183 онкологических больных, в 2010 г.— 10155928 человек (чел.), 2011 г.— 989637 чел., 2012 г.— 1052333 чел., а в 2013 г.— 1090147 чел.. Динамику изменений онкоэпидемиологических показателей описывают следующие коэффициенты роста/снижения (цепные): k2010/2009–1,06; k2011/2010–0,97; k2012/2011–1,06; k2013/2012–1,04. Как видим, именно в 2011 г., по сравнению с предыдущим периодом, отмечался наибольший прирост сумм закупленных ЛС (на 13%) на фоне снижения количества больных раком на 3%. В 2013 г. наблюдалась обратная тенденция, т.е. количество больных увеличилось на 4%, а сумма закупленных ЛС по ГЦП уменьшилась на 29%.

В заключении следует отметить, что результаты проведенных исследований могут быть использованы при разработке современных подходов в построении прозрачной, с нормативно-правовой точки зрения, модели проведения тендерных закупок ЛС по ГЦП в условиях тяжелейшего политического и социально-экономического кризиса в Украине.

Влияние экзогенных факторов на заболеваемость раком лёгкого в Алтайском крае

А. Ф. Лазарев, А. Г. Агеев, В. П. Нечунаев, А. А. Максименко, А. У. Панасьян, А. И. Ломакин, И. В. Дегтярёв

Место работы: Алтайский филиал ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН», КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»

Эл.почта: alageev1@mail.ru

Нами проведён анализ заболеваемости раком лёгкого (РЛ) с учетом повышенного содержания различных микроэлементов в водах (поверхностных, подземных), в почве, а также показателей радиоактивности на территории Алтайского края. Уровень заболеваемости РЛ был статистически значимо выше в зоне с повышенным содержанием в поверхностных водах малых рек и озёр свинца — в 1,32 раза, цинка — в 1,37 раза, меди — в 1,42 раза,

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

молибдена — в 1,14 раза, мышьяка — в 1,17 раза по сравнению с контрольной группой. В зонах с повышенным содержанием в подземных водах свинца заболеваемость РЛ была 1,35 раза выше, железа, марганца заболеваемость РЛ была выше, чем в контрольных группах, где этих факторов не было. Уровень заболеваемости РЛ в Алтайском крае статистически значимо выше в зоне с повышенным содержанием в почве суммы тяжелых металлов в 1,21 раза, в зоне с повышенным содержанием в почве никеля — в 1,07 раза, в зоне с повышенным содержанием в почве ванадия — в 1,09 раза, в зоне с повышенным содержанием в почве хрома — в 1,37 раза, чем в одноимённых контрольных группах. В зоне с аномальной природной радиоактивностью заболеваемость РЛ выше в 1,06 раза, чем в контрольной группе, где этого фактора не было. В зонах с повышенным содержанием радионуклидов (Cs137, Sr90) в почве и продукции растениеводства в 1978–1990 г.г. заболеваемость РЛ в 1,16 раза выше, чем в контрольных группах. Различия показателей во всех группах были статистически значимыми. Не выявлено повышенной заболеваемости РЛ в зонах с повышенным содержанием в поверхностных водах фтора.

Динамика заболеваемости и смертности при злокачественных новообразованиях губы в Краснодарском крае

Уварова А.Г., Гайворонская Т.В., Тесленко Л.Г., Уваров И.Б.
Место работы: ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, Россия
Эл.почта: uvarovivan@yandex.ru

Цель: Оценить распространенность злокачественных новообразований (ЗНО) губы в Краснодарском крае (КК) и динамику заболеваемости и смертности при данной патологии в период 2009–2013 годы.

Материалы и методы: Данные получены из базы данных Популяционного ракового регистра (ПРР) КК с населением 5330,2 тыс. человек за период 2009–2013 гг. Рассчитаны показатели заболеваемости, запущенности и одногодичной летальности, а также смертности населения КК при ЗНО губы.

Результаты: Заболеваемость ЗНО губы в КК снизилась с 3,1 в 2009 до 2,3 на 100 тыс. населения в 2013 г. (–25.8%), среди мужчин с 4,7 до 3,4 (–27,7%), среди женщин — с 1,7 до 1,3 (–23,5%). Аналогичная тенденция к снижению заболеваемости ЗНО губы характерна и в целом для Российской Федерации. В структуре всех ЗНО в КК в 2013 г. онкопатология губы составила 0,5%. В структуре заболеваемости ЗНО доля опухолей губы среди мужчин составила 0,8%, среди женщин — 0,3%. В 95% случаев ЗНО губы наблюдались у мужчин старше 50 лет, пик заболеваемости приходился на возрастную группу 70–74 года. Абсолютное число умерших от ЗНО губы в КК в 2013 г. составило 31 человек (0,58 на 100 тыс. населения). На протяжении анализируемого периода этот показатель колебался в интервале 0,4–1,1 на 100 тыс. населения. Двенадцатилетняя наблюдаемая выживаемость (НВ) в 2012 году составила 72,4% (для мужчин 71,5%, для женщин 75,2%). Характерно, что при всех стадиях ЗНО губы выживаемость выше среди женщин — в среднем на 8,8%. Показатели скорректированной выживаемости (СВ), учитывающие только смертность от ЗНО, были выше показателей НВ в среднем на 5,6%. Показатели двенадцатилетней НВ и СВ больных ЗНО губы в КК в зависимости от стадии (НВ/СВ,%): все стадии — 72,4/80,8; I стадия — 76,7/84,8; II стадия — 77,1/83,0; III стадия — 72,2/77,8; IV стадия — 50,0/50,0. Одним из основных критериев оценки диагностического компонента помощи онкологическим больным в учреждениях общей лечебной сети является показатель запущенности (доля больных с III и IV стадиями для визуально обозримых локализаций). Показатель запущенности при ЗНО губы в 2009 г составил 2,6%, в 2013–2,5%. В то же время показатель одногодичной летальности, характеризующий долю умерших в течение первого года после установления диагноза, увеличился с 3,5 до 5,1%, что может свидетельствовать о занижении запущенности при диагностике стадии опухолевого процесса.

Заключение: В Краснодарском крае в период 2009–2013 гг отмечается тенденция к снижению заболеваемости ЗНО губы, что характерно и в целом для Российской Федерации. При этом показатели смертности и запущенности при данной патологии остаются приблизительно на одном уровне, а показатель одногодичной летальности имеет тенденцию к росту. Онкологическая настороженность врачей-стоматологов и врачей лечебной сети первого звена должны обеспечить выявление онкологических заболеваний полости рта и губы на ранних стадиях, что является важнейшим фактором улучшения результатов радикального лечения пациентов с данной патологией.

Заболеваемость меланомой в Республике Казахстан в зависимости от солнечной активности

Джамалдинов Д.Д., Тлеугабилова Г.А.
Место работы: Казахстан, Алматинский государственный институт усовершенствования врачей (*АГИУВ)*, кафедра онкологии
Эл.почта: gulnar_tb@mail.ru

Актуальность темы: За последние годы все больше внимания уделяется изучению влияния солнечной активности на биологические процессы. Некоторые ученые отмечают выраженное влияние солнечной активности на гемопоэз. В годы наибольшей солнечной активности лейкоцитарный показатель снижается и наоборот, в годы спокойного солнца содержание лейкоцитов в периферической крови возрастает. Известно, что наиболее чувствительные к радиации молодые, слабо дифференцированные и интенсивно делящиеся клетки элемента (Закон Бергонье и Трибондо). Влиянием солнечной активности на малодифференцированные клетки костного мозга, тормозящим цитотоксические процессы, объясняется лейкопения в период повышенной активности солнца. И поэтому, надо думать, что подъем заболеваемости меланомой в годы спокойного солнца, есть результат отсутствия тормозящего действия солнечной активности на деление злокачественных клеток в ранней стадии развития, возникающихся от любой другой причины.

С солнечными пятнами (число Вольфа), с темпом их об-

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

разования и исчезновения, связаны вспышки. Они возникают очень быстро, в течение 10–30 секунд и носят характер взрыва. Вспышки — источники мощного потока солнечного вещества. Количество, размеры и длительность существования пятен на солнце подчиняются своеобразным циклическим закономерностям. Наибольшую известность имеет 11-летний цикл, хотя имеются и 7–10-летние циклы. С началом нового 11-летнего периода полярность в Северном и Южном полушариях солнца меняется на противоположную. Поэтому полный цикл солнечной активности составляет 22 года. Как известно, в этиопатогенезе заболеваемости меланомой кожи большое значение имеет степень пигментации кожи и интенсивность солнечной инсоляции.

В настоящее время в мировой литературе нет данных влияния солнечной активности на заболеваемость меланомой.

Цель исследования: изучение новых возможностей этиопатогенеза меланомы кожи.

Материалы и методы: Нами были взяты данные об активности солнца (число Вульфа по данным Пулковской обсерватории с 1976 г. и заболеваемость меланомой в Республике Казахстан с 1982 г.). Показатели среднего числа Вольфа с 1976–1986 г.г. составляют: 12,6–1976 г.; 27,7–1977 г.; 92,5–1978 г.; 155,4–1979 г.; 154,66–1980 г.; 140,4–1981 г.; 115,9–1982 г.; 66,6–1983 г.; 45,5–1984 г.; 17,3–1985 г.; 13,0–1986 г. Общее число Вольфа за 11-летний период составил 841,5. Среднее число пятен за цикл составил-76,5. Средняя заболеваемость меланомой за этот период составил 1,3 на 100 тысяч жителей Республики Казахстан. Начиная с 1987 г. начинается новый цикл солнечной активности. Показатели среднего числа Вольфа с 1987–1996 г.г. составляют: 29–1987 г.; 100,2–1988 г.; 153,0–1989 г.; 143,0–1990 г.; 145,8–1991 г.; 94,5–1992 г.; 60,0–1993 г.; 29,9–1994 г.; 17,5–1995 г.; 8,0–1996 г. В этом цикле было 10 лет. Общее число Вольфа составило 780,9, а среднее число за год составило 71,0. Средняя заболеваемость за эти годы составила 1,5 на 100 тыс. населения.

Показатели среднего числа Вольфа с 1997–2007 г.г. составляют: 21,5–1997 г.; 64,3–1998 г.; 93,3–1999 г.; 119,6–2000 г.; 110,6–2001 г.; 96,4–2002 г.; 63,5–2003 г.; 40,4–2004 г.; 29,7–2005 г.; 15,1–2006 г.; 7,5–2007 г. Общее число Вольфа составило за этот 11-летний цикл –661,9. Среднее число Вольфа за год — 60,17. Средняя годовая заболеваемость за эти годы составила — 1,7 на 100 тыс. населения.

Результаты и обсуждение: Среднее число Вольфа в первом цикле было 76,5, а заболеваемость — 1,3 на 100 тыс. населения, во втором цикле — 71,0 и 1,5 соответственно. Активность солнца снизилась на 7,7%, а заболеваемость возросла на 15,3%. Если сравнить второй цикл с третьим, то активность солнца во втором цикле –71,0, а заболеваемость –1,5, то в третьем цикле активность солнца была –60,1, а заболеваемость –1,7. Солнечная активность снизилась на 18,1%, а заболеваемость возросла на 13,3%. Если сравнить первый цикл с третьим, то активность солнца снизилась на 27,7%, а заболеваемость выросла на 30,6%.

Выводы: Солнечная активность задерживает заболеваемость меланомой кожи. Прослеживается четкая зависимость между числом Вольфа и количеством заболевших меланомой кожи в Республике Казахстан за три цикла солнечной активности.

Характеристеристика частот мутации BRCA1 5382insC в группах жительниц Краснодарского края с диагнозом рак яичника

Моляка Ю.К., Порханова Н.В., Стрыгина Е.А.
Место работы: ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1». Город Краснодар.
Эл.почта: yuri.moliaka@kkod.ru

Цель: Оценка частоты мутации BRCA1 5382insC у жительниц Краснодарского края с диагнозом рак яичника.

Материалы и методы: Выборка включает 56 женщин, находившихся на лечении в нашем учреждени, русских, с диагнозом рак яичника в возрасте при постановке диагноза от 25 до 75 лет. Средний возраст 50,2 г., 95% Д.И. 46,9–53,4 г., медиана 50,4. Изолированный рак яичника был у 47 женщин, из них в двух случаях выявлена семейная форма рака. У девяти пациенток выявлено более одной локализации рака (ПМЗН). В восьми случаях вторая опухоль локализовалась в молочной железе, в одном случае была поражена щитовидная железа. В двух случаях у пациенток было более двух первичных новообразований: у одной пациентки кроме яичника были опухоли обеих молочных желез, у второй — рак толстой кишки. Семейная форма рака была у двух пациенток с ПМЗН.

Образцы крови собирали в вакутейтеры с добалением в качестве антикоагулянта ЭДТА-К2, ДНК выделяли из 200 микролитров крови методом сорбции на колонках. Определение носитлельства мутации проводили методом аллель-специфичной ПЦР на аппарате CFX96, Bio-Rad, США, с использованием наборов производства компании Биолинк, Россия, согласно инструкции производителя. Статистическую обработку проводили стандартными методами.

Результаты: Из 56 пациенток у десяти обнаружено гетерозиготное носительство мутации BRCA1 5382 insC, у 46 — мутация не обнаружена. Частота мутаций в общей выборке составила 17.9%, 95% Д.И. 10,0%-29,8%. В группе носительниц средний возраст составил 48,6 лет, медиана 45,8; средний возраст в группе без мутации составил 51,1 года, медиана 51,6 года. Различия по возрасту между группами статистически незначимы: Mann-Whitney Test, Z=1,26, p= 0,206. Из 47 женщин с единственной опухолью с локализацией в яичнике, включая двух пациенток с семейной формой, мутациия обнаружена у 5, выборочное значение частоты 10,6%, 95% Д.И. 4,6% — 22,6%, а у женщин со спорадической формой рака яичника мутация обнаружен а только у 3 из 45, или в 6,7%, Д.И. 2,3% — 17,9%. Мутация обнаружена в трех из четырех случаев спорадических форм ПМЗН и в двух из пяти случаев ПМЗН с семейным анамнезом. В виду малых размеров обе группы были объеденены в одну группу ПМЗН. В этой группе мутация обнаружена у 5 из 9 пациенток или в 55,6% случаев, 95% Д.И. 26,7% — 81,1% — значительно чаще, чем у женщин с единственной опухолью с локализацией в яичнике.

Заключение: Полученные частоты мутации BRCA1 5382insC у жительниц Краснодарского края с диагнозом рак яичника согласуются с результатами аналогичных исследований, проводившихся в других регионах Российской Федерации и могут быть использованы в будущем при планировании просеивающих програм для выявления пациенток с диагнозом рак яичника, чувствительных к лечению противоопухолевыми препаратами нового поколения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективное наблюдательное исследование OVATAR по изучению лечебной тактики у больных с впервые выявленным раком яичников (РЯ), раком маточной трубы (РМТ) и раком брюшины (РБ) и эпидемиологии мутаций генов BRCA в России

Тюляндина А.С.[1], Горбунова В.А.[2], Имянитов Е.Н.[3], Кекеева Т.В.[4], Коломиец Л.А.[5], Карасева В.В.[6,7]

Место работы: [1,2] РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва; [3]НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург; [4]Медико-генетический научный центр РАМН, Москв; [5]НИИ онкологии СО РАМН, Томск; [6]АстраЗенека Россия, Москва; [7]РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Эл.почта: olga.vedrova@astrazeneca.com

Цель: РЯ является широко распространенным заболеванием во всем мире. В России эта патология занимает 7-е место в структуре общей онкологической заболеваемости и 3 место среди всех онкогинекологических заболеваний. За последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости РЯ в России. При этом смертность от РЯ в России выходит на 1-е место в онкогинекологии. В связи с этим актуальна информация о терапевтических подходах в лечении российских больных РЯ. Данное исследование призвано получить данные относительно терапии 1-й линии РЯ в России, а также позволит получить данные о частоте и характерных особенностях BRCA-ассоциированного РЯ в российской популяции. По данным мировой литературы, развитие эпителиальных опухолей яичников в 10–15% случаев обусловлено наследственной предрасположенностью, связанной с мутациями генов BRCA 1/2 (около 90% случаев). Наследственно-обусловленный рак яичников встречается в большинстве случаев при серозном гистологическом варианте аденокарциномы и примерно в 20% случаев при эндометриоидной аденокарциноме. В российской популяции больных РЯ нет четких данных по частоте BRCA-ассоциированного РЯ (по данным отдельных публикаций цифры варьируют от 4 до 17%). Выявление носительниц мутаций генов BRCA делает возможным надлежащее генетическое консультирование этих женщин и их семей для улучшения медицинской помощи и тщательного профилактического наблюдения. Другая возможность связана с вероятным улучшением прогноза данного заболевания с появлением новых препаратов направленного действия, имеющих наибольшую эффективность у больных наследственным РЯ.

Методы: Исследование OVATAR — это проспективное наблюдательное исследование по изучению подходов к терапии пациенток с впервые выявленным РЯ, РМТ, РБ, и распространенности BRCA-ассоциированного РЯ в России. В ходе данного исследования будет получена информация о подходах к первой линии терапии у больных РЯ, РМТ, РБ, а также определена доля наследственных форм у российских пациенток. В исследовании примут участие 300 пациенток из 30 центров на территории России. В анализ могут быть включены пациентки старше 18 лет с подтвержденным серозным и/или эндометриоидным РЯ, РМТ, РБ, диагностированным в течение 3-х мес. до включения в исследование, и получающие по этому поводу специфическое лечение. Будут собраны данные, позволяющие описать подходы к лечению больных РЯ, РМТ, РБ (данные о химиотерапии первой линии, хирургическом лечении, другой используемой терапии). Помимо сбора демографических данных, данных о семейном анамнезе, этнической принадлежности, информации о заболевании, диагностике и тактике лечения пациенток планируется проведение молекулярно-генетического исследования (кровь, опухолевая ткань) с целью определения мутаций генов BRCA1/2. У больных с выявленной мутацией BRCA, планируется наблюдение в течение 2-х лет для анализа проведенного лечения и отдаленных результатов.

Регистрационный номер исследования: NCT02122588.

Характеристика первично-множественных злокачественных новообразований, одним из которых является рак легкого в Алтайском крае

Лазарев А.Ф., Петрова В.Д., Павлишинец В.М., Секержинская Е.Л.

Место работы: Алтайский филиал РОНЦ им.Н.Н. Блохина, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Эл.почта: aoc@ab.ru

Актуальность: Несмотря на успехи современной онкологии, сохраняется высокий уровень заболеваемости как солитарными, так и первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМЗН). Показатель заболеваемости ПМЗН в Алтайском крае (АК) составил 44,6 на 100 тыс. населения (РФ 2013 г.— 22,9). В структуре заболеваемости и смертности от солитарных опухолей лидирующие позиции занимает рак легкого.

Цель: Изучить эпидемиологические характеристики ПМЗН, одним из которых является рак легкого, в АК.

Материалы и методы: По данным популяционного канцеррегистра, содержащего сведения с 1995 по 2013гг. о 10365 пациентах с морфологически верифицированным диагнозом ПМЗН, у 1923 человек (18,5%) одним из злокачественных новообразований была опухоль легкого.

У 96,6% человек были диагностированы двойные опухоли, у 3,4% — тройные. Мужчин было 77,1%, женщин — 22,9%. В городе проживало 55,6% пациентов с ПМЗН, в селе — 44,4%.

Результаты: В структуре пациентов с ПМЗН в 23,7% случаев рак легкого (РЛ) был первой локализацией, в 72,9% — второй локализацией, в 3,4% — третьей.

В возрасте до 29 лет РЛ был первой локализацией в 0,44% случаев, в возрасте 50–59 лет — в 31,3% случаев, в возрасте — 60–69 лет — в 41,0% случаев. В возрасте до 29 лет РЛ был второй локализацией в 0,14% случаев, в возрасте 60–69 лет — в 33,9% случаев, в возрасте 70–79 лет — 30,6% случаев.

В случае, когда РЛ был первой локализацией, процент ранних стадий составил 55,3%, против 40,5%, когда РЛ был второй опухолью. Обращает на себя внимание более высокий процент (20,5% против 7,9%) запущенных стадий при второй локализации опухоли в легком, хотя диспансерное наблюдение за радикально излеченными больными предусматривает регулярное рентгенологическое обследование органов грудной клетки.

Гендерный анализ структуры злокачественных новообразований у мужчин с двойными ПМЗН показал, что если РЛ был первой локализацией, то чаще всего он сочетался с раком кожи (1,5%), губы (1,1%), мочевого пузыря (0,7%), предстательной железы (0,7%), почки (0,6%); у женщин — с раком кожи (0,3%), молочной железы (0,2%), ободочной кишки (0,17%), желудка

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

(0,11%), щитовидной железы (0,1%). Если РЛ был второй локализацией, то ему предшествовал у мужчин — рак кожи (6,9%), губы (4,2%), гортани (1,8%), желудка (1,4%), ободочной кишки (0,9%); у женщин — рак молочной железы (1,5%), кожи (1,3%), шейки матки (0,9%), тела матки (0,5%), ободочной кишки (0,4%). У 64 человек РЛ был третьей опухолью. Чаще всего он также сочетался с раком кожи (54,6), губы (29,7%), почки (14,0%), щитовидной железы (10,9%), молочной железы (7,8%).

Вывод: Таким образом, ПМЗН, одним из которых является рак легкого, встречались в 18,5% случаев. В 72,9% рак легкого являлся второй локализации. Как в случае первой локализации в легком, так и в случае второй локализации, рак диагностируется чаще в возрасте 60–69 лет. Процент выявления опухолей на ранних стадиях был выше в случаях, когда рак легкого был первой локализацией. Чаще всего рак легкого сочетался с раком кожи, губы, гортани. Полученные данные могут служить базовым материалом для формирования групп риска и мероприятий, направленных на профилактику и более раннюю выявляемость второй опухоли в легких.

Превалентность злокачественных новообразований у пациентов с длительно протекающим тиреотоксикозом в анамнезе

Власьева О.В.[1], Черняков Р.А.[2], Глушаков Р.И.[3], Тапильская Н.И.[3]

Место работы: [1]Ленинградский областной онкологический диспансер, Санкт-Петербург; [2]Санкт-Петербургский клинический комплекс Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Санкт-Петербург; [3]Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, Санкт-Петербург.

Эл.почта: glushakovruslan@gmail.com

Недавно изученные негеномные эффекты тиреоидных гормонов, заключающиеся в воздействие на интегриновый рецептор клеточной мембраны и проводящие к последующей активации фосфотидил-инозитол-3-киназы, митоген-активируемой протеин-киназы и серин-треониновой киназы, расширило представление теории дисгормонального канцерогенеза и определило перспективы возможной профилактики новообразований.

Цель исследования: Изучить распространенность злокачественных новообразований у пациентов в длительно протекающим тиреотоксикозом в анамнезе.

Материалы и методы: Проведено ретроспективное клиническое одномоментное аналитическое исследование типа «случай-контроль» заболеваемости среди женщин с тиреотоксикозом в анамнезе. Основную группу составили 506 больных (468 женщин, 38 мужчин) в возрасте от 40 до 56 лет (средний возраст 50,1) в момент госпитализации, проходивших комбинированное (хирургическое+лекарственное) лечение в Санкт-Петербургском клиническом комплексе Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова с 2000 по 2003 гг включительно по поводу тиреотоксикоза, обусловленным основным заболеванием (диффузный токсический зоб, n=209; узловой токсический зоб, n=281; диффузно-узловой токсический зоб, n=16), не отвечающего на тиреостатическую терапию. Продолжительность тиреотоксикоза на догоспитальном периоде составила не менее 18 месяцев. В группу сравнения вошли 600 больных (541 женщина, 59 мужчин) в возрасте от 40 до 57 лет (средний возраст 50,6) момент госпитализации, находившиеся на лечении в кардиологических отделениях городских больниц в тот же календарный период по поводу сердечно-сосудистой патологии с исключенным гипертиреозом: без заболевания щитовидной железы (ЩЖ) или с аутоиммунным тиреоидитом в стадии эу- и гипотиреоза. Все пациенты не реже 1 раза в 2 года проходили диспансерное обследование. Возможность сравнения двух групп проверяли по нескольким признакам по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова- Смирнова. Онкологическую заболеваемость по данным на март 2014 года оценивали с помощью имеющихся баз данных статистического учета заболеваний, злокачественных новообразований и протоколов посмертного исследования, а также путем прямого общения с пациентом или родственниками (в случае смерти пациента) по телефону.

Результаты: У 46 (9,1%) пациентов основной группы установлен диагноз злокачественного новообразования: у 18 (39,1%) — рак молочной железы, у 8 (17,4%) рак ЩЖ, у 8 (17,4%) колоректальный рак, у 10 (26,1%) — опухоли других локализаций. В данной группе больных злокачественное новообразование было диагностировано через 4–8 лет после лечения заболевания ЩЖ, причем из 35 (76,1%) из 46 больных имели диагноз узлового токсического зоба. В группе сравнения общее количество пациенток с выявленными злокачественными новообразованиями составило 21 (4,6%). Таким образом, на основании статистического сравнения групп эпидемиологического исследования длительно протекающий тиреотоксикоз у пациентов в среднем в 1,98 раз (при 95% ДИ 1,21–3,94; $0,01 < pu < 0,03$) повышает риск развития злокачественного новообразования.

Выводы: Наше исследование может являться эпидемиологическим обоснованием необходимости индивидуализации вторичной профилактики злокачественных новообразований у больных с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе.

Заболеваемость и смертность от рака молочной железы в Омской области за 2003–2012 гг.

Ширлина Н.Г.

Место работы: ГБОУ ВПО ОмГМА Минздрава России

Эл.почта: shirlina.n@yandex.ru

Цель исследования: оценить основные эпидемиологические проявления рака молочной железы в Омской области за период 2003–2012 гг.

Материалы и методы: проведен эпидемиологический анализ данных статистических отчетов (форма № 7) органов здравоохранения Омской области за период 2003–2012 гг. Показатели заболеваемости раком молочной железы на 100000 женщин по Омской области рассчитывались с использованием метода прямой стандартизации относительно мирового стандарта. Количественные данные представлены в виде средних величин (средняя арифметическая, медиана). Для проверки статистических гипотез использовались t-критерий, критерии $\chi 2$, ϕ Фишера при 5% критическом уровне значимости нулевой гипотезы. Обработка данных проводилась с использованием возможностей Microsoft Excel и Statistica 6.0.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты: За период 2003–2012 гг. в Омской области среди женского населения было зарегистрировано 30470 случаев злокачественных новообразований, из них рак молочной железы (РМЖ) был диагностирован у 5518 человек, что составило 18,1% (федеральный показатель — 17,8%) [Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году / Под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой.— Москва, 2013.— С. 5–231].

«Грубый» показатель заболеваемости женского населения раком молочной железы за последние 10 лет по Омской области в среднем составил 65,50/0000 [95% ДИ = 64,7–66,3], в г. Омске — 79,30/0000 [95% ДИ = 78,2–80,4], в сельских районах — 47,00/0000 [95% ДИ = 46,0–48,0]. Средний стандартизованный показатель заболеваемости РМЖ за 10 лет по Омской области среди населения составил 42,20/0000 [95% ДИ = 40,3–44,1] и имел различия в популяциях городского и сельского населения — 50,10/0000 [95% ДИ = 47,3–52,9] и 32,30/0000 [95% ДИ = 29,7–34,9] соответственно.

В многолетней динамике заболеваемости РМЖ в Омской области в период с 2003 по 2012 гг. имелась тенденция в сторону стабильного роста (Тпр. = 3,07%).

По сравнению с 2003 годом заболеваемость РМЖ у женского населения Омской области выросла с 42,30/0000 [95% ДИ = 40,3–44,3] до 80,70/0000 [95% ДИ = 78,1–83,3] в 2012 году. Стандартизованные показатели заболеваемости РМЖ составили 28,30/0000 в 2003 году [95% ДИ = 26,7–29,9] и 49,80/0000 в 2012 году [95% ДИ = 47,6–52,0].

У женского населения города Омска по сравнению с 2003 годом заболеваемость РМЖ выросла с 53,70/0000 [95% ДИ = 50,8–56,6] до 94,30/0000 [95% ДИ =90,4–98,2], (Тпр. = 2,6%). Та же тенденция прослеживалась и для стандартизованных показателей заболеваемости РМЖ. В 2003 году стандартизованный показатель заболеваемости РМЖ женского населения г. Омска составлял 34,90/0000 [95% ДИ =32,5–37,3], а в 2012 году уже 58,10/0000 [95% ДИ =55,1–61,1].

Заболеваемость РМЖ у женщин, проживающих в сельской местности («грубый» показатель), также имела тенденцию к росту (Тпр. = 3,98%). В 2003 году заболеваемость РМЖ составила 27,70/0000 [95% ДИ = 25,3–30,1], а к 2012 году увеличилась до 60,90/0000 [95% ДИ = 57,1–64,7]. Стандартизованные показатели заболеваемости раком молочной железы также имели достоверные различия: в 2003 году 20,10/0000 [95% ДИ =18,0–22,2], в 2012 году — 37,20/0000 [95% ДИ =34,3–40,1].

В Омской области в 2003 г. среди женского населения было зарегистрировано 3447 новых случаев ЗНО, из них РМЖ был диагностирован у 460 человек (42,30/0000). В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак молочной железы у женщин занимал первое ранговое место (13,34%), после него следовали: рак желудка (27,130/0000, 8,6%), рак тела матки (21,30/0000, 6,7%) и рак шейки матки (20,00/0000, 6,3%).

В 2012 г. было зарегистрировано уже 4122 новых случая ЗНО у женщин, из них 858 представлены раком молочной железы (80,740/0000). Таким образом, за 10 лет произошел прирост абсолютного числа заболевших раком молочной железы на 46,4% (в среднем по России — 22,32%). В структуре заболеваемости женского населения Омской области злокачественными новообразованиями РМЖ в 2012 году также занял первое ранговое место (20,82%), опережая рак тела матки (19,960/0000, 5,14%), рак шейки матки (17,510/0000, 4,51%) и рак кроветворной ткани (16,290/0000, 4,20%).

В 2003 году в Омской области были зарегистрированы 428 случаев смерти от РМЖ (39,40/0000). Годичная летальность в 2012 году составила 4,7% и по сравнению с 2003 годом снизилась на 21,6% (2003 г.— 6,0%).

В Российской Федерации за 2012 году на 100 новых больных РМЖ приходилось 39,89 умерших, в то время как в Омской области — 39,93. Данный показатель снизился по сравнению с 2003 годом — 48,7 и 52,1 соответственно. В 2012 году от РМЖ в Омской области умерло 334 женщины, что на 84 человека меньше по сравнению с 2003 годом.

«Грубые» показатели смертности от РМЖ в Омской области за период с 2003 по 2012 гг. снизились с 37,80/0000 [95% ДИ = 35,6–40,0] до 31,40/0000 [95% ДИ = 29,7–33,1], со среднегодовым снижением 1,69%.

Летальность на первом году жизни с момента постановки диагноза в 2012 году в РФ составила — 8,3%, в Омской области — 10,5%, что ниже по сравнению с 2003 годом — 11,5% и 10,6% соответственно.

Заключение: Заболеваемость раком молочной железы в Омской области за период 2003–2012 гг. имела тенденцию к росту (Тпр. = 3,07%). Смертность от РМЖ в Омской области за указанный период снизилась (Тпр. = –2,4%). Однако неблагоприятная тенденция в динамике заболеваемости женского населения Омской области раком молочной железы обусловливает необходимость анализа факторов формирования указанной патологии на территории региона, а также разработки новых эффективных и совершенствования существующих путей профилактики онкологической заболеваемости, в частности первичной профилактики.

Частота мутаций гена рецептора EGFR у больных аденокарциномой легкого Юго-Западного региона России

Владимирова Л.Ю., Кабанов С.Н., Водолажский Д.И., Сторожакова А.Э., Непомняща Е.М., Двадненко К.В., Антонец А.В.
Место работы: Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия.
Эл.почта: vlu@aaanet.ru

Актуальность: При аденокарциноме легкого азиатское происхождение, женский пол и отрицательный статус курения ассоциируются с повышенной частотой мутаций в гене EGFR. В Европе эти мутации встречаются в 5–15% случаев аденокарцином, в Азии — в 40–50%, а в России — в 20%.

Цель: Изучить частоту встречаемости соматических мутаций гена рецептора EGFR у больных аденокарциномой легкого Юго-Западного региона России.

Материалы и методы: Проведен анализ 176 больных аденокарциномой легкого из разных регионов Юга России, участвующих в программе молекулярно-генетической диагностики RUSSCO. Мужчин было 106, женщин 70. Из них курящих — 59 и 4, куривших ранее — 38 и 4, некурящих — 9 и 62 соответственно. Для молекулярно-генетического исследования использовали образцы, содержащие не менее 20% опухолевых клеток. ДНК выделена из опухолевой ткани, заключенной в парафин. Процедуру экстракции ДНКиз парафиновых срезов тканей проводили с использованием набора реагентов QIAamp® DNA FFPE Tissue Kit (QIAGENE, Германия) после стандартной депарафинизации орто-ксилолом. При помощи набора

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

реагентов «EGFR RGQ PCR Kit (QIAGENE, Германия) проводили детекцию 29 соматических мутаций в гене EGFR с использованием термоциклера Rotor-Gene Q (QIAGENE, Германия).

Результаты: По нашим данным на Юге России у больных с аденокарциномой легкого общая частота мутаций в 19–21 экзонах гена EGFR составила 22,3%. Среди женщин мутации обнаружены у 30 (42,9±1,4%), у мужчин — у 9 (8,5±0,9%) ($p < 0,01$). Из них курящих было 2 и 4, некурящих — 27 и 2, курили ранее 1 и 3 соответственно. Таким образом среди больных, имеющих мутацию в гене рецептора EGFR, было 29 некурящих (74,4±2,6%), куривших ранее — 4 (10,3±2,6%), курящих- 6 (15,4±2,6%) ($p < 0,01$) (T-test Student).

Заключение: Полученные данные подтверждают «промежуточную» частоту встречаемости мутаций в гене EGFR в России по сравнению с Европой и Азией и корреляцию со статусом курения. Разница по полу обусловлена, скорее, высоким процентом некурящих женщин и низким — мужчин.

Проспективное наблюдательное исследование PREVENT по изучению подходов к терапии местнораспространенного рака предстательной железы (высокого риска) после хирургического или лучевого лечения

Алексеев Б.Я.[1], Матвеев В.Б.[2], Ведрова О.В.[3]
Место работы: [1]МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва; [2]РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва; [3]АстраЗенека Россия, Москва
Эл.почта: olga.vedrova@astrazeneca.com

Цель: Рак предстательной железы занимает второе место по распространенности среди злокачественных новообразований у мужчин и пятое место среди ведущих причин смерти от рака у мужчин (6,6% от всех летальных исходов у мужчин). В Российской Федерации в 2012 г. было диагностировано 27046 новых случаев рака предстательной железы: в 48,4% случаев в стадии I–II, в 31,8% случаев в стадии III и в 17,8% — в стадии IV. Широкое внедрение определения уровня простатического специфического антигена (ПСА) в крови в целях диагностики привело к повышению частоты выявления клинически локализованного РПЖ на 20%. Тем не менее, почти 1/3 случаев вновь выявленного РПЖ признается местнораспространенным на момент диагностики. Местнораспространенный РПЖ диагностируют, когда опухоль выходит за пределы капсулы железы, но отсутствуют поражение лимфатических узлов или отдаленные метастазы. Однако более чем в 50% случаев существует риск рецидива опухоли после первичной терапии, следовательно, важно применить соответствующую основную и/или адъювантную терапию. Местнораспространенный РПЖ с высоким (T3a или 8–10 баллов по шкале Глисона или ПСА > 20 нг/мл) и очень высоким (T3b-T4) риском рецидива после хирургического лечения или лучевой терапии является показанием к проведению адъювантной антиандрогенной терапии. В настоящее время отсутствует четкое представление о лечебных подходах российских онкоурологов в отношении адъювантной антиандрогенной терапии (в том числе относительно решения «наблюдать/назначать лечение») у пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы высокого или очень высокого риска рецидива после простатэктомии или лучевой терапии. Это исследование позволит получить информацию, необходимую для лучшего понимания существующих подходов при выборе адъювантной гормональной терапии в этой группе пациентов, а также оценить клинические исходы через год наблюдения.

Методы: PREVENT — это многоцентровое, неинтервенционное, проспективное наблюдательное когортное исследование, призванное собрать данные из реальной клинической практики о ведении пациентов после хирургического лечения или лучевой терапии при местнораспространенном раке предстательной железы с высоким и очень высоким риском рецидива. Для описания подходов к терапии при местнораспространенном раке предстательной железы высокого и очень высокого риска рецидива будут собраны, в первую очередь, данные об адъювантной гормональной терапии, в случае ее применения: лекарственные средства, схемы назначения и дозы, длительность проведения, а также демографические данные, семейный анамнез, сведения о заболевании, диагностике и тактике лечения. В исследование планируется включить 200 пациентов из 30 центров Российской Федерации. Анализируемая популяция будет состоять из мужчин старше 18 лет, с гистологически подтвержденным диагнозом аденокарциномы предстательной железы, которые были идентифицированы, как имеющие местнораспространенный РПЖ с высоким и очень высоким риском рецидива, включенных в исследование в течение не более 3-мес после проведенной простатэктомии или лучевой терапии. В ходе исследования состоятся 2 визита: исходный визит и визит последующего наблюдения (через 1 год), когда будут собраны данные медицинского обследования (в соответствии с обычной практикой для данного диагноза), в том числе результаты определения уровней ПСА до, после и через год после простатэктомии/лучевой терапии, выполненного в местных лабораториях. Повышение уровня ПСА после радикальной простатэктомии/лучевой терапии (ПСА после лечения) может свидетельствовать о местном рецидиве и/или метастазировании. Повышение уровня ПСА > 0,2 нг/мл после оперативного лечения и повышение на > 2 нг/мл от наименьшего значения после лучевого лечения будет определяться как биохимическая прогрессия.

Регистрационный номер исследования: NCT02155998.

Состояние желудочного кислотообразования у больных предопухолевыми заболеваниями и раком желудка

Матвеева Л.В., Зверева С.И., Мишанина Л.С.
Место работы: ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», Медицинский институт, г. Саранск
Эл.почта: MatveevaLjubov1@mail.ru

Цель исследования: определить состояние кислотообразующей и кислотонейтрализующей функций желудка у больных с предраковыми состояниями и раком желудка.

Материалы и методы: Было проведено комплексное обследование (дыхательный уреазный тест, эзофагогастродуоденоскопия с биопсией, pH-метрия, иммунологическое исследование) 40 больных раком желудка и 204 пациентов лечебно-профилактических учреждений г. Саранска с предопухолевыми заболеваниями желудка, 40 клинически здоровых лиц при получении их информированного согласия. Эндоскопическую pH-метрию больным раком желудка и 2-часовую внутрижелудочную pH-метрию больным с хроническим гастритом, язвенной

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

болезнью желудка, полипами желудка, клинически здоровым добровольцам проводили на аппарате ацидогастрометр-03 (АГМ-03) (ЗАО НПП «Исток-Система», г. Фрязино, Россия). Состояние кислотообразующей функции тела желудка и кислотонейтрализующей функции антрального отдела у обследованных оценивали, сравнивая со стандартизированными значениями pH.

Результаты: Среди клинически здоровых лиц нормацидное состояние кислотообразования определялось у 87,5%: базальный уровень pH тела желудка колебался от 1,6 до 2,0, при стимуляции — от 1,2 до 2,0, кислотонейтрализующая функция антрального отдела была компенсирована. У 5% обследованных регистрировалась гипоацидность: повышение базального pH тела желудка до 2,2, при стимуляции — до 2,1, функция ощелачивания была компенсирована. У 7,5% людей отмечалось увеличение кислотообразования в теле желудка: базальный уровень pH снижался до 1,3, кислотонейтрализующая функция антрального отдела была компенсирована.

Больные хроническим гастритом в зависимости от стадии атрофии, выявленной морфологически, были разделены на группы: 1-я группа — 42 пациента с хроническим неатрофическим гастритом, 2-я группа — 40 больных очагово-атрофическим гастритом, 3-я группа — 40 пациентов с распространенным атрофическим гастритом.

У 61,9% больных 1-й группы в базальных условиях регистрировалось нормацидное состояние желудка, кислотонейтрализующая функция антрального отдела желудка компенсировала увеличение кислотообразования. У 23,8% больных отмечалось повышение продукции соляной кислоты на фоне снижения ощелачивающей функции желудка. У 14,3% больных наблюдалось угнетение кислотообразующей (pH тела желудка 4,0–2,1) и кислотонейтрализующей (pH антрального отдела 4,8–2,2) функций желудка. Нормацидность желудка у больных поверхностным гастритом регистрировалась на 25,6% реже, чем у клинически здоровых лиц, снижение кислотообразования — на 9,3% чаще, тогда как его повышение наблюдалось чаще на 16,3%.

У 35% больных 2-й группы в базальных условиях регистрировалось нормацидное состояние желудка, кислотонейтрализующая функция антрального отдела желудка была компенсирована. У 65% больных наблюдалось угнетение кислотообразования: у 45% — гипоацидность, у 12,5% — субанацидность, у 7,5% — анацидность. Кислотонейтрализующая функция желудка была снижена (pH антрального отдела 4,9–4,0). Нормацидность желудка у больных очагово-атрофическим гастритом регистрировалась в 2,5 раза реже, чем у клинически здоровых лиц, тогда как снижение кислотообразования — в 13 раз чаще.

У всех больных 3-й группы в базальных условиях наблюдалось угнетение кислотообразующей и кислотонейтрализующей функций желудка. Гипоацидность желудка регистрировалась у 52,5% больного, субанацидность — у 17,5%, анацидность — у 30% обследованных пациентов. Нормацидное и гиперацидное состояния желудка у больных хроническим распространенным атрофическим гастритом не определялись.

У 50% больных язвенной болезнью желудка наблюдалось усиление кислотообразующей функции тела желудка, сочетающееся с ослаблением кислотонейтрализующей функции антрального отдела желудка. У 42,9% больных в базальных условиях отмечалось снижение кислотообразования: у 31% — гипоацидное, у 11,9% — субанацидное состояние, сохраняющееся при стимуляции, ощелачивающая функция была суб- и декомпенсирована. У 7,14% регистрировалась нормацидность при снижении кислотонейтрализующей функции антрального отдела желудка.

При сравнении состояния желудочной кислотопродукции у больных язвенной болезнью желудка и клинически здоровых лиц был выявлен ряд особенностей. Нормацидность желудка у больных регистрировалась в 12 раз реже, чем у здоровых, в то время как гиперацидность — в 7 раз чаще. Снижение кислотообразования наблюдалось в 9 раз чаще, что указывало на развитие атрофии СОЖ.

У 7,5% больных 5-й группы в базальных условиях регистрировалось нормацидное состояние желудка, кислотонейтрализующая функция антрального отдела желудка компенсировала увеличение кислотообразования. У 92,5% больных наблюдалось угнетение кислотообразующей функции желудка: у 47,5% — гипоацидность, у 17,5% — субанацидность, у 27,5% больных с кишечной метаплазией и дисплазией СОЖ — анацидное состояние. Кислотонейтрализующая функция снижалась у 27,5% больных с полипами антрального отдела желудка, у остальных была компенсирована. Нормацидность у больных полипозом желудка регистрировалась в 11,7 раз реже, чем у клинически здоровых лиц, тогда как снижение кислотообразования — в 18,5 раз чаще.

У 85% обследованных больных раком желудка определялось снижение кислотности желудка: у 45% больных — состояние гипоацидности, у 15% — субанацидности, у 25% — анацидности. Нормацидность отмечалась у 10% больных, что было реже в 8,8 раза, чем у клинически здоровых лиц, в 6,2 раза, чем при неатрофическом гастрите, в 3,5 раза, чем при очагово-атрофическом гастрите. Гиперацидность определялась у 5% пациентов, что было реже в 1,5 раза, чем у клинически здоровых лиц, в 4,8 раза, чем при неатрофическом гастрите, в 5 раз, чем при язвенной болезни желудка.

Таким образом, статистических отличий по состоянию кислотообразующей и кислотонейтрализующей функций у больных раком желудка, распространенным атрофическим гастритом, полипозом желудка не обнаружено, что свидетельствует об общих патогенетических механизмах и подтверждает важную роль атрофии слизистой оболочки желудка в генезе данных заболеваний.

Прогноз продолжительности жизни больных гепатоцеллюлярной карциномой

Абоян И. А., Морозов А. Н., Бухарбаев Р. М., Сапов А. В.
МБУЗ Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону, Россия.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) относится к наиболее часто встречаемым разновидностям рака в мире, и составляет 5–8% от всех опухолей. Заболеваемость ГЦК в мире находится у мужчин на 5 месте и составляет 13,06; у женщин — на 8-м — 5,25 на 100 000 человек. Необходимой составляющей лечения этих больных является прогнозирование продолжительности жизни.

Цель: Провести сравнительный анализ достоверности прогностических шкал Okuda, 1985 г. и CLIP, 1998 г. в оценке продолжительности жизни больных гепатоцеллюлярным раком.

Материалы и методы: была проведена ретроспективная сравнительная оценка по шкале K. Okuda и системе CLIP средней продолжительности жизни десяти больных

ДИАГНОСТИКА

первичным печеночно-клеточным раком, подвергнутых резекциям печени и циторедуктивным вмешательствам (радиочастотная абляция опухолей) в КДЦ «Здоровье» с 2009 по 2013 гг. Средний возраст составил 54±8 лет. По полу соотношение мужчин и женщин распределилось как 40 и 60% — соответственно. Выбор тактики лечения зависел от распространенности процесса. Так у четверых больных с поражением солидными очагами одной доли размером до 4 см в количестве не более двух выполнялась сегментарная резекция печени. Радиочастотная абляция выполнялась остальным шести пациентам у которых имело место билобарное поражение печени, но не более 4 очагов, размерами до 3 см. После хирургического лечения всем пациентам проводилась адъювантная системная химиотерапия.

Результаты: По шкале Okuda все десять больных были отнесены к I стадии гепатоцеллюлярной карциномы, прогнозируемая выживаемость для этих больных при отсутствии лечения должна была составить 8 месяцев, что совпало с фактической средней выживаемостью — 8,3±2,4 месяцев. По системе CLIP из десяти пациентов для шести прогнозируемая выживаемость составила 16,5 мес. и для четырёх — 7,5 месяцев. При изучении фактической выживаемости оперированных больных выявлено, что средняя продолжительность жизни составила в первой группе — 8,6 мес., а во второй- 4,6 мес., что существенно ниже прогноза по данной шкале.

Выводы: таким образом, по нашим данным большей прогностической информативностью и достоверностью обладает шкала Okuda. Кроме того, она является и более простой для реализации. Вместе с тем, следует отметить, что ни одна из существующих в настоящее время прогностических шкал не может претендовать на абсолютную точность вследствие чрезвычайного разнообразия проявлений злокачественных поражений печени и значительной функциональной «прочности» организма человека.

Ультразвуковые особенности трофобластической опухоли плацентарного ложа

Чекалова М. А., Мартусова Ю. С.
Место работы: Российский Онкологический Научный центр им. Н. Н. Блохина, Москва.
Эл.почта: jmartusova@gmail.com

Цель: Опухоль плацентарного ложа (ОПЛ) — редкий вариант трофобластических опухолей (ТО), характеризующийся достаточно медленным ростом, однако часто имеющий неблагоприятный прогноз вследствие резистентности к химиопрепаратам. Кроме того, опухолевый узел при этом заболевании часто достигает больших размеров, с разрушением всех оболочек стенки матки, что создает угрозу массивного внутрибрюшного кровотечения. Опухоль состоит из клеток промежуточного трофобласта, секретирующий маркер этого заболевания — плацентарный лактоген. Особенности развития, течения и, тем более, ультразвуковой картины ОПЛ изучены недостаточно. В то же время знание каких-либо отличительных сонографических характеристик данной опухоли могло бы помочь клиницистам своевременно определиться с правильным выбором тактики лечения таких больных. Нами проведена первая попытка проанализировать данные ультразвуковых исследований пациенток с этой крайне редкой гистологической формой трофобластической болезни.

Материалы и методы: В настоящее исследование были включены 7 пациенток с верифицированной ОПЛ, наблюдавшиеся в РОНЦ за последние 10 лет. В одном из случаев опухоль была диагностирована через 2 мес после эвакуации пузырного заноса, у другой женщины — через 5 мес после срочных родов. В остальных случаях интервал между последней беременностью и манифестацией заболевания составлял от 2 до 5 лет. У всех больных в сыворотке крови определяли повышенный уровень плацентарного лактогена и нормальный либо невысокий уровень в-ХГЧ. 6 пациенткам после обследования была произведена экстирпация матки. В одном случае женщина поступила в РОНЦ с метастазами ТО в культе влагалища, по брюшине, в легких, в печени (после гистерэктомии в анамнезе). При оперативном вмешательстве у всех пациенток в полости матки обнаруживали опухолевый узел рыхлой, мягковатой консистенции, темно-красного или бурого цвета, размером от 1,5 до 7 см. Ультразвуковое исследование проводилось в В-режиме, режиме цветового допплеровского картирования и энергетической допплерографии с использованием микроконвексных эндовагинальных датчиков. При исследовании оценивались локализация опухолевого узла по отношению отделам матки, другим тазовым органам и тканям, к полости матки и ее оболочкам, уточнялись структура, форма и контуры узла, его размеры, а также характер васкуляризации.

Результаты: При ультразвуковой томографии солидное узловое образование определяли либо только в полости (у 2 женщин), либо в полости и стенке матки в (в 3 случаях). У двух из этих женщин узлы больших размеров распространялись вплоть до серозной оболочки. В одном из наблюдений опухоль определялась в средней и нижней трети матки с переходом на шейку, распространяясь из полости на обе стенки.

Опухолевые образования у всех пациенток имели несколько повышенную эхоплотность, неоднородную структуру за счет единичных жидкостных включений (диаметром до 1 см). Размеры опухолевых узлов составили в 2 случаях до 3-х см, у двух женщин — до 4,5 см, еще в 2 случаях — до 6,5–7,8 см в диаметре. Контуры их нечеткие, но достаточно ровные, форма округлая. При ЦДК в 4-х случаях определяли умеренно выраженную периферическую и внутриузловую васкуляризацию, у двух пациенток — только периферический кровоток, внутри узла сосудистые локусы не визуализировались. При допплерометрии кровоток в сосудах опухоли характеризовался высокой скоростью и сниженным сопротивлением (PI – 0,46–0,6; RI 0,2–0,5). У пациентки с гистерэктомией в анамнезе и рецидивом опухоли узловое образование размерами 3,5х2 см определялось в культе влагалища, при этом структура его характеризовалась выраженной неоднородностью и активным кровотоком. В прикультевой области и по брюшине малого таза у этой больной визуализировались несколько метастатических узлов аналогичной структуры. В паренхиме печени определялся единичный гипоэхогенный очаг.

Заключение: Как и в случае с другими формами трофобластических опухолей, среди методов визуализации на первом месте при первичном обследовании и динамическом наблюдении пациенток с ОПЛ находится ультразвуковая диагностика. Это наиболее доступный, недорогой, безопасный для организма пациентки, но, в то же время,

ДИАГНОСТИКА

высокоинформативный метод, на современном этапе дающий возможность не только выявить первичную опухоль размером от 0,4 см в диаметре, но и на основании разработанных ультразвуковых критериев предположить ее гистологический вариант. По нашим данным, узловое образование при ОПЛ визуализировалось в полости матки с признаками инвазии в миометрий. Во всех наблюдениях структура опухолевого узла при ОПЛ была гиперэхогенной, солидной, с единичными кистозными полостями небольших размеров. При ЦДК и допплерометрии в опухоли регистрировали в основном умеренно выраженный, смешанный либо только периферический кровоток со сниженными показателями сосудистого сопротивления. По многим параметрам (эхоструктура узла, характер васкуляризации) УЗ-картина при ОПЛ аналогична таковой при хориокарциноме. Однако одним из дифференциально -диагностических различий между этими опухолями может быть локализация узла при ОПЛ преимущественно в полости матки, в то время как при хориокарциноме опухоль визуализируется чаще всего в стенке матки. В настоящее время методом выбора при ОПЛ остается хирургическое лечение, но в последние годы клиницисты все чаще прибегают к органосохраняющим операциям (гистеротомия) у больных молодого возраста. В этой связи ультразвуковое исследование не только может позволить своевременно предположить морфологический вариант ТО, но и дать возможность оценить расположение опухолевого узла по отношению к оболочкам матки, особенности его кровоснабжения для оценки операционного риска при гистеротомии.

Опыт применения эластографии при диагностике миометральной инвазии при раке тела матки

Колпакова М. Н., Чекалова М. А.
Место работы: ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» РАМН, г. Москва
Эл.почта: maria.kolpakova.80@mail.ru

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России рак тела матки занимает третье место (7,1%) и первую позицию среди злокачественных опухолей женских гениталий. В 2008 г. заболеваемость раком этой локализации составила 15,1 на 100 000 женщин, и продолжает увеличиваться. У большинства женщин (75–80%) с постменопаузальным кровотечением заболевание диагностируется на ранней стадии, когда оно еще не вышло за пределы матки. Знания многих параметров опухолевого процесса уже на дооперационном этапе всецело определяют решение проблемы адекватного и эффективного лечения рака эндометрия. В отличие от полипов и гиперплазии эндометрия, рак эндометрия характеризуется высокой плотностью соскоба при раздельном диагностическом выскабливании. Именно эти плотностные параметры возможно оценивать с помощью соноэластографии (СЭГ). Изменения структуры ткани матки под влиянием ультразвукового сигнала при эластографии отражаются в виде цветовой шкалы и могут быть представлены в форме количественных показателей. Нами проанализированы возможности соноэластографии при исследовании больных РТМ. В 2013–2014 гг. в консультативно-диагностическом отделении РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН обследовано 33 больных раком тела матки стандартным ультразвуковым методом. Средний возраст пациенток составил 53,8 ± 1,8 года, в периоде постменопаузы находились более 50% женщин. Исследования проводились на ультразвуковом аппарате фирмы «Хитачи» (Япония) HI Vison 900. Данный УЗтомограф оснащен набором датчиков с программным обеспечением для проведения СЭГ. Эластограммы оценивалась по компьютеризованной цветовой шкале, где степень жесткости соответствовала определенному цвету (мягкие ткани — красный и зеленый цвет, жесткие — синий), а также по стандартной балльной шкале жесткости, которые разработаны применительно к исследованию матки.

Из 33 полностью обследованных нами пациенток признаки инвазии при морфологическом исследовании выявлены у 26 (78,8%) женщин. У 22 (66,7%) больных результаты гистологического и ультразвукового исследований совпали (истиноположительные наблюдения). При этом при морфологическом исследовании у 14 (42,4%) пациенток выявлена глубокая инвазия опухоли в миометрий (>1/2 его толщины) и у 8 (24,2%) пациенток — менее $^1/_2$ толщины миометрия. Идентичные результаты получены при УЗИ. У 4 (12,1%) больных при УЗТ не было выявлено признаков инвазии опухоли в миометрий или инвазия установлена неточно (ложноотрицательные наблюдения). В 2-х (6,0%) случаях не выявлена инвазия до $^1/_2$ толщины миометрия (при гистологическом исследовании инвазия составила 0,1–0,2см), в 1 (3,0%) случае нами не обнаружены признаки инвазии >1/2 толщины миометрия, а при гистологическом исследовании определилась глубокая инвазия до серозного слоя матки. Еще в 1 (3,0%) наблюдении мы предполагали поверхностную инвазию (менее $^1/_2$ толщины миометрия), тогда как при гистологическом исследовании определена глубокая инвазия (более $^1/_2$ толщины миометрия).У 7 (21,2%) из 33 пациенток инвазия по результатам гистологического исследования не выявлялась, при этом в 5 наблюдениях данные УЗИ были аналогичными.

Показатели информативности при диагностике инвазии рака эндометрия в миометрий составили: показатели информативности УЗТ при определении наличия инвазии рака эндометрия в миометрий составили: точность-81,8%, чувствительность-66,7%, специфичность-71,4% соответственно. Положительная и отрицательная прогностические значимости составили 96,0% и 65,6% соответственно.

При стандартном УЗИ зона предполагаемой инвазии визуализировалась в виде гипоэхогенного ободка. При соноэластографии область переходной зоны, соответствующая визуальной границе эндометрий/миометрий (по ультразвуковой картине соответствующая области гипоэхогенного ободка), картировалась сине-зеленым цветом (вероятнее всего, данная зона соответствовала зоне инвазии опухоли эндометрия в миометрий). Миометрий в наших наблюдениях окрашивался преимущественно синим цветом. Неоднозначность и неоднородность картирования структуры опухоли, вероятно, обусловлены неоднородностью структуры самой опухоли, поскольку имеются участки более высокой и низкой плотности, участки деструкции, некроза и кровоизлияний. О разнице в плотности тканей, как в самой опухоли, так и по сравнению с прилежащими тканями, свидетельствовали показатели коэффициентов жесткости. Так, внутри структуры опухоли, коэффициент жесткости варьировал от 0,61 до 4,3 и средний показатель жесткости составил 1,015. В сравнении с неизмененным миометрием коэффициент жесткости определялся на уровне 0,7–8,05, средний коэффицент составил 2,3, преимущественно не превышая

ДИАГНОСТИКА

идентичные показатели в структуре самой опухоли. То есть, по нашим данным, только лишь отдельные участки в опухоли показывают высокую плотность. На границе с миометрием коэффициент жесткости фиксировался на показателях от 0,82 до 15,89, а средний показатель жесткости составил 6,08. Таким образом, в наших наблюдениях очевидна разница показателей жесткости тканей как внутри опухоли, так и на границе опухоли с миометрием, что подтверждает наши предположения о неоднородной структуре тканей как в самой опухоли, так и в зоне инвазии опухоли в миометрий.

Таким образом, СЭГ матки может оказаться дополнительным диагностическим тестом при диагностике местного распространения рака тела матки.

Роль ультразвуковой диагностики в комплексной диагностике рака молочной железы в условиях специализированного диагностического центра

Ионас Е.А., Шивилов Е.В., Мануйлова О.О., Арсланов Х.С., Гурьянова М.Б.

Место работы: ГБУЗ «Диагностический центр (Клиника женского здоровья) ДЗМ», г. Москва

Эл.почта: shivilov@yandex.ru

Цель исследования: оценить возможности ультразвуковой диагностики в комплексной диагностики рака молочной железы в условиях специализированного диагностического центра.

Материалы и методы: работа проводилась на аппарате Лоджик — 3 GE мультичастотным датчиком 8–10 МГц, проанализирован 361 случай верифицированного рака молочной железы (РМЖ) за 2010–2012 г.

Результаты: несмотря на разъяснительную работу врачей о необходимости самообследования, профилактических осмотров у специалиста, проведении маммографии, в клинической практике довольно часто приходится сталкиваться с местнораспространенными формами РМЖ. В нашей практике за 2010–2012 г — это 41% РМЖ, имеющий метастазы в аксиллярные лимфатические узлы (ЛУ), и 4,4% случаев имели метастазы в надключичные и подключичные ЛУ. Опухоль до 1,0 см на доклинической стадии развития выявлена в 16,6%, от 1,0 до 2,0 см — в 32,4%, от 2,0 до 3,0 см — 18,8%, от 3,0 до 4,0 см — 5,8%, более 4,0 см — 6,6%, иногда занимающую квадрант и два квадранта молочной железы, вплоть до субтотального поражения. При размере опухоли до 1 см метастазы в аксиллярных ЛУ выявлены в 11,6%, от 1,0 до 2,0 см — в 27,3%, более 2,0 см — в 66,6% случаев соответственно. При многоузловой форме РМЖ в 35 случаях (17,1%) при УЗИ выявлялись несколько очагов, мелкие «отсевы» до 0,5–0,8см. У 15 пациенток РМЖ выявлен при выраженной ФКМ, поликистозе, при отсутствии изменений на маммограммах и при пальпации. В нашей практике РМЖ диагностирован у 2 беременных женщин, у 1 кормящей, у 5 пациенток до 30 и у 2 женщин до 35 лет. За три года работы были выполнены 595 тонкоигольных аспирационных биопсий (ТАБ) под контролем УЗИ. При подозрении на РМЖ выполнено 125 ТАБ и при подозрении на метастазы в регионарные ЛУ — 38 ТАБ. Верификация получена во всех случаях.

Основные УЗ-признаки злокачественности выявленного образования:

— гипоэхогенное образование;
— нечеткие неровные контуры, либо четкие неровные контуры;
— вертикальная ориентация;
— неоднородность структуры;
— наличие микрокальцинатов;
— конвергенция связок Купера;
— нарушение горизонтальной ориентации подкожного жирового слоя и переднего листка расщепленной фасции, связь с кожей;
— дистальные акустические эффекты в виде акустической тени, асимметричная боковая тень;
— повышение эхогенности окружающих тканей за счет лимфоидноклеточной инфильтрации;
— распространение образования ретромаммарно, связь с кожей;
— наличие патологических сосудов в образовании: высокорезистентных, турбулентных, неправильно ветвящихся, деформированных, расположенных центрально и на периферии.

Выводы: УЗИ необходимо проводить во всех случаях РМЖ, даже если клинически и рентгенологически нет сомнений, и даже если есть цитологическая верификация опухоли, т.к. только при этом можно определить распространенность процесса и выявить мультицентрический рост опухоли. УЗИ позволяет уточнить данные, полученные при РМГ. УЗД является единственным способом диагностики РМЖ у беременных, кормящих и у женщин до 35 лет. Цитологическая верификация под УЗ-визуальным контролем возможна при любом размере и локализации выявленной опухоли.

Возможности компрессионной соноэластографии в ранней дифференциальной диагностике сторожевых лимфатических узлов у пациентов с раком молочной железы

Сафронова М.А.[1], Соловьев В.И.[1], Борсуков А.В.[2]

Место работы: Кафедра онкологии[1]; проблемная научно-исследовательская лаборатория «Ультразвуковые исследования и малоинвазивные технологии»[2] Смоленской государственной медицинской академии

Эл.почта: mariya-safronova-85@mail.ru

Цель: оценить диапазон возможностей применения компрессионной соноэластографии лимфатических узлов аксиллярной области в ранней дифференциальной диагностике у пациенток с раком молочных желез

Материалы и методы: в предоперационный диагностический алгоритм обследования больных с диагнозом рак молочной железы, находящихся на обследовании в Смоленском областном онкологическом диспансере, к стандартному комплексу обследования было включено проведение компрессионной соноэластографии лимфатических узлов аксиллярных областей. В исследуемую группу были включены 23 пациентки различной возрастной категории от 41 до 75 лет. Исследование проводилось на аппарате Hitachi Preirus датчиком 7,5–12,5 МГц. На первом этапе проводилось базовое ультразвуковое исследование аксиллярных зон в В-режиме при положении пациентки лежа на спине и на боку с отведенной рукой. В данном режиме определялось состояние парамаммарных лимфатических узлов, расположенных на втором и третьем зубцах зубчатой мышцы. Проводилась оценка лимфатических узлов по следующим характерным параметрам: выявление лимфоузлов только на стороне опу-

ДИАГНОСТИКА

холевого образования молочной железы; выявление множественных лимфоузлов; измененной (округлой) формы лимфоузлы; нарушение внутренней эхоструктуры; неравномерное утолщение кортикального слоя.
Далее проводили исследования в дополнительных режимах: цветное допплеровское картирование и энергетический допплер. На заключительном этапе выполняли компрессионную соноэластографию аксиллярных областей и при наличии лимфатических узлов проводили их пункционную биопсию с последующим цитологическим исследованием.
Результаты: при оценке проведенных мероприятий в В-режиме наиболее значимыми определились УЗ-признаки: эхоструктура, форма и контуры образований, соотношение медуллярного и кортикального слоя. При цветном допплеровском картирование и энергетическом допплере информативными были такие признаки: тип и интенсивность кровотока, степень деформации сосудов. В зависимости от соноэласторгамм лимфатические узлы аксиллярной области при раке молочной железы были распределены по типам Strein классификации.
При проведении компрессионной соноэластографии лимфатических узлов аксиллярной области выявлено 5 случаев реактивного лимфоаденита, которому соответствовал 2 эластографический тип. В остальных случаях метастатическое поражение лифатического узла было подтверждено гистологически в процессе дальнейшего исследования, и соответствовали 4 и 5 типу. При анализе 5 случаев вошедших в 3 тип, метастатическое поражение было в 2-х случаях.
В качестве дополнительной методики дифференциальной диагностики увеличенных лимфатических узлов аксиллярной области относительная количественная оценка (определение коэффициента жесткости) имело диагностическое значение.
Вывод: введение компрессионной соноэластографии лимфатических узлов в комплекс обследования больных с раком молочной железы позволит увеличить информативность данных комплексного ультразвукового исследования, позволит формировать более точный диагноз по системе TNM на догоспитальном этапе обследования.

Эндоскопическая диагностика рака желудка в амбулаторно-поликлинических условиях

Малышко С.С., главный врач, Шишков А.С., к.м.н., врач-эндоскопист, Кулеша И.А., зав. эндоскопическим центром, Лесковская С.В., врач-эндоскопист, Матеюн Т.А., врач-онколог. Беларусь, г. Минск, 2-я центральная районная поликлиника.
Место работы: 2-я центральная районная поликлиника
Эл.почта: sanata.md@mail.ru
Цель исследования: определение возможностей, анализ трудностей и ошибок эндоскопического метода диагностики рака желудка в амбулаторно-поликлинических условиях.
Материал и метод: изучены результаты эндоскопических исследований у 52 больных раком желудка с уточненной стадией процесса в специализированных учреждениях г. Минска. Для эндоскопического исследования использовались видеоэндоскопы фирмы Фуджинон. Биопсия осуществлялась классическими щипцами от 2 до 8 фрагментов, в зависимости от ситуации.
Результаты: из 52 больных мужчин было 31 (59,6%), женщин — 21 (40,4%). По возрасту распределение было следующим: до 30 лет 1 (1,9%0 больной; 31–40 лет — 2 (3,9%); 41–50 лет — 6 (11,5%); 51–60 лет — 11 (21,2%); 61–70 лет — 19 (36,5%) и 71 и более лет было 13 (25,0%) больных соответственно. Как следует из приведенных данных мужчин было больше, а в возрастном аспекте рак желудка чаще встречался в возрасте от 50лет и выше (82,7%).
После консультации и лечения в специализированных учреждениях, 1 стадия рака желудка установлена у 17 (32,7%) больных, 2-я стадия у 4 (7,7%); 3-я стадия у 7 (13,5%); 4 стадия у 22 (42,3%) и стадия не определена у 2 (3,9%) больных соответственно.
Эндоскопически диагноз рака желудка был утвердительно установлен у 30 (57,6%) больных, устоновлен, но с сомнением у 14 (27,0%) больных и не установлен, но подтвержден морфологически у 8 (15,4%) больных. Если рассматривать результаты эндоскопического исследование в разрезе стадий, то диагноз рака при 1 стадии установлен у 6 больных, высказано сомнение у 5 больных и ошибка допущена в 6 случаях. При 2-й стадии сомнительный диагноз установлен у 2-х больны и ошибочно у 1 больного. При 3-й стадии диагноз установлен у 7 больных, сомнений и ошибок не было. При 4-й стадии диагноз установлен у 17 больных и в 5 случаях высказано сомнение. Ошибки и сомнения в постановке диагноза возникли при язвенных формах рака и лишь у 2-х больных при полиповидном раке.
Следует отметить, что из 52 больных самостоятельно обратились 43 (82,7%) и 9 больных были направлены из других диспансерных групп с целью онкопоиска. Таким образом ни один больной не находился на диспансерном учете. Не смотря на то, что все больные обратились самостоятельно, тем не менее 1-я стадия была выявлена у 17 больных. Очевидно это связано с тем, что у большинства больных с 1-й стадией была язвенная форма рака, которая, как правило, сопровождается выраженной диспепсией, что и побудило больных обратиться в поликлинику.
Выводы:
1. Рак желудка, в представленной выборке, чаще встречается у мужчин и в возрасте старше 50 –ти лет.
2. Трудности в визуальной интерпретации признаков рака желудка встречаются как при 1-й, так и при 4-й стадиях и зависят от размеров местного поражения и выраженности характерных для рака признаков.
3. Чаще всего трудности возникают и ошибки допускаются при визуальной оценке признаков язвенных формах рака желудка.
4. Существующая система выявления раннего рака желудка неэффективна и требует значительной доработки или кардинального изменения.

Журнал ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Русскоязычное издание журнала

The Journal
MALIGNANT TUMOURS

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ СТАТЕЙ

Журнал «Злокачественные опухоли» является официальным печатным органом Профессионального общества онкологов-химиотерапевтов (РФ) и заинтересован в предоставлении наиболее современной научной информации членам Общества и всем специалистам, работающим
в области лечения злокачественных опухолей.
Редакция ведет работу по включению журнала в список изданий, одобренных ВАК, и в список цитирования PubMED.

Типы статей: оригинальная статья (эпидемиологические, фундаментальные
и клинические исследования), обзор литературы (лекция), клинический случай.

Все поступающие статьи рецензируются.
Все статьи проходят проверку в системе «Антиплагиат».
Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
Плата с авторов, в том числе аспирантов, за публикацию рукописей в журнале «Злокачественные опухоли» не взимается.

Рукопись должна быть представлена в соответствии с принятыми в журнале требованиями.
Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Правила представления рукописей к публикации размещены на сайте журнала
http://www.malignanttumours.org

Научные статьи для публикации в журнале «Злокачественные опухоли», оформленные надлежащим образом, следует направлять по электронному адресу:
editoral@oncoprogress.ru