

**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

**РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ  
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР им. Н.Н. БЛОХИНА РАМН**

**XIV РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС**

***МАТЕРИАЛЫ КОНГРЕССА***

**23-25 ноября 2010 года**

**Москва**

**УДК 616.006.(063)**  
**ББК 55.6**  
**Е24**

Серия основана в 1997 году

**Ответственный редактор доктор медицинских наук М.Б. Стенина**

**Е24** Материалы XIV Российского онкологического конгресса. – М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010.

**ISBN 5–9534–0006–3** (вся серия)

**ISBN 5–95340–093–4** (настоящий сборник)

Сборник содержит доклады, представленные на XIV Российском онкологическом конгрессе ведущими отечественными и зарубежными специалистами и посвященные актуальным проблемам клинической и экспериментальной онкологии. В сборник включены также тезисы научных работ онкологов России и стран СНГ.

В 2010 году планируется издание сборника материалов XIV Российского онкологического конгресса.

**УДК 616.006.(063)**

**ББК 55.6**

**Е24**

Издание подготовлено: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина, РАМН, 2010 г.

Редактор к.м.н. Е.Г. Турнянская

Координатор Б.Б. Крюков

**ISBN 5–9534–0006–3** (вся серия)

**ISBN 5–95340–093–4** (настоящий сборник)

© Коллектив авторов, 2010

© Б.Б. Крюков, макет, 2010

# СОДЕРЖАНИЕ

## Лекции

*С. Малюта, С. Далль Оглио, М. Палацци*

**ГИПЕРТЕРМИЯ  
В СОЧЕТАНИИ С ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ И ХИМИОТЕРАПИЕЙ  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА. НОВАЯ МНОГООБЕЩАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ**

*Л.М. Берштейн*

**БИГУАНИД МЕТФОРМИН В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ:  
ДЕНЬ СЕГОДНЯШНИЙ И ВОЗМОЖНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ**

*В.Ф. Семиглазов*

**РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:  
ОТ СТАНДАРТИЗАЦИИ К ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ**

*И.А. Королева*

**КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ**

## Пленарные заседания

*Рак прямой кишки*

*Б. Телеки*

**РАК ПРЯМОЙ КИШКИ: СТАНДАРТЫ ЛЕЧЕНИЯ В ЕВРОПЕ**

*Торакальная онкология*

*Т.П. Чуприк-Малиновская*

**ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ НЕМЕЛКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО I СТАДИИ**

*Вопросы ранней диагностики и скрининга  
злокачественных опухолей*

*А.Э. Протасова, Р.В. Орлова, Г.А. Раскин*

**ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО РАКА**

*М.В. Казанцева*

**ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**

*В.Ф. Левшин*

**ЗНАЧЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ОТКАЗЕ ОТ КУРЕНИЯ  
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**

## *Наследственный рак молочной железы и яичников*

*М.С. Анисименко*

### **РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ МУТАЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ФОРМАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ НОВОСИБИРСКА**

*А.Р. Акильжанова, Б. Нышанбеккызы, Р.К. Медеубаев, В. Тайлаков, К. Жакипбаев,  
И.И. Штефанов, Т.К. Рахымбеков, Е.М. Раманкулов, К.Т. Момыналиев*

### **СКРИНИНГ МУТАЦИЙ ГЕНОВ BRCA1/2 У ЖЕНЩИН С ДИАГНОЗОМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН**

*Л.Н. Любченко*

### **МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

*С.М. Портной, Л.Н. Любченко, С.Н. Блохин, Б.О. Толокнов, К.И. Жордания,  
А.Н. Грицай, О.А. Анурова, А.Л. Арзуманян, Э.Х. Кучмезов, А.И. Василенко,  
К.П. Лактионов*

### **ОСОБЕННОСТИ BRCA-АССОЦИИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ НАСЛЕДСТ- ВЕННЫХ ФОРМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ**

*Н.В. Литвяков, Е.В. Денисов, Е.Ю. Гарбуков, М.М. Цыганов, В.В. Волкоморов,  
М.К. Мерзлякова, М.В. Халюзова, Е.М. Слонимская, Н.В. Чердынцева*

### **ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И МАРКЕРОВ ХИМИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ В ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ**

*В.И. Борисов*

### **СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА**

## *ДНК-диагностика в онкологии*

*А.В. Карпунин, А.С. Бавыкин, Н.В. Апанович, А.А. Коротаева, В.П. Шубин,  
А.В. Сырцев, Н.И. Поспехова, А.Н. Логинова, М.В. Петерс, А.Ю. Кашурников,  
Е.Г. Зенит-Журавлева, Е.А. Гончарова, А.Н. Грицай, Л.Н. Любченко, В.Б. Матвеев,  
С.А. Тюляндин*

### **СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕНОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА**

*Н.В. Чердынцева, М.В. Завьялова, С.В. Вторушин, Е.М. Слонимская, Е.Ю. Гарбуков,  
Н.В. Литвяков, М.Н. Стахеева, Н.Н. Бабьшикина, Е.А. Малиновская, Е.В. Денисов,  
И.Н. Лебедев, М.С. Назаренко, В.Н. Максимов, М.И. Воевода, Е.Л. Чойнзонов,  
В.М. Перельмутер*

### **АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВОЗРАСТОМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**

*Т.В. Наседкина, М.А.Емельянова, Ю.Е. Яценко, Ф.А. Амосенко, Л.Н. Любченко*  
**АНАЛИЗ СОМАТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОЧИПОВ**

*Диагностика рака молочной железы*

*А.М. Сдвижков, В.И. Борисов, И.Д. Васильева, В.В. Евтягин, Т.Д. Кропачева, И.П. Свичкарь*

**ОПЫТ СКРИНИНГА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В МОСКВЕ**

*Н.А. Захарова, SW. Duffy, J. Maskau, Е.В. Котляров*

**ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ СКРИНИНГОВОЙ ПРОГРАММЫ ПО РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ХАНТЫ-МАНСИЙСКОМ АВТОНОМНОМ ОКРУГЕ – ЮГРЕ**

*Рак яичников: спорные и нерешенные вопросы*

*Е.В. Бахидзе, О.Ф. Ченик*

**НАЧАЛЬНЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ**

*С.А. Тюляндин*

**ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ**

*Рак предстательной железы: новые возможности ЛТ*

*С.В. Канаев, В.Г. Туркевич, Л.М. Бернштейн, Е.Б. Васильева, Г.И. Гафтон, А.К. Носов*  
**ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВЫСОКОИНТЕНСИВНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ АБЛЯЦИИ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Химиотерапевтический семинар  
«Перспективные направления лекарственного лечения злокачественных опухолей»**

*А.С. Жабина, С.А. Проценко, А.Г. Иевлева, Г.М. Телетаева, В.М. Моисеенко, Е.Н. Имянитов*

**ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ МАРКЕРОВ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ЦИТОСТАТИКАМ У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫМИ СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ**

*Ф.В. Моисеенко, А.О. Иванцов, А.Г. Иевлева, Е.Н. Имянитов, С.А. Проценко, В.М. Моисеенко*

**ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО С МУТАЦИЕЙ EGFR**

*Н.М. Волков, Е.Н. Суспицын, А.Г. Иевлева, А.О. Иванцов, И.И. Семенов, Д.Е. Мацко, С.А. Проценко, Е.Н. Имянитов, В.М. Моисеенко*

**ВЫБОР ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА НА ОСНОВЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ**

*Н.В. Брежнев, Е.Н. Имянитов, А.Г. Ивлева, А.П. Соколенко, Е.Н. Суспицын,  
С.А. Проценко, В.М. Моисеенко*

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОНОТЕРАПИИ ЦИСПЛАТИНОМ  
У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
И ОПУХОЛЮ НЕИЗВЕСТНОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ  
С МУТАЦИЕЙ *BRCA1***

*В.А. Чубенко, С.А. Проценко, А.Н. Стуков, И.В. Аникин, А.О. Иванцов,  
А.Б. Моисеенко, А.В. Корнилов, В.М. Моисеенко*

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ  
МЕТРОНОМНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ДИССЕМНИРОВАННЫХ ОПУХОЛЯХ**

*Операбельный рак молочной железы*

*С.М. Портной, С.Н. Блохин, К.П. Лактионов, И.Ю. Коротких, Х.С. Арсланов,  
О.Д. Ким, А.В. Василевская*

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ  
ПЕРВИЧНО ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Диагностика и лечение опухолей надпочечников*

*Д.Г. Бельцевич, М.А. Лысенко*

**ОСОБЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ВЕДЕНИЯ  
БОЛЬНЫХ ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ**

**Тезисы**

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ  
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ  
ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ  
ОПУХОЛИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ  
ОБЩАЯ ОНКОЛОГИЯ  
ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ  
ТОРАКАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ  
АБДОМИНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ  
ОНКОПРОКТОЛОГИЯ  
ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ  
ОНКОУРОЛОГИЯ  
РАЗНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ  
И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИИ**

# ЛЕКЦИИ

## ГИПЕРТЕРМИЯ В СОЧЕТАНИИ С ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ И ХИМИОТЕРАПИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА. НОВАЯ МНОГООБЕЩАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

*С. Малюта, С. Далль Оглио, М. Палацци*

Лучевое онкологическое отделение, Университетская больница, Верона, Италия

### **Введение**

Гипертермия (ГТ) – это повышение температуры внутри опухоли до 41,5-43 °С без превышения пределов переносимости обычных соседних тканей; фактически, температуры свыше 45°С используются для теплового иссечения. Гипертермия может быть поверхностной (ПГТ), производимой микроволновым генератором, или регионарной (РГТ), производимой радиочастотным аппликатором с множественными антеннами, выделяющими глубокое фокусируемое тепло, не повреждая кожу. В обеих системах излучение является неионизирующим. В нем энергия представляет собой гетерогенное распределение внутри тканей в зависимости от их тепловых характеристик и перфузии крови.

Основные действия ГТ в опухолевых тканях:

- a) бóльшая высокотемпературная чувствительность опухолевых тканей к гипертермии в связи с хронической ишемией, гипоксией и уровнем кислотности;
- b) летальное воздействие температуры 42-43°С на опухолевые клетки в зависимости от времени применения аппарата;
- c) временная стабилизация роста опухолевых клеток после использования умеренной гипертермии (39-41°С);
- d) длительное действие температуры, получаемое в результате пониженного теплового рассеяния, вызванного хронической ишемией в опухоли, чье возникновение связано с пониженными вазорегулятивными механизмами;
- e) изменения в цикле клеток опухоли, приводящие к блокированию митоза, в связи с нарушениями S-фазы;
- f) выраженное действие на ядро опухоли, менее чувствительной к радиации в связи с ишемией, гипоксией и низким уровнем кислотности;
- g) действие в поддержку механизмов апоптоза.

Существуют свидетельства, что ГТ имеет также антиангиогенное воздействие и выполняет иммунотерапевтическую функцию благодаря наличию белков теплового удара, производимыми опухолевыми клетками, находящимися в напряженном состоянии. И, наконец, ГТ усиливает действие генной терапии [1–5].

Однако иммунотерапевтическая роль гипертермии понятна еще не полностью. В особенности, – воздействие на цитотоксичность естественной клетки-киллера (NK) против целей опухолевой клетки не изучено полностью. При температуре лечения свыше 40°C отмечается как усиливающее, так и подавляющее воздействие цитотоксической активности клеток NK на опухолевые. В частности, при использовании температуры 39,5°C наблюдалось повышение цитотоксичности человеческой NK по отношению к целевым опухолевым клеткам. В литературе имеются данные, указывающие на большой потенциал для повышения активности клетки NK, вызываемого высокой температурой, для достижения лучшей клинической реакции. Для максимизации клинических преимуществ, получаемых при использовании ГТ для терапии рака, необходимо достичь лучшего уровня понимания в этой области.

### **Лучевая терапия (ЛТ) + ГТ: обоснование**

При обосновании объединенного лечения ЛТ-ГТ учитывают не менее четырех основных действий.

- 1) Гипертермия повышает перфузию и оксигенацию опухолевых гипоксических клеток, которые в три раза более устойчивы к ионизирующему излучению, чем обычные клетки. Следовательно, действие ЛТ становится в 1,5-5 раз более эффективным.
- 2) Гипертермия оказывает прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки. В связи с патологией кровеносных сосудов, в опухоли сохраняется термальное повышение, в то время как соседние обычные ткани с соответствующей перфузией охлаждаются: при 43°C обычные клетки не повреждаются, в то время как опухолевые клетки повреждаются вплоть до апоптоза в ядре, плазматической мембране и цитоскелете.
- 3) Гипертермия действует, главным образом, при кислотном водородном показателе и в фазе S клеточного цикла, когда клетки радиорезистентны; это означает, что ЛТ и ГТ в своем действии дополняют друг друга: в результате проведения ЛТ формируются свободные радикалы, повреждающие ДНК опухолевых клеток, в то время как ГТ ингибирует ее репарацию.
- 4) Торможение с помощью гипертермии репарации лучевого повреждения предлагалось в качестве существенного фактора, вызывающего синергичное убивающее клетку воздействие рентгеновских лучей и ГТ. Было доказано, что нагревание клеток до ЛТ ингибировало репарацию разрывов цепочек ДНК, а также репарацию удаления поврежденной основы (РУО).



Гипертермия повышает чувствительность клеток к облучению и медицинским препаратам. Повышение уровня белков теплового шока (БТШ), осуществляющееся до процесса нагревания, делает клетки термостойкими, а изменение их выражения влияет на расширение спектра теплового воздействия, так как БТШ уменьшают вызванное высокой температурой повреждение белков, отвечающих за сенсбилизацию лекарственных средств и радиацию. Считается, что повреждение ядерного белка вызывает гипертермическое воздействие на репарацию ДНК, в особенности, эксцизионной репарации оснований.

### **Химиотерапия + ГТ: наиболее оптимальные решения**

Для ряда антираковых лекарственных средств может использоваться гипертермическая сенсбилизация лекарственными средствами, в частности, алкилирующими агентами. Комбинированное действие ГТ и медицинских препаратов возникает из сложных реакций, таких как аккумуляция лекарственных средств, выводящая детоксикация лекарственных средств и репарация лекарственных аддуктов ДНК.

В клетках с приобретенным сопротивлением лекарственным средствам может быть повторно повышена чувствительность к тем же самым препаратам путем комбинирования препаратов с повышением температуры тела. ГТ, путем увеличения перфузии ткани опухоли, способствует абсорбции препаратов через клеточную оболочку; высокая температура ускоряет химические реакции и позволяет повысить эффективность химиотерапии, не делая ее более токсичной.

Гипертермия позволяет получить реакцию опухолей, устойчивых к различным химиотерапевтическим препаратам: доксорубицину, цисплатину, блеомицину, митомицину С, нитрозомочевине, циклофосфамиду. Используя липосомы, включая адриамицин (келикс), применяемый в/в, ГТ детонирует и высвобождает их содержимое в подогретом ложе опухоли, добиваясь, таким образом, целевой химиотерапии со снижением побочных эффектов.

В марте 2010 г. корпорация "Цельсион" ([www.celsion.com](http://www.celsion.com)) объявила о том, что отрывок о фазе I/II испытания препарата "ТермоДокс®" (термочувствительный липосомальный доксорубин) при рецидивном раке молочной железы и раке грудной стенки (РГС) был принят для презентации на Ежегодном собрании АСКО 2010 г..

В отрывке представляется предыстория, обоснование и разработка проходящих в настоящее время достоинственных исследований при летальных исходах и оценки препарата "ТермоДокс"® в сочетании с гипертермией у женщин, страдающих раком молочной железы и РГС.

Программа "ТермоДокс"® также продемонстрировала эффективность применения при исследовании фазы I первичного рака печени. Для программы "ТермоДокс®" корпорации "Цельсион" предоставлено обозначение "орфанного лекарственного средства" FDA. Корпорация "Цельсион" проводит пилотное исследование данных 600 пациентов, страдающих первичным раком печени общей стадии III в соответствии со специальным протокольным исследованием FDA.

### **Клиническое применение ГТ**

Существует 3 критерия правильного использования ГТ:

- 1) необходимость в связи, например, с повышением качества неудовлетворительных клинических анализов;
- 2) эффективность должна подтверждаться экспериментальными и клиническими исследованиями;
- 3) результаты должны отражать нужное соотношение между затратами и эффективностью воздействия.

Клинические исследования эксклюзивных исследований четырнадцати курсов ГТ, проводившихся в 1979–1990 гг., в которых приняли участие 343 пациента, привели к полной ремиссии (ПР) в 13% случаев, (0-40%) и к ПР в дополнении с частичной ремиссией (ЧР) в 51% случаев. Обычно только поверхностные и малые опухоли нагреваются до достаточной температуры внутри области, находящейся на лечении; средняя продолжительность восприимчивости составляет не более 6 нед. При проведении 3 дополнительных исследований была выявлена полная восприимчивость на уровне 11; 16 и 18 %. Лишь малые и поверхностно расположенные опухоли могут нагреваться до адекватного уровня из всего количества случаев, а продолжительность восприимчивости в среднем составляет не более 6 нед. Относительно веские доказательства мы получаем из исследований "совместимых поражений": лечение многократных поражений у одного и того же пациента проводилось одной лучевой терапией, либо облучением в сочетании с гипертермией. Во всех 713 исследованных поражениях, при добавлении ГТ, наблюдалось повышение уровня ПР с 31 до 67%. В 1989 г. на проводившейся в Тренто (Италия) Конференции по достижению консенсуса по вопросу ГТ было принято решение о том, что исключительное использование ГТ не рекомендуется.

### **Клинические исследования с использованием ЛТ в сочетании с ГТ**

1989–1998 гг. клинические данные позволили получать тот уровень сведений, который стал достаточным для вынесения ряда рекомендаций по использованию ГТ [6–10].

В 2004 г. в Осаке состоялось собрание клинических групп, пришедших к консенсусу (Международный Форум, организованный фондом Кадота, Япония). Его заключения были изданы в 2008 г. [11]. Первый обзор был издан в 1989 г. издательством "Овергаард". Оценены результаты упорядоченных исследований 24 авторов из США и Европы на 2234 пациентах, страдающих от опухоли головы и шеи, рака молочной железы, меланомы [12]. В этом документе сказано, что уровень ПР, получаемой с помощью исключительной ЛТ (0-50%), практически удвоился после использования ЛТ в комбинации с ГТ (69,5%; 7 – 100%). В ходе проведения многоплановых исследований со стопроцентной достоверностью было выяснено, что ГТ совместно с ЛТ, по сравнению с одной ЛТ, повышает показатели следующих опухолей: на голове и шее, меланомы, молочной железы, пищевода, саркомы, рака шейки матки, поверхностной опухоли, рецидива рака молочной железы, ректального рака и глиобластомы.

### **Опухоли головы и шеи**

В 1994 г. изучение итальянцами исследования стадии III, проводимого Вольдани (41 пациент), осложненных неоперабельных опухолей головы и шеи IV стадии, показало: объединение ЛТ и ГТ позволило повысить уровень ПР с 41% до 83%, локальный контроль (ЛК) на 5 лет, с 24 до 68%, и уровень общей выживаемости (ОВ) на 5 лет с 0 до 53%, по сравнению с одной ЛТ [13].

### **Меланома**

В 1996 г. в результате изучения исследования стадии III, проведенного датчанами (издано агентством "Овергаард"), в которое вошли 70 пациентов с рецидивирующей или метастатической меланомой, был получен уровень ПР 35% при использовании ЛТ и 62% при использовании ЛТ в сочетании с ГТ.

Кроме того, авторы представили отчет о достижении уровня 28% по программе безрецидивной выживаемости на 5-летний срок (БРВ) при использовании ЛТ и 46% при использовании ЛТ в сочетании с ГТ [14].

### **Рак молочной железы**

В том же году в результате изучения исследования стадии III, проведенного англичанами и организованного Верноном, включая 5 отобранных в случайном порядке исследований, данные о 306 пациентах, страдающих локализованным РМЖ, проведенного в группе лиц, прошедших лечение с помощью ЛТ в сочетании с ПГТ, был получен показатель увеличения уровня ПР с 41 до 59% и увеличение БРВ с 30 до 50% по сравнению с группой лиц, прошедших лечение с помощью одной ЛТ [15].

## **Рак пищевода**

В 1996 г., в результате исследования, проведенного в Китайской Народной республике, опубликованного Уонгом, выполненного на данных о 125 пациентах, страдающих раком пищевода и прошедших лечение ЛТ в дополнение к ХТ +/-РГТ, позволило почти вдвое увеличить уровень ОВ на 3 года (24% без ГТ, 42% с ГТ; [16]).

## **Саркомы мягких тканей**

В исследовании III стадии, проведенном в Германии, представленном Исселсем на ежегодном собрании АСКО в 2007 году участвовало 342 пациента, страдающих от осложненной саркомы и прошедших лечение с применением неoadъювантной ХТ+ЛТ +/- ГТ: 37% пациентов, прошедших лечение ГТ, получили в 37% случаев сокращение наполовину объема опухоли, по сравнению с 12% в группе лиц, прошедших лечение без применения ГТ. Средняя БРВ с применением ГТ либо без нее составила 30 и 16 мес. соответственно [17]. В этом исследовании подтверждается, что в предыдущем исследовании стадии III, проведенном Проснитцем, получившем ЛК на уровне 95% с неoadъювантной ЛТ + РГТ у 97 пациентов, страдающих от осложненной саркомы конечности [18].

## **Местнораспространенные тазовые опухоли**

В результате многостороннего исследования, проведенного в Нидерландах ван дер Зи с участием 358 пациентов, и опубликованного в 2000 г. в журнале "Ланцет", были сделаны выводы, что РГТ + ЛТ повышала долю ПР с 51 до 73% при опухолях мочевого пузыря, с 57 до 83% при раке шейки матки по сравнению с одной ЛТ; ОВ повысилась с 27 до 51% [19]. О распространенном ректальном раке в 1993 году российское исследование опубликовал Бердов. В нем утверждалось, что добавление РГТ к ЛТ повышает ОВ на 5 лет с 7 до 36% по сравнению с использованием одной ЛТ [20].

## **Другие опухоли**

Гипертермия также доказала свою эффективность в лечении мультиформной глиобластомы [21], опухолей наружных локализаций [22] и рецидива РМЖ после ЛТ [23].

## **Из нашего опыта**

Лучевое Онкологическое отделение Азинда Оспедалиро-Университата в Вероне, где в 2001 и 2009 гг. проводились 19-й и 25-й Ежегодные Конгрессы Европейского Общества Гипотермической Онкологии, соответственно, можно считать основным центром ГТ в Италии.

### **Распространенный рак шейки матки**

В результате исследований стадии II, представленных в апреле 2008 года в Мюнхене на 10 конгрессе Международной Конференции Гипертермической Онкологии (МКГО), выполненных на 18 пациентах, получивших лечение с использованием ЛТ в сочетании с РГТ, а также радиосенсибилизирующего Цисплатина, ПР составила 66%, ЧР – 34%; с последующим наблюдением в течение 44 мес., БРВ и ОВ составили 50 и 66% соответственно. Этот тримодальный протокол лечения хорошо переносился, и его результаты многообещающи (по материалам прессы).

### **Распространенная ректальная аденокарцинома**

В результате исследования с использованием неoadъювантной усиленной ЛТ и РГТ на 109 пациентах, страдающих ректальным раком T<sub>3-4</sub>, N<sub>0-1</sub>, M<sub>0</sub>, представленного в 2003 г. на совещании АСТРО по РГТ при ЛТ по 60-64 Гр, было выявлена способность повышения как ПР, так и ЧР у прооперированных пациентов, и ПР у 6 пациентов, отказавшихся от хирургического вмешательства, с повышением периода наблюдения от 10 до 24 лет. Результатами более позднего исследования в другой группе из 76 пациентов стали 23,6% патологической ПР (пПР), 44,7% патологической ЧР и без изменений у 26,3% пациентов, причем приемлемой токсичностью был принят показатель [24; 25]. По заключению авторов дооперационная химиотерапия и облучение в сочетании с регионарной ГТ приводила к низкой токсичности, токсичности запаздывающим действием, хорошим показателям пПР и щадящем уровне операционного вмешательства. Применение термической терапии необходимо рассматривать при предстоящих исследованиях локально распространенного ректального рака.

### **Распространенный рак анального канала**

В рамках изучения возможности сохранения органа у 13 пациентов, страдающих от локально распространившегося рака анального канала, прошедших лечение с применением РТ, а также ХТ в сочетании с РГТ, представленного на 18 национальном конгрессе Итальянской ассоциации ЛТ по онкологии (ИАЛТО), был представлен отчет об уровне БРВ в течение 5 лет, равном 54%. Благодаря оптимальному уровню БРВ и хорошей переносимости пациентами, мы добавили РГТ в наши медицинские назначения, в состав которых входит ЛТ в сочетании с ГТ [26].

### **Локально распространенный рак предстательной железы**

В 2007 г. в результате исследования предполагаемой стадии II, выполненного на 144 пациентах с осложненным локально распространенным раком простаты, с использова-

нием трехмерной ЛТ в сочетании с РГТ и МАБ с аналогом рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона, при периоде наблюдения 52 мес., средний уровень полученного показателя ОВ составил 87,5% [27]. По сравнению с данными, описанными в литературе, результаты удовлетворительны с учетом этой стадии ( $T_{2b-4}N_1$ ) и снижения врачебного назначения АС. Фактически, только у 52% наших пациентов АС регулярно применялась в течение шести мес. после начального предписания врача, тогда как у других пациентов от терапии АС частично отказывались, либо она прерывалась. В 2009 г. в результате нового исследования, представленного на 20 национальном конгрессе Французского общества лучевой онкологии, проведенного на 20 пациентах, прошедших лечение с помощью лучевой терапии с планированием модулированной интенсивности на тазу, а также трехмерное увеличение в регионе предстательной железы в сочетании с РГТ и АС, была достигнута более низкая токсичность, чем наблюдалась ранее у больных с облучением одной простаты [28].

### **Неоперабельный рак предстательной железы**

С 2000 по 2008 гг. 74 пациента, страдающие от локально распространенного рака поджелудочной железы (ЛРПЖ), прошли лечение в нашем отделении с использованием химиолучевой терапии совместно +/- ГТ. У 8 пациентов с отдаленными метастазами заболевание было предотвращено, а 10 потеряны в период наблюдения. Из 56 оцениваемых пациентов, 30 проходили лечение с использованием химиолучевой терапии совместно с гипертермией, тогда как в 26 случаях использовалась одна химиолучевая терапия. На 12 месяцев 60% пациентов в группе ГТ и 50% в контрольной группе живы, со средней выживаемостью 14 по сравнению 11 мес. с увеличением выживаемости на 3 мес. в группе лиц, прошедших лечение с применением ГТ ( $p = 0,025$ ; *in press*).

### **Рецидивная мультиформная глиобластома (РМГ) и анапластическая астроцитома (АА)**

С января по сентябрь 2007 г. 14 пациентов (4 женщины и 10 мужчин, ср. возраст 54 года, 40÷70 лет) были направлены в наше учреждение с диагнозом рецидивирующие глиомы высокой степени злокачественности (13 РМГ, 1 АА). 13 пациентов с РМГ были ранее направлены на резекцию (12 пациентов) или биопсию (1 пациент), а затем прошли курс лучевой терапии с планированием (28-66 Гр по фракциям 2-2,5 Гр), кроме того химиотерапия с темозоломидом. Пациент с АА прошел полное облучение мозга (30 Гр по фракциям 3 Гр), и затем химиотерапию с темозоломидом. Среднее время с момента проведения операции (биопсии) до рецидива составило 7 мес. (2÷21). ГТ была выполнена с помощью нескольких емкостных антенн с частотой 13,56 МГц и мощностью 600 Вт (фирма "Синхротерм®").

Пациенты прошли 4-20 процедур ГТ, один раз в день/один раз в неделю продолжительностью 20-60 мин. Темозоломид применялся в течение первой и третьей недель ГТ (по графику через неделю); доза темозоломида подбиралась индивидуально для каждого пациента с учетом предыдущего лечения. Химиотерапия с применением темозоломида продолжалась после завершения ГТ. Токсичности, связанной с ГТ, не наблюдалось. По истечении среднего периода наблюдения 8 мес. (2÷24) по завершении ГТ, у пациента с АА изменения хода болезни не было; наблюдалась нейтропения I. Из 13 пациентов с РМГ у 5 было подтверждено на ЯМР прогрессирование болезни, и их общее состояние стремительно ухудшалось, что требовало медицинского ухода; 3 из них умерли; у других 8 пациентов после проведения ЯМР, выяснилось, что поражение осталось без изменений, и они находятся в удовлетворительном общем состоянии; темозоломид не вызвал гематологической токсичности. По нашим предварительным результатам, комбинированное лечение с применением ГТ-темозоломида является хорошо переносимым многообещающим подходом в лечении рецидивирующих глиом высокой степени злокачественности [29-30].

### **Заключение**

20-летний опыт гипертермии, технологический прогресс идут параллельно с достижениями в ЛТ. В настоящее время во главе угла стоит визуализация. Новейшие гибридные РГТ-трехмерные системы (системы ядерно-магнитно-резонансной томографии) установлены в Мюнхене и Берлине, кроме того, в Вероне установлена трехмерная машина "Сигма Ай BSD" с системой "Гиперплан", на которой можно проводить безопасные и неинвазивные термометрические исследования и получать четкие результаты анализов. Испытания методов обеспечения качества проведения ГТ всегда улучшались и показали, что эффективность ГТ долгосрочна: в 2008 г. Франкена провел многоцентровое исследование (продолжив исследование ван дер Зи [19]), включавшие данные о 114 женщинах, страдавших распространенным раком шейки матки. БРВ составила 20% при использовании одной ЛТ по сравнению с 37% при использовании ЛТ в сочетании РГТ [31]. В 2009 г. другое исследование, проведенное тем же автором, включая 378 пациенток, дало аналогичные результаты [32]. Следовательно, использование ЛТ в дополнение с РГТ оправдано на первой стадии лечения, как альтернатива ЛТ в сочетании с ГТ. Клинические исследования II-III стадии по-прежнему продолжают в Эрлангене (Альтзельсбергский круг) под патронажем профессора Сауера, в отношении РПЖ рTR<sub>0-1</sub>, РЯ, рака простаты рTR<sub>1-2</sub>, рецидивов ректальных и анальных опухолей. Эти исследования начинаются с конца 2010 г.

Гипертермия, благодаря улучшенным системам достижения оптимального теплораспределения в опухоли, точной и неинвазивной термометрии, является сегодня важной лечебной методикой при лечении рака, и ее результаты весомым образом подкрепляются критериями научно-обоснованного подхода в медицине. Пятнадцатилетний опыт Радиационного онкологического отделения в Вероне подтверждает положительные результаты, полученные с помощью международных проспективных исследований, на первом уровне доказательства. ГТ – это лечебное воздействие, которое, при использовании неионизирующего излучения, может использоваться не только онкологами-радиологами, а также и клиническими онкологами.

### Список литературы:

1. *Vaupel P., Otte J., Manz R.* Changes in tumor oxygenation after localized microwave heating // *Prog. Clin. Biol. Res.* – 1982. – Vol.107. – P.65–74.
2. *Bicher H.I., Mitagvaria N.P., Bruley D.F.* Changes in tumor tissue oxygenation during microwave hyperthermia: clinical relevance // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1984. – Vol.180. – P.901–905.
3. *Wahl M.L., Bobyock S.B., Leeper D.B. et al.* Effects of 42 degrees C hyperthermia on intracellular pH in ovarian carcinoma cells during acute or chronic exposure to low extracellular pH // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997. – Vol. 39. – P.205–212.
4. *Nakano H., Kurihara K., Okamoto M. et al.* Heat-induced apoptosis and p53 in cultured mammalian cells // *Int. J. Radiat. Biol. Phys.* – 1997. – Vol.71. – P.519–529.
5. *Coss R.A., Sedar A.W., Sistrun S.S. et al.* Hsp27 protects the cytoskeleton and nucleus from the effects of 42 degrees C at pH 6.7 in CHO cells adapted to growth at pH 6.7. // *Int. J. Hyperthermia.* – 2002. – Vol.18. – P.216–232.
6. *Shrivastava P., Luk K., Oleson J. et al.* Hyperthermia quality assurance guidelines // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1989. – Vol.16, N3. – P.571–587.
7. *Emami B., Stauffer P., Dewhirst M.W. et al.* RTOG quality assurance guidelines for interstitial hyperthermia // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1991. – Vol.20. – P.1117–1124.
8. *Sapozink M.D., Corry P.M., Kapp D.S. et al.* RTOG quality assurance guidelines for clinical trials using hyperthermia for deepseated malignancy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1991. – Vol.20. – P.1109–1115.
9. *Waterman F.M., Dewhirst M.W., Fessenden P. et al.* RTOG quality assurance guidelines for clinical trials using hyperthermia administered by ultrasound // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1991. – Vol.20. – P.1099–1107.
10. *Kikuchi M., Amemiya Y., Egawa S. et al.* Guide to the use of hyperthermia equipment. 2. Microwave heating. The Japanese Society of Hyperthermic Oncology // *Int. J. Hyperthermia.* – 1993. – Vol.9. – P.341–360.
11. *van der Zee J., Vujaskovic Z., Kondo M. et al.* The Kadota Fund International Forum 2004-clinical group consensus // *Int. J. Hyperthermia.* – 2008. – Vol.24. – P.111–122.
12. *Overgaard J.* The current and potential role of hyperthermia in radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1989. – Vol.16. – P.535–549.
13. *Valdagni R., Amichetti M.* Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymph nodes in stage IV head and neck patients // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1994. – Vol.28. – P.163–169.



14. *Overgaard J., Gonzalez D.G., Hulshof M.C. et al.* Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology // *Int. J. Hyperthermia.* – 1996. – Vol.12. – P.3–20.
15. *Vernon C.C., Hand J.W., Field S.B. et al.* Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1996. – Vol.35. – P.731–744.
16. *Wang J., Li D., Chen N.* Intracavitary microwave hyperthermia combined with external irradiation in the treatment of oesophageal cancer // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* – 1996. – Vol.18. – P.51–54.
17. *Issels R.D., Lindner L.H., Wust P. et al.* Regional hyperthermia improves response and survival when combined with systemic chemotherapy in the management of locally advanced, high grade soft tissue sarcomas of the extremities, the body wall and the abdomen : A phase III randomised prospective study // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol.25, N18 Suppl. – P.1009.
18. *Prosnitz L.R., Maguire P., Anderson J.M. et al.* The treatment of high-grade soft tissue sarcomas with preoperative thermoradiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1999. – Vol.45. – P.941–949.
19. *van der Zee J., Gonzales D.G., van Rhoon G.C. et al.* Comparison of Radiotherapy alone with Radiotherapy plus Hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomized multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group // *Lancet.* – 2000. – Vol.355. – P.1119–1125.
20. *Berdov B.A., Menteshashvili G.Z.* Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum // *Int. J. Hyperthermia.* – 1990. – Vol.6. – P.881–890.
21. *Sneed P.K., Stauffer P.R., McDermott M.W. et al.* Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost +/-hyperthermia for glioblastoma multiforme // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1998. – Vol.40. – P.287–295.
22. *Jones E.L., Oleson J.R., Prosnitz L.R. et al.* Randomized Trial of Hyperthermia for Superficial Tumors // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23. – P.3079–3085.
23. *van der Zee J., Treurniet-Donker A.D., The S.K. et al.* Low dose reirradiation in combination with hyperthermia: a palliative treatment for patients with breast cancer recurring in a previously irradiated areas // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1988. – Vol.15, N6. – P.1407–1413.
24. *Romano M., Maluta S., Cordiano C. et al.* Pre-operative radio-chemotherapy plus regional hyperthermia in the treatment of advanced rectal cancer : experience with radiation dose escalation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Vol.57, suppl. – P.386–387.
25. *Maluta S., Romano M., Palazzi M. et al.* Regional Hyperthermia added to intensified preoperative chemio-radiation in locally advanced adenocarcinoma of the middle and lower rectum // *Int. J. Hyperthermia.* – 2009 (in press).
26. *Palazzi M., Dall'Oglio S., Romano M. et al.* Is deep hyperthermia to chemoradiotherapy useful in the treatment of locally advanced anal cancer? Verna mono-institutional experience (2000 - 2006) // *Tumori.* – 2008. – Vol.7. – P.151.
27. *Maluta S., Dall'Oglio S., Romano M. et al.* Conformational radiotherapy plus local hyperthermia in patients affected by locally advanced high risk prostate cancer: preliminary results of a prospective phase II study // *Int. J. Hyperthermia.* – 2007. – Vol.23. – P.451–456.
28. *Romano M., Palazzi M., Maluta S. et al.* Radiotherapie conformationelle avec modulation d'intensite, hyperthermie profonde regionale et suppression androgenique totale chez des patients attents d'une tumeur prostatique a haut risque, operee ou non. Resultats preliminaires chez 20 patients // *Cancer Radiotherapie.* – 2009. – Vol.13, N6. – P.687.

29. *Bevilacqua G., Bullo M., Dall'Oglio S. et al.* RF Capacitive Hyperthermia System: Experimental Results and Thermal Modeling // Proceedings of 9th Course on Oncological Hyperthermia. – Verona, 2007.
30. *Dall'Oglio S., Baronzio G., Gramaglia A. et al.* Relapsed high grade gliomas treated with capacitive hyperthermia and temozolomide: preliminary results in 14 patients // Proceedings of ICHO. – 2008, p.161.
31. *Franckena M., Stalpers L.J., Koper P.C. et al.* Long-term improvement in treatment outcome after radiotherapy and hyperthermia in locoregional advanced cervix cancer :un update of the Duch Deep Hyperthermia Trial // Int. J. Radiat. Biol. Phys. – 2008. – Vol.15. – P.1176–1182.
32. *Franckena M., Lutgens L.C., Koper P.C. et al.* Radiotherapy and hyperthermia for treatment of primary locally advanced cervix cancer: results in 378 patients // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2009. – Vol.73. – P.242–250.2

## БИГУАНИД МЕТФОРМИН В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ: ДЕНЬ СЕГОДНЯШНИЙ И ВОЗМОЖНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

*Л.М. Берштейн*

ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург

О возможном применении бигуанидов как противоопухолевых средств исследователи стали задумываться достаточно давно, о чем свидетельствует тот факт, что доступные публикации такого рода появились, по крайней мере, более полувека назад. При этом бигуаниды рассматривались в тот период как химические соединения определенного класса (по аналогии с некоторыми дезинфектантами и антималярийными средствами), и не привязывались к диабету. Затем наибольшее внимание стали привлекать и привлекают до сих пор бигуаниды с антидиабетическим действием, совершающие в течение нескольких последних десятилетий постепенную экспансию в область практической онкологии (опять–таки, необязательно связанную с диабетом) [1], чему собственно и посвящено настоящее сообщение.

Единственным представителем антидиабетических бигуанидов, используемым в медицине, в настоящее время является диметилбигуанид, или метформин. Помимо лечения диабета, он применяется в терапии поликистоза яичников и неалкогольного ожирения печени/стеатоза. По имеющимся расчетам, метформином пользуются не менее 100 млн человек ежедневно (<http://en.wikipedia.org/wiki/Metformin>), чему в немалой степени способствовали сведения о практическом отсутствии риска развития каких-либо серьезных осложнений у больных, длительно принимавших этот препарат. На протяжении 20-25 лет в клинике применялись фенетил – (фенформин) и бутил – (буформин) дериваты бигуанидов, которые, однако, были удалены из обращения в 1970-80 х гг. практически во всех странах мира из-за ассоциированных с ними случаев молочнокислого ацидоза.

В этом отношении необходимо кратко упомянуть, что до наступления упомянутого запрета фенформин с успехом и без каких-либо осложнений применялся в системе метаболической реабилитации на адъювантном этапе у не страдающих диабетом больных раком органов ЖКТ и РМЖ [4–6] до тех пор, пока на смену ему не пришел диформин/метформин. Для справки следует добавить, что назначение метформина, равно, как и фенформина, здоровым людям утром натощак не снижает уровень глюкозы в крови. Это позволило некоторым исследователям называть данные препараты «условно эугликемическими», а не гипогликемическими средствами, хотя постпищевую гипергликемию они ограничивают [7].

О достаточной серьезности современных «онкологических планов» в отношении метформина свидетельствует тот факт, что с 2009 г. под эгидой NCI (Bethesda) начата серия клинических испытаний, которые развернуты в целом ряде стран и частично перечислены в табл. 1.

Проведению этих исследований способствовали, как минимум, три основных обстоятельства:

- а) связь гиперинсулинемии и инсулинорезистентности с ухудшением прогноза у онкологических больных;
- б) сведения о более низкой онкологической заболеваемости у лиц, страдающих диабетом, лечившихся метформином, по сравнению с пациентами, использовавшими инсулинотерапию и препараты сульфонилмочевины;
- в) обнаружение прямого эффекта бигуанидов на клеточные процессы, ассоциированные с пролиферацией и апоптозом и, тем самым, имеющие «выходы» на опухолевый рост.

В отстаивании значимости уровня инсулинемии немалая заслуга принадлежит канадским исследователям, возглавляемым Памелой Гудвин (P. Goodwin). Являясь руководителем проектов в области рака молочной железы при Университетской клинике Торонто, д-р. Гудвин в начале первого десятилетия этого века, очевидно, не будучи знакома с литературой по метаболической реабилитации, пришла к выводу о важности тощаковой гиперинсулинемии как плохого прогностического маркера при раке молочной железы (у больных без диабета) и стала рассматривать данный параметр как объект для воздействий, в том числе, с помощью метформина [8; 9]. Сходные данные в отношении связи между уровнем инсулина в крови и течением опухолевого процесса и следующими из этого практическими рекомендациями были получены и при других локализациях новообразований, в частности, при раке эндометрия [10]. Материалы Goodwin et al. [8] наложились на сведения о метформине, как о препарате, умеряющем проявления инсулинорезистентности [7], ослабляющем (хотя и не на всех моделях) рост новообразований в эксперименте [11; 12] и демонстрирующем разную степень выраженности тенденцию к снижению онкологической заболеваемости или смертности у больных диабетом [13-17].

Надо сказать, что отмечаемое на протяжении достаточно длительного времени увеличение частоты сахарного диабета является основанием для беспокойства в отношении роста числа и большей агрессивности течения других основных неинфекционных заболеваний, включая рак, что подтверждено материалами недавнего консенсуса, подготовленного экспертами Американской Диабетической Ассоциации и Американского

Примеры клинических испытаний, начатых под контролем NCI по проблеме «метформин и рак».

Номер Протокола	Название и страна, исследователь	Даты набора	Диагноз	Этап, характеристика	Что оценивается (основное)	Доза МФ и длительность приема
NCT00897884	Клинико-биологические эффекты МФ на ранних стадиях рака молочной железы, Канада (P.Goodwin)	2008-2011	РМЖ	Неoadъювантный	Маркеры пролиферации (до и после курса терапии МФ)	1-1,5 г/сут, 2-3 нед
NCT00659568	МФ и темсиrolimus в лечении метастазов или неоперабельных форм солидных опухолей и лимфом, Великобритания (M. Mackenzie)	2008-2010 (набор продолжается)	РМЖ, РТМ, рак почки, рак легкого, лим- фома	Метастатический или неоперабельный процесс	Максимальная переносимая доза, токсичность, проти- воопухолевая активность	МФ 0,5-1,5 г в дни 1- 28 и темсиrolimus в/в в дни 1, 8, 15, 22. Курсы: 1р. в 4 нед
NCT00881725	Предоперационные эффекты МФ при раке предстательной железы, Канада (A.Joshua)	2009-2010 (набор продолжается)	РПЖ	Неoadъювантный	АМРК, РТЕН, апоптоз, пролиферация, ПСА, вес, гликемия, инсулинемия	1,0 г/сут в течение 4- 12 нед перед радикал. простатэктомией
NCT01101438	МФ в лечении рака молочной железы ранних стадий, Канада-США (P.Goodwin)	2010-2012	РМЖ	Адъювантный	Безрецидивная и общая выживаемость, лаборатор- ные анализы	1-1,5 г/сут + стан- дартная адъюв. тера- пия в течение 5 лет
NCT00909506	Эффективность МФ при операбельном раке молочной железы, Ю.Корея (W.Han)	2009-2011	РМЖ	Адъювантный	Оценка эффектов МФ у больных с избыточной массой тела	0,5-1,0 г/сут

МФ – метформин; РМЖ – рак молочной железы, РТМ – рак тела матки; РПЖ – рак предстательной железы.

Среди критериев включения больных в исследования сахарный диабет не упоминается.

Противоракового Общества [18]. Вопрос о том, модифицируются ли каким-либо образом онкологическая заболеваемость или смертность в зависимости от варианта терапии диабета, стали изучать относительно недавно. Сознательно акцентируя внимание на метформине, можно систематизировать накопленные данные на основании того, проводилось ли исследование в отношении всех новообразований или же опухолей отдельных локализаций. При анализе *en masse* было обнаружено снижение риска возникновения онкологических заболеваний [13] или смертности от них [14; 16] у больных, лечившихся метформином, в сравнении с лечившимися другими антидиабетическими препаратами. Кроме того, было отмечено, что выявленный благоприятный эффект нарастал по мере увеличения длительности приема метформина и количества принятого препарата за все время лечения [13; 16]. Оценка по локализационному принципу выявила определенную вариабельность результатов (в частности, в отношении рака молочной и предстательной железы) и отметила их большее постоянство (позитивный эффект приема метформина), преимущественно, в случае рака толстой кишки и гепатобластомы. Наконец, поскольку сравнение, как правило, велось с последствиями терапии инсулином и дериватами сульфонилмочевины – этот анализ подчеркнул желательность учета различий в механизмах действия и точках приложения сравниваемых антидиабетических препаратов [15; 17]; так, метформину приписывается способность ограничивать некоторые эффекты инсулина, в то время как препараты сульфонилмочевины усиливают секрецию последнего.

Возможно, не менее, а еще более важным оказался тот факт, что, как выяснилось, в течение недавнего времени в экспериментах *in vitro*, действие бигуанидов и, в частности, метформина нельзя сводить только к непрямому механизму (коррекции инсулинорезистентности и гиперинсулинемии). Обнаружено, что в зависимости от клеточной линии и ряда других условий эти препараты способны «впрямую» уменьшать число опухолевых клеток, угнетая систему mTOR, ограничивая клеточное размножение, стимулируя апоптоз и воздействуя на стволовые клетки [см.: 19-21]. Более не останавливаясь на этом и возвращаясь к вопросам сугубо практического характера, отметим лишь, что реализация и не прямых, и прямых эффектов метформина базируется на процессах как не обусловленных, так и по большей части обусловленных вовлечением аденозинмонофосфаткиназы (АМПК) – мишени онкогена-супрессора LKB1 [3].

С учетом вышесказанного и прикладной значимости проблемы следует проанализировать, что известно о влиянии метформина не столько на те или иные лабораторные параметры, сколько на более непосредственные «конечные точки» (end-points), которые в клинической онкологии достаточно хорошо отработаны.

Среди работ *профилактической направленности* должны быть отмечены данные об использовании бигуанида при уже упоминавшемся поликистозе яичников, как факторе риска рака тела матки, и при атипической (единичные наблюдения) и простой гиперплазии эндометрия [1; 22]. Нельзя также пройти мимо т.н. Plotina и Milano Study, реализуемых в Италии в целях предупреждения рака молочной железы и наметивших привлечь для этого 16 000 женщин [23].

Имеющийся к настоящему времени опыт применения антидиабетических бигуанидов *в терапии онкологических заболеваний* (не считая материалов по метаболической реабилитации и сведений о недавно начатых клинических испытаниях, табл. 1) можно свести к следующему. Значительный резонанс вызвало исследование, ретроспективно оценивавшее эффективность дооперационной химиотерапии у больных раком молочной железы, не страдающих и страдающих сахарным диабетом. При оценке 3-летней ОВ ее уровень был равен в группах «метформин», «без метформина» и «без диабета», соответственно, 81%; 78% и 86%, и, следовательно, наиболее неблагоприятным прогностическим моментом здесь оказалось наличие диабета. Тем не менее, полный морфологический ответ (pCR) в результате неoadъювантной химиотерапии был выявлен у 16% больных, не страдавших диабетом, в 24% наблюдений – у диабетиков, лечившихся метформином, и всего в 8% у диабетиков, бигуанид не получавших (р 0,03); в итоге, по данным многофакторного анализа, использование метформина явилось независимым предиктором более высокого уровня pCR (ОР 2,95) [24]. Практическое применение стало находить дополнение метформином химиотерапии онкологических больных, не страдающих диабетом. В частности, в рандомизированном исследовании, получившем название METTEN Study и проводящемся в Catalan Institute of Oncology (Жирона, Испания), больных HER2<sup>+</sup> раком молочной железы распределяют по двум группам, в одной из которых на дооперационном этапе назначаются 12 циклов паклитаксела и 4 цикла FEC (5-фторурацил, эпирубицин и циклофосфамид), дополненные еженедельным введением трастузумаба/герцептина, а в другой эта терапия сочетается с ежедневным приемом 1,5 г метформина/сут [25].

Заманчиво выглядит комбинация бигуанида с гормонотерапией новообразований, на необходимость чего указывается уже достаточно давно [2; 6; 9] и что тоже начинает постепенно реализоваться. На первом месте в силу целесообразности и возможности достаточно быстрого учета результатов здесь стоит дооперационное использование такой комбинации, причем, не только при раке молочной железы, но и, не исключено, при раке эндометрия, предстательной и щитовидной желез, а также применение подобного лекарственного сочетания при прогрессировании практически всех этих за-

болеваний, включая случаи резистентности к гормональной терапии. Тяга к применению того же подхода как варианта адъювантного лечения, несомненно, вырастет, если будут получены позитивные результаты уже начатых рандомизированных клинических испытаний, основанных, по большей части, на самостоятельном использовании бигуанидов. Немалые надежды связываются с назначением этих препаратов в группе т.н. *cancer survivors*, прошедших различные этапы стандартного лечения, на фоне или в результате которого возникли признаки метаболического синдрома и других предвестников повышенной общей и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Говоря же о постепенной реализации идеи необходимости сочетания метформина (а, может быть, в перспективе, и фенформина [2]) с гормонотерапией, можно сослаться, в первую очередь, на исследования, проводившиеся на «диких», тамоксифен-резистентных и длительно лишенных эстрогенов клетках рака молочной железы [26] в комбинации с тамоксифеном и в комбинации с бикалутамидом (касодексом) на клетках рака предстательной железы [27]. В том и другом случае был обнаружен аддитивный ростингибирующий эффект подобных сочетаний метформина с антигормональными средствами, причем, применительно к раку простаты такой эффект был наиболее заметен в клеточных линиях, которые характеризовались присутствием рецепторов андрогенов [27]. В данном отношении заслуживает внимания, что при анализе рецепторного фенотипа ткани опухолей молочной железы у больных, подвергавшихся до установления диагноза злокачественного новообразования различным вариантам антидиабетической терапии, включая применение бигуанидов, различий в частоте ЭР<sup>+</sup> новообразований в зависимости от типа лечения выявлено не было. В то же время, у больных, терапия диабета у которых включала применение метформина, частота ПР<sup>+</sup> опухолей была достоверно выше, чем в группе, лечившейся препаратами сульфонилмочевины (СМ), или в объединенной группе «СМ+инсулинотерапия».

Это позволило прийти к выводу о репарации нарушений в передаче эстрогенного сигнала/восстановлении гормоночувствительности опухолевой ткани под воздействием метформина и, соответственно, о возрастании шансов на более эффективную гормонотерапию заболевания у данной группы пациенток [28].

Участие стероидного компонента в реализации эффектов бигуанидов не исчерпывается только значимостью рецепторного аппарата. Накоплены сведения о влиянии метформина на активность ароматазы [29; 30], его воздействии на экскрецию эстрогенов у больных раком молочной железы [31] и на уровень белков, связывающих стероиды и обеспечивающих их транспорт [32]. Все эти параметры, наряду с атрибутами инсулинорезистентности, морфологическими, трансляционными (экспрессия *mTOR*,



*AMPK/LKB1*, *p53*, *MAPK*, ИПФР-1, *VEGF* и др.) [3, 20] и ПЭТ-характеристиками [33] опухолевой ткани, сведениями по фармакогенетике [34] и т.д., могут быть причислены к числу маркеров индивидуальной чувствительности и резистентности к метформину, рациональный отбор которых, не исключено, будет способен дополнительно обосновать применение препаратов данной группы при злокачественных новообразованиях и улучшить результаты лечения.

Кроме проблемы предсказания чувствительности к метформину, уточнения максимально переносимой дозы, предупреждения нежелательных реакций (которые, что уже отмечалось, как правило, незначительны), весьма важен пока не полученный ответ на вопрос о том, насколько те закономерности, которые присущи реакции на метформин при гипергликемии, сохраняют свое значение в условиях нормогликемии, т.е. у большинства онкологических больных, а также уточнение, за счет какого из механизмов (непрямого или прямого, см. выше) преимущественно реализуется потенциальный противоопухолевый эффект препарата.

Хотя с позиций сегодняшнего дня наиболее разумным считается признание возможности сочетания двух упомянутых механизмов, не исключено, что в будущем отбор новых лекарственных средств данной группы для применения в онкологии будет осуществляться на основе осознанной селекции лишь по одному из них.

Приведенные и иные примеры недостатка информации в важных для онкологической клиники вопросах использования бигуанидов являются характерным свидетельством «болезни роста». Эта болезнь связана с опережающим темп изучения проблемы вниманием к ней и, несомненно, преодолима, причем, прежде всего, в том случае, если в параллельно ведущихся разработках будут представлены новые и серьезные основания для оптимизма.

#### **Список литературы:**

1. Берштейн Л.М. Бигуаниды: экспансия в практическую онкологию (прошлое и настоящее). СПб: Эскулап, 2010.
2. [Chong CR](#), [Chabner BA](#). Mysterious metformin // [Oncologist](#). – 2009. - Vol. 14. – P.1178-1181.
3. Shackelford DB, Shaw RJ. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression // *Nat Rev Cancer*. - 2009. – Vol. 9(8). – P.563-575.
4. Dilman V.M., Berstein L.M., Yevtushenko T.P. et al. Preliminary evidence on metabolic rehabilitation of cancer patients // *Arch.Geschwulstf.* – 1988. – Vol. 58(3). – P.175-183.
5. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. Изд. 2-е. Л.: Медицина, 1983.
6. Berstein L.M. Clinical usage of hypolipidemic and antidiabetic drugs in the prevention and treatment of cancer // *Cancer Lett.* - 2005. – Vol. 224(2). – P. 203-212.
7. Bailey C., Turner R.H. Metformin // *New Engl. J. Med.* – 1996. – Vol.334. – P.574-579.
8. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI. et al. Fasting insulin and outcome in early-stage

- breast cancer: results of a prospective cohort study // *J Clin Oncol.* – 2002. – Vol. 20(1). – P.42-51.
9. Goodwin PJ, Ligibel JA, Stambolic V. Metformin in breast cancer: time for action // *J. Clin. Oncol.* – 2009 – Vol. 27(20). – P.3271-3273.
  10. Квачевская Ю.О. Особенности рака эндометрия при синдроме инсулинорезистентности // Автореф...канд.мед.наук. СПб. – 2000.
  11. Schneider MB, Matsuzaki H, Haorah J. et al. Prevention of pancreatic cancer induction in hamsters by metformin // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 120(5). – P.1263-1270.
  12. Anisimov VN, Berstein LM, Egorin PA et al. Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice // *Exp Gerontol.* – 2005. – Vol. 40(8-9). - P.685-693.
  13. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM. et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients // *BMJ.* – 2005. – Vol. 330(7503). – P.1304-1305.
  14. Bowker SL, Yasui Y, Veugelers P, Johnson JA. Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure // *Diabetologia.* – 2010. – Vol.53(8). – P.1631-1637.
  15. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes // *Diabetologia.* – 2009. – Vol. 52(9). – P.1766-1777.
  16. Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ. et al. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16 // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33(2). – P.322-326.
  17. Libby G., Donnelly LA, Donnan PT. et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol.32. – P.1620-1625.
  18. [Giovannucci E](#), [Harlan DM](#), [Archer MC](#). et al. Diabetes and cancer: a consensus report // *CA Cancer J Clin.* – 2010. – Vol. 60(4). – P.207-221.
  19. [Caraci F](#), [Chisari M](#), [Frasca G](#). et al. Effects of phenformin on the proliferation of human tumor cell lines // *Life Sci.* – 2003. – Vol. 74(5). – P.643-650.
  20. Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F. Metformin: a therapeutic opportunity in breast cancer // *Clin Cancer Res.* – 2010. - Vol. 16(6). – P.1695-1700.
  21. Hirsch HA, Iliopoulos D, Tsihchlis PN, Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission // *Cancer Res.* – 2009. - Vol. 69(19). – P. 7507-7511.
  22. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review // [Endocr Rev.](#) –2009. – Vol. 30(1).–P.1-50.
  23. Muti P, Berrino F, Krogh V. et al. Metformin, diet and breast cancer: an avenue for chemoprevention // *Cell Cycle* – 2009. – Vol. 8(16). – P.2661.
  24. Jiralerspong S., Palla SL, Giordano SH. et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer // *J. Clin. Oncol.* - 2009. – Vol. 27(20). – P.3297-3302.
  25. Martin-Castillo B, Dorca J, Vazquez-Martin A. et al. Incorporating the antidiabetic drug metformin in HER2-positive breast cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy and trastuzumab: an ongoing clinical-translational research experience at the Catalan Institute of Oncology // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21(1). – P.187-189.
  26. Berstein LM, Yue W., Wang J.P., Santen R.J. Separate and combined actions of tamoxifen and metformin in hormone resistant breast cancer cells // *Breast Cancer Res Treat.* 2010, Aug 4. [Epub ahead of print]
  27. Colquhoun A, Venier N.A., Fleshner N.E. et al. Utilizing metformin to enhance the efficacy of androgen deprivation therapy in the treatment of prostate cancer // *Proc. AACR Meeting, Washington, DC* – 2010. - Abstract 1799.

28. Берштейн Л.М., Бояркина М.П., Туркевич Е.А. и др. Влияние предшествующей терапии сахарного диабета на рецепторный фенотип рака молочной железы: сравнение метформина и препаратов сульфонилмочевины // *Вопр. онкол.* – 2010. – Т.56(3). – С.312-316.
29. [Brown KA](#), [Hunger NI](#), [Docanto M](#), [Simpson ER](#). Metformin inhibits aromatase expression in human breast adipose stromal cells via stimulation of AMP-activated protein kinase // [Breast Cancer Res Treat.](#) - 2010, Mar 19. [Epub ahead of print]
30. Rice S, Pellatt L, Ramanathan K. et al. Metformin inhibits aromatase via an ERK (extracellular signal-regulated kinase) - mediated pathway // *Endocrinology.* – 2009. – Vol.150. – P.4794-4801.
31. Berstein LM, Koskela A, Boyarkina MP, Adlercreutz H. Excretion of estrogens, catecholestrogens and phytoestrogens in carriers of BRCA1 gene mutations: effects of metformin // *Neoplasma.* – 2010. – Vol. 57(4). – P.333-338.
32. Barba M, Schünemann HJ, Sperati F. et al. The effects of metformin on endogenous androgens and SHBG in women: a systematic review and meta-analysis // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2009. – Vol. 70(5). – P.661-670.
33. Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD. et al. Metformin: Taking away the candy for cancer? // *Eur. J. Cancer.* 2010, Jul 23. [Epub ahead of print]
34. [Shu Y](#), [Sheardown SA](#), [Brown C](#). et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action // [J. Clin. Invest.](#) – 2007. – Vol. 117(5). – P.1422-1431.

## РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОТ СТАНДАРТИЗАЦИИ К ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ

*В.Ф. Семиглазов*

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург

После выполнения хирургического этапа лечения у женщин с ранним (операбельным) раком молочной железы (РМЖ) критически важной является оценка риска системного рецидива, т.е. вероятности и сроков возникновения отдаленных метастазов. Шансы любого исхода заболевания представляют собой функцию риска рецидива, предопределенного внутренними свойствами опухоли (биологические характеристики и стадия), и сокращения риска рецидива с помощью эффективной адъювантной терапии (табл. 1). Становится все более ясным, что польза адъювантной терапии зависит прежде всего от биологии опухоли. Так, опухоли с высокими уровнями экспрессии РЭ и РП и не экспрессирующие HER2, как правило, имеют низкую гистологическую степень злокачественности и низкую степень клеточной пролиферации, а по результатам мультигенного анализа характеризуются низкой шкалой рецидива. Ретроспективные исследования свидетельствуют о том, что больные с такими опухолями не имеют существенной пользы от адъювантной цитотоксической химиотерапии, применявшейся дополнительно к эндокринотерапии [1; 12; 26]. В противоположность этому, опухоли не экспрессирующие гормональные рецепторы, или с низкими уровнями РЭ и РП, но высоко экспрессирующие HER2, с высокой степенью злокачественности и пролиферации, высокой шкалой риска рецидива, как правило, резистентны к эндокринотерапии, но чувствительны к химиотерапии, а при HER2<sup>+</sup> опухолях – к адъювантной терапии трастузумабом. Анализ эффективности адъювантной эндокринотерапии и химиотерапии подтверждает мнение о том, что, когда роль одной из них увеличивается, роль другой в такой же степени снижается. Недавние клинические испытания показали, что назначение адъювантной эндокринотерапии и химиотерапии должно основываться как на биологических характеристиках опухоли, так и ее патоморфологических признаках (табл. 2).

Эти персонализированные рекомендации ASCO-2010 в значительной степени отражают указания St.Gallen-2009 [12] и NCCN [20], касающиеся адъювантной терапии ранних (операбельных) форм РМЖ. Полученная в последнее время информация о профиле генной экспрессии, характеризующая ответ опухоли на терапию и прогноз заболевания, явно усилили наметившуюся тенденцию индивидуализации планирования и проведения адъювантного лечения. Выбор адекватного системного лечения особенно сложен и важен у больных с промежуточным риском по генетической шкале рисков, когда приходится решать какие пациенты выиграют от адъювантной химиотерапии, а какие – нет.

## Прогностические факторы при ранних стадиях РМЖ (ASCO-2010)

1. Размер опухоли
2. Состояние регионарных лимфоузлов
3. Гистологическая степень злокачественности
4. Количественная экспрессия рецепторов стероидных гормонов (РЭ, РП)
5. Экспрессия HER2
6. Инвазия кровеносных и/или лимфатических сосудов
7. Маркеры пролиферации, такие как Ki67
8. Мультипараметрические анализы генной экспрессии (Oncotype DX и/или Mamma-Print) для определения значения шкалы рисков рецидива.

Внедрение маммографического скрининга привело к увеличению удельного веса больных РМЖ ранних стадий. Американское противораковое общество сообщает, что с 1988 г по 2000 г. частота опухолей менее 2 см в диаметре увеличивалась на 2% ежегодно [2]. В целом больные с опухолями T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> имеют хороший прогноз, и, судя по некоторым публикациям, показатели 5-летней безрецидивной выживаемости превышают 90% [2].

В соответствии с совместными рекомендациями ASCO и Коллегии результатом (HER2<sup>+</sup>) считается иммуногистохимическое окрашивание более 30% инвазивных опухолевых клеток или положительный FISH тест (флуоресцентная *in situ* гибридизация более шести копий на ядро опухолевой клетки). Все имеющиеся данные о значении экспрессии HER2 при ранних стадиях РМЖ были получены по различным (не стандартизованным) методикам определения статуса HER2.

Трастузумаб улучшает безрецидивную и общую выживаемость (БРВ и ОВ) когда назначается вместе с адъювантной химиотерапией при операбельных формах РМЖ [16; 23; 24].

Недавний мета-анализ показал достоверное снижение показателей смертности, местного рецидивирования и отдаленного метастазирования в группе больных, получавших трастузумаб в сравнении с больными, подвергавшимися одной химиотерапии [29]. Однако пока имеется весьма ограниченный опыт такого лечения больных с HER2<sup>+</sup> минимальными опухолями (менее 1 см; T<sub>1a-b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>), поскольку их, как правило, не включают в крупные клинические испытания адъювантного лечения.

Таблица 2

Индивидуализированное (*tailored*) адъювантное лечение HER2<sup>-</sup> рака молочной железы (ASCO-2010)

Подтип РМЖ	Факторы риска рецидива	Адъювантная эндокринотерапия	Адъювантная химиотерапия
Трижды негативный РМЖ	Стадия	Не применима	Антрациклины и таксаны
Рецептор-положительный РМЖ (РЭ+ и/или ПР+)	Низкий риск: 1. Высокий уровень ЭР и ПР 2. Низкая степень злокачественности 3. Ограниченное число вовлеченных лимфоузлов (0-3) 4. Отсутствие или ограниченная инвазия лимфатических сосудов (LVI) 5. Маленький ( $\leq 2$ см) размер опухоли 6. Низкая шкала рецидивов (RS)	<b>Постменопауза:</b> Тамоксифен → ингибиторы ароматазы vs ингибиторы ароматазы  <b>Пременопауза:</b> Тамоксифен ± овариальная супрессия	—
	1. Высокий риск: Низкий уровень РЭ и/или ПР 2. Высокая степень злокачественности 3. Значительное поражение лимфоузлов (4 и более) 4. Значительная инвазия лимфатических сосудов (LVI) 5. Большой (5 см и более) размер опухоли 6. Более высокая шкала рецидива (RS)	<b>Постменопауза:</b> Тамоксифен → ингибиторы ароматазы vs ингибиторы ароматазы  <b>Пременопауза:</b> Тамоксифен ± овариальная супрессия	Антрациклины и таксаны

В табл. 3 кратко представлены результаты серии ретроспективных исследований, оценивающих риск рецидива при минимальных HER-2<sup>+</sup> РМЖ без метастазов в лимфоузлах. Black с соавт. (6) оценили данные на 164 больных с HER2<sup>+</sup> РМЖ, 134 из которых имели опухоли T<sub>1</sub>. При среднем периоде наблюдения 67 мес. 5-летняя БРВ в группе больных pT<sub>1a-b</sub> равнялась 90,5%. Очень схожие показатели наблюдались при опухолях pT<sub>1c</sub> (89,5%). В популяционном исследовании Финского Ракового Регистра были оценены прогностические факторы у больных РМЖ категории T<sub>1</sub>. Из 852 больных первичным РМЖ T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> 49 (6%) имели опухоль pT<sub>1a</sub>, 264 (31%) больных – pT<sub>1b</sub>, и 539 (63%) больных имели опухоль категории pT<sub>1c</sub>. При периоде наблюдения 9,5 лет повышенная экспрессия HER2 ассоциировалась с плохим прогнозом (пропорциональный риск [HR] равнялся 2,56; [17]).

При подгрупповом анализе больные с опухолями 0,6-1 см и повышенной экспрессией HER2 имели более высокий риск рецидива заболевания, чем больные без сверхэкспрессии HER2 (9-летняя безметастатическая выживаемость равнялась 67% в сравнении с 95%; p=0,003). Подобным же образом Tovey с соавт. (27) исследовали влияние сверхэкспрессии HER2 на выживаемость в когорте больных низкой степени злокачественности без метастазов в лимфатических узлах (pT<sub>1</sub>N<sub>0</sub>). Они включили в анализ данные о 362 больных, 78% из которых имели положительные рецепторы стероидных гормонов (PЭ<sup>+</sup> и/или РП<sup>+</sup>) и 6,9% больных – HER2<sup>+</sup> опухоли. 60% больных с HER2<sup>+</sup> опухолями имели также положительные гормональные рецепторы. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости равнялись 68% у больных с HER2-позитивным заболеванием и 96% у больных без сверхэкспрессии HER2 (p=0.001). Эти результаты оставались значимыми в мультивариантной модели Cox, включая степень злокачественности, размер опухоли, возраст пациента, гормонально-рецепторный статус и режимы химиотерапевтического лечения. Chia с соавт. [8] изучили данные на 2026 больных РМЖ без метастазов в лимфатических узлах (pN<sub>0</sub>). У 206 больных (10,2%) оказались HER2<sup>+</sup> опухоли. При мультивариантном анализе, включавшем всех больных в когорте, сверхэкспрессия HER2 оказалась независимым прогностическим фактором рецидива заболевания (odd ratio 2.03, p=0.003).

В пределах когорты пациентов РМЖ 1 стадии (T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>), включавшей 1245 больных, показатель 10-летней безрецидивной выживаемости был хуже при HER2<sup>+</sup> опухолях (81.8% против 90.1%). При анализе данных на 328 больных с минимальными опухолями (0.1-1 см) наблюдается тенденция к ухудшению безрецидивной выживаемости у лиц с HER2<sup>+</sup> заболеванием, однако не было достоверных отличий при оценке 10-летней безметастатической выживаемости (93.3% против 94%, p=0.80).

Таблица 3

Ретроспективные исследования, включающие больных минимальным РМЖ (pT<sub>1a-b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) с высокой экспрессией HER2

Исследование	pT <sub>1a-b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>		% HER2 <sup>+</sup> опухолей	Средний период наблюдения в годах	Показатели выживаемости
	T <sub>1a</sub> n	T <sub>1b</sub> n			
Black et. al. (2006)	27	47	–	5.6	5-летняя безрецидивная выживаемость – 90.5%. Отдаленные метастазы у 68% больных. Местный рецидив у 5.4%, контралатеральный РМЖ у 5.4% больных за 5 лет
Joensuu et. al. (2003)	49	264	12	9.5	9-летняя безрецидивная выживаемость при HER-2(+) опухолях 67% против 95% - при HER-2 (-) опухолях
Tovey et. al. (2009)	–	230	6.9	6.5	5-летняя безрецидивная выживаемость – 68% при HER-2(+) опухолях против 96% при HER-2(-) опухолях
Chia et. al. (2008)	103	225	6.4	12.4	10-летняя безрецидивная выживаемость (T1a-b) – 93.3%% при HER-2(+) опухолях против 94% при HER-2(-) опухолях
Curigliano et. al. (2009)	85	65	–	4.5	5-летняя безрецидивная выживаемость – 93.3% при HER-2(+) и РЭ(+) опухолях против 99% при HER-2(-), РЭ(-) опухолях
Gonzalez - Angulo et. al. (2009)	323	642	6-10	6.2	5-летняя безрецидивная выживаемость – 77.1% при HER-2(+) опухолях против 95% при HER2 <sup>-</sup> опухолях. 5-летняя безметастазная выживаемость 86.4% при HER2 <sup>+</sup> опухолях против 97.2% при HER2 <sup>-</sup> опухолях



При интерпретации этих результатов важно отметить, что, несмотря на большой размер когорты, только 21 (6,4%) больная с опухолями меньше 0.5 см имели HER2<sup>+</sup> заболевание. Среди пациентов с опухолями от 0.6 до 1 см, не получавших системного лечения (23 больные), наблюдалась тенденция к ухудшению 10-летней безрецидивной выживаемости при сверхэкспрессии HER2 (68.4% против 81.8%, p=0.32).

Недавно Curigliano с соавт. (9) провели анализ «случай–контроль», включавший данные о 150 больных РМЖ pT<sub>1a-b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> с повышенной экспрессией HER2, не получавших трастузумаб или адъювантную химиотерапию. 79 больных (53%) имели положительные гормональные рецепторы (PЭ<sup>+</sup>/ПР<sup>+</sup>), 85 больных (56.6%) классифицировались как pT<sub>1a</sub> и 65 больных (43.3%) – как pT<sub>1b</sub>. Мультивариантный анализ у больных с PЭ<sup>+</sup> и/или ПР<sup>+</sup> показал, что больные с HER2<sup>+</sup> РМЖ имеют отягченный прогноз (HR 5.1). Эти результаты свидетельствуют о том, что HER2-статус является важной детерминантой биологии и прогноза этих считающихся прогностически благоприятными форм РМЖ. Когда схожий анализ был проведен отдельно для опухолей категории pT<sub>1a</sub> (0.5 см и меньше) и pT<sub>1b</sub> (0.6-1см) наблюдались схожие результаты, свидетельствующие о неблагоприятном влиянии высокой экспрессии HER2 уже на ранних стадиях РМЖ.

Gonzalez-Angulo с соавт. [14] идентифицировала в базе данных онкологического центра M.D.Anderson – 965 женщин с минимальным РМЖ. 323 (33.5%) из них имели опухоли менее 5 мм и 642 (66.5%) – опухоли от 5 до 10 мм. 98 (10%) женщин из обеих групп имели HER2<sup>+</sup> заболевание.

Именно эти пациенты (HER2<sup>+</sup>) характеризовались ухудшением показателей 5-летней безрецидивной выживаемости (77% против 95%, p=0.0001) и 5-летней безметастатической выживаемости (86.4% против 97.2%, p=0.0001). После коррекции по гормонально-рецепторному статусу, размеру опухоли, степени злокачественности больные с HER2<sup>+</sup> статусом характеризовались значительно более высоким риском рецидива (HR, 2.68) и риском отдаленного метастазирования (HR, 5.3).

Когда все изученные больные были сгруппированы согласно подтипа заболевания оказалось, что женщины с HER2<sup>+</sup> РМЖ имели более чем в 5 раз превышающий риск местного рецидива и отдаленного метастазирования по сравнению с больными с гормонорецептор-положительными (PЭ<sup>+</sup>/ПР<sup>+</sup>) опухолями.

Таким образом, повышенная экспрессия HER2/neu наблюдается относительно редко (не более чем в 10% случаев) при минимальных РМЖ (pT<sub>1a-b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>). Но, несмотря на относительно низкую частоту, опухоли с таким признаком относятся к группе высокого риска, превышающего как минимум в два раза риск рецидива, наблюдающегося при HER2<sup>-</sup> РМЖ.

Выбор лечения больных с минимальным (менее 1 см) HER2<sup>+</sup> раком молочной железы представляется противоречивым. Имеющиеся сейчас указания NCCN (Clinical practice guidelines in oncology, USA, 2010) рекомендуют, чтобы врачи ориентировались на «категорию 3» указаний при решении вопроса о назначении адъювантного трастузумаба у больных с минимальным (pT<sub>1b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) HER2<sup>+</sup> РМЖ. Имеется в виду, что больные с опухолями менее 1 см никогда не включались в рандомизированные клинические испытания адъювантного применения трастузумаба. Фактически практическому врачу рекомендуется балансировать между риском, ассоциированным с определенной токсичностью трастузумаба в комбинации с цитотоксической химиотерапией, и неясным абсолютным выигрышем от такой дополнительной терапии.

Подгрупповой анализ данных о больных, получавших герцептин в клиническом испытании HERA, опубликован в 2008 г (28). Из 3401 больных, избранных по рандомизации, у 1099 оказались опухоли без регионарных метастазов (pN<sub>0</sub>). Среди них у 60 опухоли были менее 1 см, у 33 – 1 см, а у 510 выявлялись опухоли от 1,1 см до 2 см (pT<sub>1c</sub>). В последней группе 252 больные на основе рандомизации были включены в группу получавших лечение трастузумабом (после завершения адъювантной или неадъювантной химиотерапии), а 258 были включены в группу наблюдения (одна адъювантная химиотерапия). 3-летняя безрецидивная выживаемость оказалась равной 91.3% в группе получавших трастузумаб, и 86.7% – в группе наблюдения (HR, 0.53).

Rodrigues с соавт. [22] представили результаты ретроспективного исследования, оценивающего эффективность трастузумаба у больных HER2-позитивным РМЖ pT<sub>1a-b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. В базе данных было выявлено 96 таких пациентов, 40 (42%) из которых получали адъювантную системную терапию, в основном (в 92%) вместе с трастузумабом. Решение о виде лечения основывалось на наличии отягчающих прогностических признаков, включая отрицательные гормональные рецепторы, высокую степень злокачественности и высокий митотический индекс. За средний период наблюдения 25 мес. не наблюдалось случаев рецидива заболевания среди получавших трастузумаб и химиотерапию. У 9% больных, не получавших адъювантной терапии из-за благоприятного прогноза, развились отдаленные метастазы.

McArthur с соавт.[18] сообщили о результатах ретроспективного исследования в Sloan-Kettering Center. В базе данных центра было идентифицировано 485 больных HER2<sup>+</sup> РМЖ pT<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, лечившихся с 2002 по 2008 г. Когорту больных, получавших лечение без трастузумаба в 2002–2004 гг. (108), сравнивали с таковой пациентов, получавших трастузумаб и химиотерапию в 2005–2008 гг. Продолжительность еженедельной адъювантной терапии трастузумабом – не менее 9 нед.

При 3-летнем периоде наблюдения показатель безметастатической выживаемости равнялся 90% в первой группе (без трастузумаба) и 100% в когорте получавших адъювантное лечение трастузумабом вместе с химиотерапией. Эти данные свидетельствуют о том, что польза трастузумаба очевидна даже в этой прогностически благоприятной группе. Однако необходимо более тщательно исследовать эффект адъювантного применения трастузумаба у больных минимальным РМЖ. При этом надо иметь в виду, что с разработкой более совершенной диагностической техники и все более широким внедрением скрининга число больных с минимальными опухолями увеличится, среди которых пациенты с HER2<sup>+</sup> РМЖ будут представлять группу высокого риска рецидива, нуждающуюся в анти-HER2 таргетной терапии.

### **Могут ли больные РМЖ с метастазами в регионарные лимфатические узлы избежать проведения адъювантной химиотерапии?**

В ряде руководств и национальных указаний признается возможным отказаться от химиотерапии у некоторых больных РМЖ с регионарными метастазами. Хотя в американских рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network) указывается, что больные РМЖ с положительными гормональными рецепторами (РЭ<sup>+</sup> и/или ПР<sup>+</sup>) при наличии метастазов в лимфоузлы должны получать адъювантную химиотерапию, предваряя эндокринотерапию, эксперты ASCO-2010 полагают, что польза химиотерапии может быть минимальной и, что решение о дополнении химиотерапии к эндокринотерапии должно быть индивидуализированным, особенно у больных с благоприятным прогнозом и у женщин старше 60 лет [15]. Рекомендации St.Gallen, опубликованные в 2009 г., как результат консенсуса Панели экспертов, также указывают на то, что решение о дополнительном использовании химиотерапии у женщин с РЭ<sup>+</sup> опухолями не абсолютно. В рекомендациях подчеркивается, что химио-эндокринотерапия должна рассматриваться как вариант адъювантного лечения при опухолях с низкой экспрессией РЭ/ПР, 3 степени злокачественности, выраженной инвазии лимфатических и кровеносных сосудов, наличии регионарных метастазов в 4 и более лимфатических узлах, высокой пролиферативной активности опухолевых клеток, размере опухоли более 5 см в диаметре, высокой шкале риска при мультигенном анализе (Oncotype, MammaPrint). В рекомендациях указывается, что больные РМЖ могут получать адъювантную эндокринотерапию (без химиотерапии) в тех случаях, когда имеется высокий уровень экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ЭР<sup>+</sup>/ПР<sup>+</sup>), 1 степень злокачественности, низкая пролиферативная активность опухолевых клеток, одиночное регионарное метастазирование (метастазы не более, чем в 3 лимфоузлах), отсутствие или минимальная инвазия лимфатических или кровеносных сосудов, размер опухоли 2 см и меньше, низкая шкала риска рецидива при мультигенном анализе [1].

Однако между этими крайними прогностическими группами больных (высокого и низкого риска рецидива) имеются лица с опухолями с промежуточным уровнем рецепторов эстрогенов и прогестерона, наличием метастазов в 1-3 лимфоузлах, промежуточным уровнем пролиферации и т.д., когда конкретных указаний о назначении адъювантной химиотерапии нет в обеих рекомендациях – NCCN и St.Gallen.

Оксфордский мета-анализ и общий обзор группы EBCTCG [11] показывают, что химиотерапия должна добавляться к эндокринотерапии при РЭ<sup>+</sup> РМЖ с метастазами в регионарные лимфоузлы. В группе женщин 50-69 лет, где химиотерапия в большинстве случаев не вызывает «эндокринные» эффекты, в частности – овариальную супрессию, назначение ее вместе с тамоксифеном в сравнении с одним тамоксифеном при РЭ<sup>+</sup> опухолях приводит к достоверному снижению частоты рецидива заболевания на 15% к 5 годам наблюдения (p=0.04).

Однако представляется важным отметить то, что величина этой пользы заметно меньше, чем при РЭ<sup>-</sup> РМЖ с регионарными метастазами после одной химиотерапии (сокращение риска рецидива на 25%, p=0.06).

Эти данные группы EBCTCG оказались среди первых доказательств того, что РЭ<sup>+</sup> опухоли могут быть не столь чувствительными к адъювантной химиотерапии в отличие от РЭ<sup>-</sup> опухолей.

Отличия чувствительности к химиотерапии между РЭ<sup>+</sup> и РЭ<sup>-</sup> опухолями подтверждаются данными трех рандомизированных клинических испытаний группы SWOG (США), проведенных с 1985 по 2006 гг. [5]. У больных с рецептор-отрицательными (РЭ<sup>-</sup>) опухолями наблюдалось улучшение показателей безрецидивной выживаемости благодаря адъювантной химиотерапии по схеме FAC. У больных же с рецептор-положительными опухолями (РЭ<sup>+</sup>) не наблюдалось достоверного увеличения показателей выживаемости при сравнении групп больных, получавших химиотерапию по схеме FAC низкими дозами и групп больных, получавших интенсивную химиотерапию большей «плотности».

В последнем клиническом испытании SWOG-9741, в котором сравнивалась эффективность адъювантной химиотерапии по схеме FAC в стандартных дозах с последующим лечением тамоксифеном против одного тамоксифена, все же выявлено достоверное увеличение показателя безрецидивной выживаемости на 24% (p=0.002) в группе комбинированного лечения (химиотерапия+тамоксифен), но только у пациентов особенно высокого риска (метастазы в 4 и более лимфатических узлах). Не было отмечено достоверных отличий от добавления химиотерапии к эндокринотерапии при РЭ<sup>+</sup> опухолях при небольшом числе регионарных метастазов (в 3 и менее лимфоузлах) [3].

Таким образом, гормоночувствительные (РЭ<sup>+</sup>) опухоли даже с регионарными метастазами в целом менее чувствительны к цитотоксической химиотерапии в отличие от РЭ<sup>-</sup> опухолей. А у больных с ограниченным числом (1-3) вовлеченных лимфоузлов с РЭ<sup>+</sup> опухолями может вообще не быть какой-либо пользы от добавления к эндокрино-терапии химиотерапии.

### **Генный профиль и выбор лечения рака молочной железы**

Данные рандомизированных клинических испытаний свидетельствуют о том, что некоторые рецептор-положительные (РЭ<sup>+</sup>) опухоли могут варьировать в их чувствительности к химиотерапии, что оговаривается в рекомендациях NCCN и St.Gallen [20; 12]. Возникает вопрос, способна ли помочь оценка генного профиля опухоли предсказать ее чувствительность к цитотоксической химиотерапии при РЭ<sup>+</sup> РМЖ с метастазами в лимфоузлах.

Разработано несколько методик генного профилирования, включая 70-генную сигнатуру (Mamma-Print), шкалу рецидивов (Oncotype DX), 76-генную (Роттердамскую) сигнатуру, сигнатуру геномного градирования, сигнатуру раневого ответа, сигнатуру гена инвазивности [1]. Goldstein с соавт [13]. применили 21-генную методику оценки Oncotype DX у 465 больных в клиническом испытании ECOG-2197, сравнивающим эффективность двух режимов химиотерапии – АС (доксорубин+циклофосфамид) и АТ (доксорубин+таксотер). При опухолях с одиночными регионарными метастазами (не более чем в 3 лимфоузлах) и низкой шкалой риска (менее 18) по Oncotype DX за 5 лет наблюдения достоверно реже (менее чем у 10% больных) возникали местные рецидивы и отдаленные метастазы, чем при такой же стадии рака, но более высоком значении шкалы риска. Эти результаты подтверждаются в уже упоминавшемся клиническом испытании SWOG-8814. В этом исследовании, включавшем 367 пациентов с РЭ<sup>+</sup> опухолями, добавление химиотерапии по схеме FAC к гормонотерапии тамоксифеном улучшало отдаленные результаты (показатели безрецидивной и общей выживаемости) только при высоком значении шкалы риска рецидива (более 30 по Oncotype DX), но не было преимуществ от применения химиотерапии при промежуточном или низком значении шкалы риска рецидивов [4].

При сравнении эффективности такого же лечения в двух группах больных – с одиночными регионарными метастазами (1-3 лимфоузла) и множественными метастазами (4 и более метастатических лимфоузла) не было выявлено каких-либо преимуществ от применения химиотерапии в обеих группах при значениях шкалы рецидивов ниже 30 (т.е. при промежуточном и низком риске рецидивов).

Таким образом, можно полагать, что генетическая шкала риска рецидива может быть полезной при планировании лечения больных РМЖ не только ранних стадий, но и при наличии метастазов опухоли в 4 и более регионарных лимфоузла. Хотя этот вывод еще предстоит подтвердить и в других, проводящихся в настоящее время клинических испытаниях адъювантного системного лечения. Кроме того, при планировании лечения очень важно использовать и иммуногистохимические характеристики опухоли: экспрессию рецепторов стероидных гормонов, HER2 и изучение пролиферативной активности (Ki-67), дополняющие сведения по Oncotype DX (10). Исследователи в Нидерландском онкологическом институте разработали 70-генную сигнатуру (MammaPrint), которая также дает важную прогностическую информацию. В недавнем анализе 241 опухоли с 1-3 метастатическими лимфоузлами, 77% из которых были РЭ<sup>+</sup>, подтвердились высокие показатели 10-летней безрецидивной выживаемости у больных с хорошим (по MammaPrint) прогнозом, достигавшие 96%, и достоверно более низкий показатель (76%) у больных с плохим прогнозом. Эти данные подтверждают вывод о том, что при РЭ<sup>+</sup> опухолях и наличии метастазов в 1-3 лимфоузлах имеются подгруппы с хорошим многолетним прогнозом, не нуждающиеся в проведении химиотерапии добавочно к эндокринотерапии [19].

Хотя молекулярно-генетические ретроспективные исследования представляются весьма привлекательными с той точки зрения, что можно определить подгруппы больных с регионарными метастазами (pN<sup>+</sup>), не нуждающихся в адъювантной химиотерапии, все же ни в одном из них не изучался этот вопрос проспективно.

Однако уже сейчас на основании ретроспективных исследований и одиночных нерандомизированных испытаний сформировалось определенное мнение о том, что имеются группы больных РМЖ очень низкого риска рецидива, имеющие минимальные выгоды от химиотерапии, и группы очень высокого риска определенно нуждающиеся в адъювантной химиотерапии.

Сейчас, с практической точки зрения, главный вопрос заключается в том, какое лечение проводить в группе больных РМЖ промежуточного риска?

Два испытания призваны ответить на этот вопрос. Многоцентровое испытание TAILOR (Trial assigning individualized option for treatment) проводится в США.

В исследование включаются больные РМЖ с регионарными метастазами (pN<sup>+</sup>), с рецептор-положительными (РЭ<sup>+</sup>/ЛР<sup>+</sup>) и HER2<sup>-</sup> опухолями, входящими в промежуточную группу риска по Oncotype DX (шкала риска от 11 до 25), составляющую около 44% от всей популяции больных [25; 26]. На рандомизированной основе больным рекомендуется или одна эндокринотерапия или химиоэндокринотерапия.

Основной целью исследования является изучение показателей безрецидивной выживаемости в сравниваемых группах. Рабочая гипотеза проекта заключается в том, что одна эндокринотерапия будет не хуже чем химио-эндокринотерапия в промежуточной прогностической группе.

Второе исследование, проводимое в Европе и названное MINDACT (**M**icroarray **i**n **n**ode-negative **d**isease may **a**void **c**hemotherapy), использует 70-генную сигнатуру MammaPrint и сравнивает ее с известной больше в США оценкой Adjuvant!Online у больных с РЭ<sup>+</sup> РМЖ с одиночными регионарными метастазами и или без метастазов в лимфоузлах (pN<sub>0-1</sub>) [7].

Назначается одна адъювантная эндокринотерапия у больных с конкордантными (совпадающими) признаками низкого риска рецидива по обоим методикам. Химиотерапия назначается в тех случаях, когда оба метода показывают высокий риск рецидива. И, наконец, у больных с дискордантными (несовпадающими) оценками величины риск рецидива заболевания на рандомизированной основе назначается и сравнивается эндокринотерапия с химиотерапией.

Главной целью исследования является изучение показателей безметастатической выживаемости в четырех сравниваемых группах.

Рабочая гипотеза проекта заключается в исследовании того, не является ли определение величины риска рецидива по MammaPrint более точным чем методика Adjuvant!Online.

### **Заключение**

Терапия рака молочной железы в 2010 г. диктовалась основополагающей биологией опухоли, оцениваемой статусом гормональных рецепторов, экспрессией HER2 и молекулярным типированием, служащими как предсказывающими так и прогностическими маркерами исхода.

Эти биооценки дополняют традиционное стадирование в определении риска рецидива заболевания, и все чаще усиливают информацию о стадии, как когда то единственной детерминанте планирования лечения. Маленькие опухоли с признаками высокого риска рецидива нуждаются в агрессивной адъювантной терапии, в то время как опухоли более высоких стадий с благоприятными биологическими характеристиками могут не нуждаться в такой терапии. Важные проспективные клинические испытания, интегрирующие классические и новые маркеры риска, выполняются сейчас для лучшего выбора индивидуализированного лечения больных ранним (операбельным) раком молочной железы.

### Список литературы

1. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. Обоснование международных стандартов лечения операбельных форм рака молочной железы. Санкт-Петербург. 2009. 60 с.
2. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures, 2007-2008. Atlanta, GA: American Cancer Society, Inc.; 2008.
3. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:2055.
4. Albain KS, Barlow WE, Shack S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: A retrospective analysis of a randomized trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:55-65.
5. Berry DA, Cirricincione C, Henderson 1C, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA*. 2006;295:1668-1667.
6. Black D, Younger J, Martei Y, et al. Recurrence risk in T1a-b, node-negative, HER2 positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006; 100(suppl 1; abstr 2037).
7. Cardoso F, Veer L, Rutgers E et al. Clinical application of the 70-gene profile: The MIN-DACT Trial. *J Clin Oncol*. 2008;26:729-735.
8. Chia S, Norris B, Speers C, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol*. 2008;26:5697-6704.
9. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, et al. Clinical relevance of her-2 overexpression/amplification in patients with small tumor size (pT1a-b) and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:5693-5699.
10. Cuzick J, Dowsett M, Wale C et al. Prognostic value of a combined ER, PgR Ki67, HER2 immunochemical (IHC4) score and comparison with the GHI recurrence score - results for TansATAC [abstract 74]. 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 14-17, 2006.
11. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687-1717.
12. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol*. 2009;20:1319-1329.
13. Goldstein L, Gray R, Badve S, et al. Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic risk factors. *J Clin Oncol*. 2008;25:4063-4171.
14. Gonzalez-Angulo AM, Litton IK, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for breast cancer patients with HER2-positive node negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol*. 2009;27:5700-5706.
15. Howell A, Gonzales-Angulo A, Burstein H. Adjuvant therapy for breast cancer: does stage matter in the era of tailored. ASCO Education book.-Chicago.-2010.-P.9-14.
16. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P. et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:809-820.
17. Joensuu H, Isola J, Lundin M, et al. Amplification of erbB2 and erbB2 expression are superior to estrogen receptor status as risk factors for distant recurrence in pT1N0M0 breast cancer: A nationwide population-based study. *Clin Cancer Res*. 2003;9:923-930.
18. McArthur III., Morris PG, Patil S, et al. Benefits of trastuzumab-based therapy for women with small, node-negative, HER2-positive breast cancer study rationale (abstract 228). *Proc Breast Symp*. 2009.



19. Mook S, Schmidt MK, Viale G et al. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 116: 295-302.
20. National Comprehensive Cancer Network. NCCN: Clinical practice guidelines in oncology 2010, [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
21. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1659-1672.
22. Rodrigues MJ, Wassermann J, Albiges-Sauvin L, et al. Treatment of node-negative infra-centrimetric HER2+ invasive breast carcinomas: A joint AERIO/REMAGUS study. *J Clin Oncol.* 2009;27:(suppl; abstr 517).
23. Romond EH, Perez KJI, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1673-1684.
24. Slamon D, Eiermann W, Robert N. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC $\geq$ T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC $\geq$ TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients [abstract A-52]. 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 14-17, 2006.
25. Sotoriou C, Puztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:790-800.
26. Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials *J Clin Oncol.* 2008;26:721-728.
27. Tovey SM, Brown S, Doughty JC, et al. Poor survival outcomes in HER2-positive breast cancer patients with low-grade, node-negative tumors. *Br J Cancer.* 2009;100:680-683.
28. Untch M, Gelber RD, Jackisch C, et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Oncol.* 2008;19:1090-1096.
29. Viani GA, Afonao SL, Stefano EJ, et al. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: A meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer.* 2007;7:153.
30. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:118-145.

## КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

*И.А.Королева*

Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара

Побочные реакции на введение лекарственных средств занимают весьма значимое место в структуре заболеваемости и смертности. В США ежегодно осложнения лекарственной терапии развиваются более чем у 1 миллиона госпитализированных больных и являются причиной смерти около 180 тыс. человек [1]. Экономические расходы, связанные с заболеваемостью и смертностью, обусловленными лекарственной терапией, составляют в США \$136-177,4 млрд. в год [2, 3]. Осложнения лекарственной терапии наиболее часто регистрируют при применении антибиотиков, противоопухолевых средств, антикоагулянтов и анальгетиков, что связано не только с их потенциальной токсичностью, но и с широким использованием в медицинской практике. Антибиотики и противоопухолевые химиотерапевтические средства вызывают примерно 30% всех побочных реакций, антикоагулянты и сердечнососудистые препараты – 20% [1].

Большинство онкологов связывают развитие кардиотоксичности с антрациклинами, но данный вид токсичности может быть вызван целым рядом других цитостатических агентов. Антрациклины (доксорубин, даунорубин, эпирубин) – всесторонне изученная группа противоопухолевых препаратов.

Антрациклины могут вызывать острую и/или позднюю кардиотоксичность, которая получила название адриамициновой кардиотоксичности (АКТ). Острая токсичность проявляется неспецифическими изменениями ЭКГ и различными симптомами, доклинические проявления могут быть диагностированы при гистологическом, биохимическом и ультразвуковом исследованиях.

Поздняя кардиотоксичность кумулятивна, дозозависима и выражается левожелудочковой систолической дисфункцией. Кардиомиопатия проявляется существенным снижением фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), симптомами застойной сердечной недостаточности (ЗСН), бессимптомным снижением ФВЛЖ  $\geq 10\%$  при уровне ФВЛЖ  $< 55\%$  [4].

В основе повреждающего действия антрациклинов на миокард лежит прямое повреждение миоцита, лизис миофибрилл [5; 6]. Исследования *in vitro* показали, что доксорубин способен связываться с сократительными белками миоцитов, что снижает сократимость миокарда [7]. Основным механизмом развития кардиотоксичности считают повреждение антрациклинами митохондрии, приводящее к нарушению энергетических обменов в клетке [8; 9].

Для специфического токсического действия антрациклинов характерно одновременное разрушение эндотелиальных клеток и апоптоз кардиомиоцитов [10]. Антрациклины также обладают непрямым повреждающим действием, за счет образования свободных радикалов [11; 12]. Имеются данные о том, что наибольшее повреждающее действие оказывают не сами антрациклины, а их вторичные алкогольные метаболиты (доксорубицинол и даунорубицинол) [13; 14]. К метаболитам доксорубицина относятся также так называемые реактивные кислородные образования (ROS), способные повреждать мембраны кардиомиоцитов [15; 16]. Метаболиты антрациклинов нарушают гомеостаз железа, приводящий к прямому повреждению миокарда, так и через индукцию оксидантного стресса [17]. Достаточно важную роль в развитии кардиомиопатии, обусловленной лечением антрациклинами, некоторые исследователи отводят ангиотензину II [18]. Кардиальные эффекты могут развиваться непосредственно после введения антрациклинового антибиотика, а могут проявляться через месяцы и годы после лечения [19]. В клинической практике прием доксорубицина прекращается по достижении дозы 550 мг/м<sup>2</sup> [20]. При этом пациенты, прошедшие лучевую терапию на область средостения, и пациенты с факторами риска сердечных заболеваний даже при низких кумулятивных дозах антрациклинов уже относятся к группе повышенного риска кардиального поражения. Компенсированный характер сердечных нарушений может сохраняться годами, пока повышенная нагрузка (острые вирусные инфекции, кардиоваскулярные стрессовые факторы, такие как изменения веса, беременность, операции) не приведет к нарушению хрупкого равновесия [21; 22].

Установлен ряд факторов, способствующих появлению ранней хронической кардиотоксичности: возраст менее 4 лет или более 65 лет, лучевая терапия на область грудной клетки, комбинированная терапия с другими цитостатиками – в частности, высокие дозы циклофосфида, наличие в анамнезе клинически не проявляющейся гипертрофии левого желудочка или компенсированных рубцовых изменений миокарда, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца [20].

Попытки снижения разовой и, в особенности, кумулятивной дозы антрациклинов, от которой явно зависит частота развития кардиотоксичности, привели к такому несоизмеренному снижению частоты объективного ответа на лечение, что были сочтены неудачными. Интенсивность химиотерапии (дозы препаратов, получаемые в пересчете на одну неделю), являющаяся важнейшим фактором лечебного эффекта, привела к идее снижения концентрации антрациклинов в крови в единицу времени за счет пролонгированного введения. Действительно, разделение дозы, планируемой на весь трехнедельный цикл, на 3 введения уменьшает частоту острой, но не поздней кардиотоксичности.

Более длительные инфузии (в течение суток и более) препаратов привели к резкому возрастанию других видов токсичности и, в частности, мукозитов, что оказалось неприемлемым. Перспективным направлением минимизации кардиотоксичности антрациклинов явилось создание пегилированного липосомального доксорубицина, показавшего в клинических исследованиях сравнимую с обычным доксорубицином эффективность при существенно меньшей кардиотоксичности [23]. В ретроспективных, и в проспективных исследованиях не удалось определить максимальную безопасную дозы пегилированного липосомального доксорубицина, (Доксила), но у ряда пациентов доза Доксила превосходила  $2000 \text{ мг/м}^2$  [24]. Перспективным направлением является разработка кардиопротективных веществ.

Цель – выявление субстанций, чье защитное действие не влияет на противоопухолевую эффективность антрациклинов.

Эта стратегия основана на знании того, что противоопухолевая активность и кардиотоксичность имеют различные механизмы реализации. Среди большого количества исследованных субстанций успешно применяется дексразоксан (Кардиоксан) в качестве протективного препарата для снижения риска кардиальных осложнений в рамках антрациклинсодержащей химиотерапии [25].

Механизм действия дексразоксана связан с удалением железа из комплекса Fe-доксорубицин, что ведет к обрыву цепи реакций, приводящих к образованию свободных радикалов и, соответственно, предупреждению их повреждающего действия на миокард. В обзор Cochrane были включены рандомизированные контролируемые исследования применения различных кардиопротективных веществ при терапии антрациклинами [26]. Выделено семь лекарственных препаратов, используемых с этой целью:

1. N-ацетилцистеин,
2. Фенитиламины,
3. Коэнзим Q10,
4. Комбинация витаминов E и C и N-ацетилцистеина,
5. L-карнитин,
6. Карведилол
7. Дексразоксан.

Для первых шести агентов кардиопротективный эффект доказан не был. Девять исследований по изучению кардиопротективного эффекта дексразоксана включали 1403 пациентов. Мета-анализ эффективности дексразоксана показал статистически значимое преимущество препарата в профилактике сердечной недостаточности (ОР 0,29; 95%-ный ДИ 0,2-0,41). При этом препарат не влиял на выживаемость [26].

В настоящее время пристально изучается кардиотоксичность трастузумаба. Это связано, прежде всего, с тем, что нормальное функционирование рецепторов EгbV2 – необходимое условие нормального функционирования кардиомиоцитов. Подавление активности рецепторов EгbV2 приводит к апоптозу кардиомиоцитов за счет активации митохондриальных сигнальных путей. Подавление активности рецепторов EгbV2 усиливает кардиотоксический эффект доксорубицина, возможно, за счёт замедления темпов восстановления миокарда после его доксорубицинового поражения.

Факторы риска развития кардиотоксичности при назначении трастузумаба [4]:

- исходный уровень ФВЛЖ менее 55%,
- снижение ФВЛЖ менее 55% после терапии антрациклинами,
- возраст старше 50 лет,
- артериальная гипертензия.

В исследовании NSABP В-31 для адъювантной химиотерапии при HER2<sup>+</sup> РМЖ назначался адъювантный режим АС (доксорубин + циклофосфамид), а затем паклитаксел в сочетании с трастузумабом (n=850) или без него (n=814), срок наблюдения составил 3 года. Частота развития кардиотоксичности у больных, получавших трастузумаб, составила 4,1% против 0,8% в группе без трастузумаба. Трастузумаб был отменен в процессе терапии у 28% больных, причем у 14% пациенток из-за бессимптомного снижения ФВЛЖ. Если у пациенток выявлялось снижение ФВЛЖ на момент окончания терапии доксорубицином, то у них с большей частотой развивалась сердечная недостаточность на фоне лечения трастузумабом [4].

В исследовании HERA больные после проведения радикального лечения РМЖ были рандомизированы на 3 группы: наблюдение (n=1694), адъювантная терапия трастузумабом в течение 1 года (n=1694), адъювантная терапия трастузумабом в течение двух лет (n=1694). Частота развития хронической сердечной недостаточности 3-4 степени составил 0,6%, значительно снижение ФВЛЖ составило 7,08% в группе получавших трастузумаб [27]. Было показано, что кардиотоксичность трастузумаба носит обратимый характер и наиболее вероятно ее развитие у пожилых больных и больных с пограничным значением ФВЛЖ. Для снижения риска кардиотоксичности трастузумаба целесообразно назначение его после окончания химиотерапии и применение безантрациклиновых режимов [4].

Стандартная терапия ЗСН (ингибиторы АПФ, β-блокаторы) способствует устранению кардиотоксического эффекта трастузумаба и обеспечивает необходимую поддержку работы сердца при возобновлении терапии трастузумаба. При повторном возникновении сердечной дисфункции трастузумаб следует отменить [28].

Многие противоопухолевые препараты, не считаются кардиотоксичными, но являются таковыми. Алкилирующие препараты (циклофосфамид, цисплатин, митомицин С) могут вызывать сердечную недостаточность, миокардит, перикардит [29]. Разовая индивидуальная доза алкилирующего цитостатика в большей степени, чем кумулятивная доза, оказалась предиктором кардиотоксичности циклофосфамида, что особенно важно при проведении высокодозной химиотерапии [30]. Цисплатин вызывает развитие поздней кардиотоксичности, прежде всего артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, даже через 10-20 лет после проведения химиотерапии. В исследовании Meinardi M.T. et al. проводилась оценка сердечной функции и риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных, завершивших химиотерапию рака яичка более 10 лет назад. При этом возраст больных не должен был превышать 50 лет. В исследовании было показано, что пациенты данной группы имеют более высокий риск смерти от сердечно-сосудистой патологии [31]. В настоящее время проводятся исследования по выявлению доклинических изменений сердечной функции и предикторов развития поздней кардиотоксичности при терапии цисплатином [32]. Антиметаболиты (5-фторурацил, капецитабин) могут вызывать ишемический синдром (стенокардию, инфаркт миокарда), аритмию и кардиомиопатию. В основе механизма развития кардиотоксичности 5-фторурацила, лежит его способность индуцировать острый спазм коронарных сосудов [33]. Если у больного наблюдается ишемический синдром на введение 5-фторурацила, терапия капецитабином с большой степенью вероятности также приведет к развитию ишемического синдрома [34]. Препараты, действующие на микротрубочки (таксаны, винкаалколоиды), могут вызывать аритмию, тромбозы и ишемию миокарда [35]. Высокие дозы цитокинов (интерлейкин-2, интерферон- $\alpha$ ) могут приводить к развитию артериальной гипотензии, аритмии, кардиомиопатии и тромбозам [36]. Бевацизумаб может вызывать артериальную гипертензию, аритмии. В связи с успехами химиотерапии, увеличением продолжительности жизни больных после проведения комплексного противоопухолевого лечения, необходимо более тщательно прогнозировать последствия терапии кардиотоксичными препаратами и прежде всего антрациклинами. Безантрациклиновые режимы могут назначаться в ряде случаев: у пожилых больных с высоким риском развития кардиотоксичности, больным с исходной сердечной патологией, при планировании облучения левой половины грудной клетки, необходимость назначения других кардиотоксичных препаратов (в первую очередь трастузумаба). При развитии сердечной недостаточности на фоне приема трастузумаба возможна его отмена и возобновление после успешной терапии сердечной недостаточности (ингибиторы АПФ,  $\beta$ -блокаторы).

Целый ряд цитостатиков и МКА обладают кардиотоксичностью. Мониторинг сердечной функции при проведении химиотерапии и своевременное назначение терапии позволяет во многих случаях снизить выраженность острой кардиотоксичности. Регулярное проведение обследования сердечной мышцы после окончания химиотерапии (прежде всего, неоадьювантной и адьювантной) позволяет своевременно выявить развитие кардиомиопатии и назначить соответствующее лечение.

### Список литературы

1. Bates D.W., Cullen D.J., Laird N. et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention // JAMA. 1995. Vol. 274. P. 29-34.
2. Ernst F.R., Grizzle A.J. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model // J. Am. Pharm. Assoc. 2001. Vol. 41. P. 192-199.
3. Johnson J.A., Bootman J.L. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model // Arch. Intern. Med. 1995. Vol. 155. P. 1949-1956.
4. [Tan-Chiu E](#), [Yothers G](#), [Romond E](#), [Geyer CE Jr](#) et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. Clin Oncol 2005;23:7811—7819.
5. Ferrans VJ. Overview of cardiac pathology in relation to anthracycline cardiac toxicity // Cancer Treat. Rep. 1978. Vol. 62. P. 955–961.
6. Urbanova D., Urban I., Carter A. et al. Cardiac troponins – biochemical markers of cardiac toxicity after cytostatic therapy // Neoplasma. 2006. Vol. 53, № 3. P. 183–190.
7. Lewis W., Kleinerman J., Puszkun S. Interaction of adriamycin in vitro with cardiac myofibril proteins // Canc. Res. 1982. Vol. 50. P. 547–553.
8. Berthiaume J.M., Oliveira P.J., Fariss M.W., Wallace K.B. Dietary vitamin E decreases doxorubicin-induced oxidative stress without preventing mitochondrial dysfunction // Cardiovasc. Toxicol. 2005. Vol. 5, № 3. P. 257–267.
9. Chaiswing I., Cole M.P., St Clair D.K. et al. Oxidative damage precedes nitrate damage in adriamycin-induced cardiac mitochondrial injury // Toxicol. Pathol. 2004. Vol. 32, № 5. P. 536–547.
10. Singal P.K., Iliskovic N. Doxorubicin-induced Cardiomyopathy // N. Engl. J. med. 1998. Vol. 339. P. 900–905.
11. Schimmel K.J., Richel D.J., van den Brink R.B., Gucheelaar H.J. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs // Cancer Treat. Rev. 2004. Vol. 30, № 2. P. 181–191.
12. Shan K., Lincoff A.M., Young J.B. Anthracycline-induced cardiotoxicity // Ann. Intern. med. 1996. Vol. 125, № 1. P. 47–58.
13. Olson R.D., Mushlin P.S., Breuner D.E. et al. Doxorubicin cardiotoxicity may be due to its metabolite, doxorubicinol // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1988. Vol. 85. P. 3585–3589.
14. Sacco G., Giampietro R., Salvatorelli E. et al. Chronic cardiotoxicity of anticancer anthracyclines in the rat: role of secondary metabolites and reduced toxicity by a novel anthracycline with impaired metabolite formation and reactivity // Br. J. Pharmacol. 2003., Vol. 139, № 3. P. 641–651.
15. Berthiaume J.M., Wallace K.B. Adriamycin-induced oxidative mitochondrial cardiotoxicity // Cell Biol. Toxicol. 2007. Vol. 23, № 1. P. 15–25.
16. Horenstein M.S., Vander Heide R.S., l'Ecuyer T.J. molecular basis of anthracycline-induced cardiotoxicity and its prevention // Mol. Genet. metab. 2000 Vol. 71, № 1–2. P. 436–444.

17. Licata S., Saponiero A., Mordente A., Minotti G. Doxorubicin metabolism and toxicity in human myocardium: role of cytoplasmic deglycosidation and carbonyl reduction // *Chem. Res. Toxicol.* 2000. Vol. 13, № 5. P. 414–420.
18. Toko H., Oka T., Zou Y. et al. Angiotensin II type 1a receptor mediates doxorubicin-induced cardiomyopathy // *Hypertens. Res.* 2002. Vol. 25, № 4. P. 597–603.
19. Yeh E.T., Tong A.T., Lenihan D.J. et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management // *Circulation.* 2004. Vol. 109, № 25. P. 3122–3131.
20. Von Hoff D.D., Layard M.W., Basa P. et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure // *Ann. Intern. Med.* 1979. Vol.91(5). P.710-717.
- 20a. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT: Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation.: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 1991. №10. P.995-1000.
21. Doroshow J.H. Doxorubicin-induced cardiac toxicity // *N. Engl. J. Med.* 1991. Vol. 324. P.843-845.
22. Gianni L., Herman E.H., Lipshultz S.E. et al. Anthracycline Cardiotoxicity: From Bench to Bedside // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol.26 (22). P.3777-3784.
23. Balbi G., Visconti S., Monteverde A. et al. Liposomal doxorubicin: a phase II trial // *Acta Biomed.* 2007. Vol.78. P.210-213.
24. Ewer M.S., Martin F.J., Henderson C. et al. Cardiac safety of liposomal anthracyclines // *Semin. Oncol.* 2004. Vol. 31, № 6, Suppl. 13. P. 161–181.
25. Swain S.M. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol.15. P.1333-1340.
26. Van Dalen E., Caron H., Dickinson H., Kremer L. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. Vol. 2. CD003917.
27. [Piccart-Gebhart MJ](#), [Procter M](#), [Leyland-Jones B](#), [Goldhirsch A](#) Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer *N Engl J Med* 2005 Oct 20;353(16):1659-72.
28. [Ewer MS](#), [Vooletich MT](#), [Durand JB](#), et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment *J Clin Oncol* 2005;23:7820—2826.
29. Dow E, Schulman H, Agura E: Cyclophosphamide cardiac injury mimicking acute myocardial infarction. *Bone Marrow Transplant* 1993, 12:169-172.
30. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J: Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981 , 141:758-763.
31. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Runne MA, Sluiter WJ, de Vries EG, Willemsse PB, Mulder NH, van den Berg MP, Koops HS, Sleijfer DT: Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000, 18:1725-1732.
32. [Altena R](#), [de Haas EC](#), [Nuver J](#), et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *Br J Cancer* 2009; 100(12):1861-1866.
33. Lestuzzi C, Viei E, Picano E, Meneguzzi N: Coronary vasospasm as a cause of effort-related myocardial ischemia during low dose chronic continuous infusion of 5-fluorouracil. *Am J Med* 2001, 111:316-318.
34. Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, Fuhr HG, Andrasch H, Sigmund M: Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2002 , 13:797-801.
35. Sevelde P, Mayerhofer K, Obermair A, Stolzlechner J, Kurz C: Thrombosis with paclitaxel. *Lancet* 1994, 343:727-731.
36. Kammula US, White DE, Rosenberg SA. Trends in the safety of high dose bolus interleukin-2 administration in patients with metastatic cancer. *Cancer* 1998, 83:797-805.



# ПЛЕНАРНЫЕ ЗАСЕДАНИЯ

## *РАК ПРЯМОЙ КИШКИ*

### РАК ПРЯМОЙ КИШКИ: СТАНДАРТЫ ЛЕЧЕНИЯ В ЕВРОПЕ

*Б. Телеки, Австрия*

Заболеваемость колоректальным раком в Европе крайне высока по сравнению с развивающимися странами и он является вторым по распространённости онкологическим заболеванием как у мужчин, так и у женщин. В Евросоюзе ежегодно диагностируется около 260 000 новых случаев заболевания колоректальным раком. К несчастью, до 25% пациентов уже имеют отдалённые метастазы на момент постановки диагноза. Наибольшие уровни заболеваемости в мире зарегистрированы в Австралии, Новой Зеландии, США и Европе со значительным увеличением с Востока на Запад. Крупные достижения в области хирургического и лучевого лечения, а также разработка новых онкологических подходов позволили увеличить общую выживаемость больных раком прямой кишки с 45% в предыдущие годы до современных 75% [1].

На сегодняшний день лечение рака прямой кишки может рассматриваться как мультимодальный подход с попыткой объединить различные разделы медицины, включая хирургию, лучевую терапию, онкологию, патоморфологию, радиологию и гастроэнтерологию. Лечение рака прямой кишки нацелено на снижение количества местных рецидивов и отдалённых метастазов, сохранение сфинктерного аппарата, сексуальной функции и функциональной активности мочевого пузыря, а также улучшение долгосрочной выживаемости и качества жизни [2–4].

#### **Диагностика**

Детальное изучение данных анамнеза с оценкой появления таких симптомов как наличие крови в кале, потеря веса, изменение частоты дефекации и характера кала, а также факторов риска, таких как отягощённый семейный анамнез, часто позволяет заподозрить наличие у пациента рака прямой кишки. Клиническое обследование, включающее пальцевое исследование прямой кишки, ректоскопию и колоноскопию со взятием материала для биопсии обычно позволяет подтвердить диагноз. Проведение компьютерной томографии грудной клетки и брюшной полости является современным стандартом диагностики наличия отдалённых метастазов с целью предоперационного стадирования опухоли. Оценка местного распространения рака прямой кишки производится при помощи ТРУЗИ и МРТ.

Оба метода позволяют достаточно точно определять глубину прорастания опухоли и состояние регионарных лимфатических узлов [5; 6]. Манометрия сфинктера также может использоваться при низком расположении рака с целью оценки адекватности функционирования сфинктерного аппарата.

### **Хирургическое лечение**

Более 100 лет назад Майлс (Miles) впервые описал операцию брюшно-промежностной экстирпации; с тех пор и до начала 1960-х гг. она считалась стандартным методом хирургического лечения рака прямой кишки. На сегодняшний день эта операция также имеет значение при больших низко расположенных опухолях прямой кишки с локорегионарным распространением и низкой степенью дифференцировки, а также при наличии опухолевой инфильтрации мышц сфинктерного аппарата. С описанием анатомии фасций прямой кишки Штельцнером (Stelzner) и внедрением принципа полного удаления мезоректума (TME) Хэлдом (Heald) удалось значительно увеличить частоту выполнения сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств, включая резекции прямой кишки, и одновременно снизить частоту развития рецидивов заболевания [7; 8].

На сегодняшний день золотым стандартом хирургического лечения рака прямой кишки являются:

- радикальная резекция ректосигмоидного отдела прямой кишки с удалением регионарных лимфатических узлов,
- операции с высокой перевязкой нижней брыжеечной артерии и вены и последующим выполнением передней, низкой передней брюшно-анальной резекции прямой кишки с/без интерсфинктерной резекции [9–11].

*Перевязка нижней брыжеечной артерии на уровне 1-2 см от места отхождения от аорты, лимфодиссекция по ходу её ветвей, идущих к сигмовидной и прямой кишке, а также сохранение гипогастрального нервного сплетения играют критическую роль во время выполнения хирургического вмешательства. Если сохранение мышц сфинктера невозможно с хирургической точки зрения из-за большого размера опухоли, её расположение в нижнеампулярном отделе прямой кишки и инфильтрации мышц сфинктера, выполняется брюшно-промежностная экстирпация с удалением прямой кишки, анального канала и сфинктерного аппарата из дополнительного промежностного доступа.*

Выбор метода хирургического лечения поднимает вопрос о краях резекции опухоли. Изначально рекомендованное сохранение дистального края резекции не менее 5 см от опухоли постепенно было снижено до 2 см. Тем не менее, приемлемые с онкологической точки зрения результаты лечения были достигнуты при дистальном крае ре-

резекции 1 см, особенно в случаях, когда хирургическому лечению предшествовало проведение курса химиолучевой терапии [4; 12]. Такой параметр как циркулярный край резекции (CRM), впервые описанный в литературе в 1986 году, играет критическую роль в развитии рецидивов рака прямой кишки [13]. Наличие циркулярного края резекции менее или более 1 мм имеет принципиальное значение в плане риска развития рецидива заболевания.

При отсутствии формирования резервуара после резекции прямой кишки с формированием анастомоза «конец-в-конец» или колоанального анастомоза развивается учащённая дефекация, потенциально ведущая к развитию инконтиненции при условии наличия мягкого стула. По этим причинам в последние годы разработано несколько различных техник формирования кишечных резервуаров. Как формирование J-образного резервуара, так и выполнение поперечной колопластики показали улучшение функциональных результатов по сравнению с формированием анастомоза конец-в-конец [15; 16].

Тем не менее, в проспективном рандомизированном исследовании было показано, что функциональные результаты после низкой передней резекции по поводу рака прямой кишки с формированием толстокишечного резервуара и анастомоза конец-в-бок не отличаются [17].

Для опухолей T<sub>1</sub> до 3 см в диаметре с умеренной степенью дифференцировки местное, например, трансанальное, иссечение связано с меньшим количеством осложнений и лучшими долгосрочными функциональными результатами по сравнению с выполнением радикальной резекции [18–21].

При местном иссечении опухоли с целью снижения риска хирургического вмешательства и полного удаления рака прямой кишки основную роль играет поддержание циркулярного края резекции не менее 1 см.

Малоинвазивная хирургия рака прямой кишки проводится в отдельных клинических центрах с широким опытом лапароскопических вмешательств на толстой и прямой кишке с учётом онкологических критериев в отношении количества удаляемых лимфатических узлов и сохранения целостности мезоректума на всём протяжении резекции. В таких центрах результаты лапароскопической резекции прямой кишки, безусловно, сравнимы с таковыми после традиционных открытых вмешательств. Опубликованные отдалённые результаты после проведения лапароскопических резекций прямой кишки практически идентичны таковым после открытых вмешательств по уровню локорегионарных рецидивов [22]. Схожие результаты были опубликованы в одноцентровом исследовании из Гонконга [23]. Тем не менее, следует учитывать, что при таких операциях хирургу недоступна тактильная чувствительность.

Несмотря на приведённые данные, результаты лапароскопических резекций по поводу рака прямой кишки следует оценивать критически, так как этот вид вмешательства использовался только в долгосрочных исследованиях.

### **Неoadьювантное и адьювантное лечение рака прямой кишки**

Мультимодальная концепция требует точного стадирования до начала лечения с целью его индивидуализации. Лучевая терапия является первичным методом лечения рака прямой кишки.

Основные цели ЛТ в зависимости от исходной резектабельности опухоли:

1. Профилактика рецидивов заболевания без изменения исходных стадий по параметрам TN. Исследовательской группой из Швеции было показано, что проведение короткого курса предоперационной лучевой терапии 5×5 Гр не только снижает частоту локорегионарных рецидивов, но также приводит к увеличению общей выживаемости [24–25].
2. Длительный курс химиолучевой терапии (54 Гр) проводится с целью снижения стадия опухоли для последующего выполнения радикальной с онкологической точки зрения резекции или сфинктеросохраняющей операции. Проведение предоперационной лучевой терапии является более предпочтительным, так как была показана её большая эффективность и меньшая частота развития острых и хронических лучевых повреждений [26].

Хирургическое лечение рака прямой кишки в соответствии с современными стандартами позволяет кардинально снизить частоту развития рецидивов, которая может быть ещё дополнительно снижена при проведении предоперационной лучевой терапии [27]. Послеоперационная химиотерапия проводится пациентам высокой группы риска с III стадией рака прямой кишки и риском развития метастатического заболевания более 40%. Современные схемы полихимиотерапии с использованием 5-фторурацила в комбинации как с оксалиплатином, так и иринотеканом показывают высокую степень эффективности. Дальнейшее улучшение результатов лечения было достигнуто за счёт синергического эффекта при добавлении к данным схемам лечения таргетных препаратов – антител к рецепторам EGFR и VEGF.

### **Контрольные обследования после лечения**

Целью послеоперационного наблюдения пациентов, прошедших радикальное лечение по поводу рака прямой кишки, является своевременная диагностика рецидивов и метастазов рака, особенно – метастазов в печень, поскольку в отношении рано диаг-

нострированных рецидивов и метастазов возможно проведение лечения с полным исцелением заболевания. Помимо учёта анамнестических данных во время послеоперационного наблюдения необходимо уделять особенное внимание изменениям ритма дефекации и характера стула, а также наличию болевого синдрома. Стандартное контрольное обследование включает проведение ультразвукового исследования печени, КТ лёгких и печени, а также определение уровня опухолевых маркёров (РЭА, СА 19.9). Регулярное проведение ректосигмоскопии и/или колоноскопии позволит определить наличие анатомических изменений и при необходимости провести биопсию подозрительного на предмет развития рецидива участка, а также оценку зоны анастомоза. Если наличие рецидива или метастазов рака прямой кишки подозревается на основании повышения уровня РЭА при отрицательных результатах стандартного обследования, ПЭТ может позволить поставить правильный диагноз [28]. Одной из основных задач мультидисциплинарной команды является выделение групп пациентов, которым будет или не будет выгодно проведение неоадьювантного лечения. Факторы невозможности снижения стадии опухоли после проведения мультимодального лечения:

- неподвижная опухоль,
- расположение опухоли близко к латеральному краю резекции,
- стенозирующей опухоли,
- наличие низкодифференцированной аденокарциномы по данным предоперационной биопсии и глубине поражения стенки кишки более 25 мм по данным ТРУЗИ.

При наличии такого прогностически неблагоприятного рака прямой кишки T<sub>3</sub> необходимо проведение альтернативной схемы контрольных осмотров [29].

### **Выводы**

Как на уровне больших сообществ людей, так и на уровне каждого индивидуального пациента с целью снижения смертности от колоректального рака должна быть внедрена и пропагандироваться система, основанная на 4 основных принципах:

- информированность,
- знание,
- отношение,
- поведение.

Это означает:

- повышение информированности о факторах риска и опасности рака прямой кишки,

- распространение знания о подходящих методах профилактического обследования,
- изменение отношения к онкологическим заболеваниям у разных слоёв населения с различным уровнем образования с устранением любых «табу» и мистификаций, окружающих диагноз «рак»,
- внедрение оптимизированной системы профилактики и лечения этого распространённого заболевания.

Только успешное внедрение этих четырёх принципов может помочь снизить смертность от рака прямой кишки на европейском уровне [30].

### Список литературы:

1. Stift A, Teleky B, Raab H.-R, und Kühner I. Rektumkarzinom Michael Gnant, Peter M. Schlag (eds), Chirurgische Onkologie – Strategien und Standards für die Praxis Springer Verlag Wien 2008: 331-341
2. Glynne-Jones R, Mathur P, Elton C, Train ML. Multimodal treatment of rectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007 ; 21(6): 1049-70.
3. Diaz-Gonzales JA, Arbea, Aristu J. Rectal cancer treatment: improving the picture. *World J Gastroenterol* 2007 Nov 28; 13 (44): 5805-12.
4. Balch GC, De Meo A, Guillem JG (2006). Modern management of rectal cancer: A 2006 update. *World J Gastroenterol* 12: 3186-95.
5. Harewood GC. Assessment of publication bias in the reporting of EUS performance in staging rectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 808-816.
6. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, Van Boven H, De Bruine A, von Meyenfeldt MF, Baeten CG, van Engelshoven JM. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001; 357: 497-504.
7. Stelzner F. (1962). Die gegenwärtige Beurteilung der Rektumresektion und Rektumamputation bei Mastdarmkrebs. *Bruns Beitr.* 204: 41-47.
8. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH (1982) The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 69: 613-616.
9. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998; 133: 894-899.
10. Havenga K, Maas CP, DeRuiter MC, Welvaart K, Trimbos JB. Avoiding long-term disturbance to bladder and sexual function in pelvic surgery, particularly with rectal cancer. *Semin Surg Oncol* 2000; 18: 235-243.
11. Schiessel R, Karner-Hanusch J, Herbst F, Teleky B, Wunderlich M. Intersphincteric Resection for Low Rectal Tumours. *Br J Surg* 81, 1376 - 1378 (1994).
12. Williams NS, Dixon MF, Johnston D. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br J Surg* 1983; 70: 15-154.
13. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986; 1: 996-998.
14. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, Soreide O. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 327-334.

15. Fürst A, Suttner S, Agha A, Beham A, Jauch KW. Colonic-J-pouch vs. coloplasty following resection of distal rectal cancer: early results of a prospective, randomized, pilot study. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1161-1166.
16. Z'graggen K, Maurer CA, Buchler MW. Transverse coloplasty pouch. A novel neo-rectal reservoir. *Dig Surg* 1999; 16: 363-366.
17. Machado M, Nygren J, Goldman S, Ljungqvist O. Similar Outcome After Colonic Pouch and Side-to-End Anastomosis in Low Anterior Resection for Rectal Cancer. *Ann Surg* 2003; 238: 214-220.
18. Paty PB, Nash GM, Baron P, Zakowski M, Minsky BD, Blumberg D, Nathanson DR, Guillem JG, Enker WE, Cohen AM, Wond WD. Long-term results of local excision for rectal cancer. *Ann Surg* 2002; 236: 522-529; discussion 529-530.
19. Endreth BH, Myrvold HE, Romundstad P, Hestvik UE, Bjerkeset T, Wibe A. Transanal excision vs. major surgery for T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1380-1388.
20. Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger DA, Madoff RD, Garcia-Aguillar J. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1064-1071; discussion 1071-1074.
21. Guillem J, Stipa F. Transanal endoscopic microsurgery with ultrasonic dissector [motion picture]. American College of Surgeons Clinical Congress, 2003.
22. Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, Romild U, Bonjer HJ. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 April 16; CD003432.
23. Ng KH, Ng DC, Cheung HY, Wong JC, Yau KK, Chung CC, Li MK. Laparoscopic resection for rectal cancers: lessons learned from 579 cases. *Ann Surg* 2009 Jan; 249(1): 82-6.
24. Dahlberg M, Glimelius B, Palmán L. Changing strategy for rectal cancer is associated with improved outcome. *Br J Surg* 1999; 86: 379-384.
25. Palmán L, Bohe M, Cedermark B, Dahlberg M, Lindmark G, Sjö Dahl R, Ojerskog B, Damber L, Johansson R. The Swedish rectal cancer registry. *Br J Surg* 2007 Oct; 94 (10): 1285-92.
26. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740.
27. Widder J, Herbst F, Dobrowsky W, Schmid R, Pokrajac B, Jech B, Chiari C, Stift A, Maier A, Karner-Hanusch J, Teleky B, Wrba F, Jakesz R, Poetter R (2005) Preoperative short-term radiation therapy (25 Gy, 2.5 Gy twice daily) for primary resectable rectal cancer (phase II). *Br J Cancer* 92: 1209-1214.
28. Guillem JG, Puig-La Calle J Jr, Akhurst T, Tickoo S, Ruo L, Minsky BD, Gollub MJ, Klimstra DS, Mazumdar M, Paty PB, Macapinlac H, Yeung H, Saltz L, Finn RD, Erdi Y, Humm J, Cohen AM, Larson S. Prospective assessment of primary rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy using 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 18-24.
29. Lin AY, Wong WD, Shia J, Minsky BD, Temple LK, Guillem JG, Paty PB, Weiser MR. Predictive clinicopathologic factors for limited response of T3 rectal cancer to combined modality therapy. *Int J Colorectal Dis*. 2007 Nov 29.
30. Kührer I, Teleky B. EFR and the European code against cancer – working together for a healthier future in the enlarged European Union. *Eur Surg* (2006), 38/1: 1.

## ТОРАКАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

### ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ НЕМЕЛКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО I СТАДИИ

Т.П. Чуприк-Малиновская

ФГУ «Центральная больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

Рак легкого остается значительной проблемой в онкологии, несмотря на достигнутые успехи в области основных методов лечения. Во всем мире сохраняются высокий уровень заболеваемости и смертности от данного заболевания. Так, в США в 2009 году по данным NCI зарегистрировано 222 520 новых случаев рака, при этом умерло 157 300 больных. В России этот показатель ниже, однако, более трети – это запущенные случаи (IV стадии), определяющие неблагоприятное течение. Общая пятилетняя выживаемость за 1995-2001 гг составила 15.4% по данным NCI (2010), при этом результаты значительно различаются в зависимости от распространенности процесса (при локализованном раке – 49%, при наличии регионарных метастазов- 16%, при отдаленных метастазах – 2%). К I стадии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) в настоящее время относят опухоли T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. При этом размеры первичной опухоли могут колебаться от 2 до 7 см в наибольшем диаметре с вовлечением главного бронха. Основным методом лечения остается хирургический, при этом могут обсуждаться вопросы выполнения лобэктомии и частичной резекции легкого. Рандомизированное исследование Lung Cancer Study Group (LCST-821) [3], показало, что после лобэктомии несколько ниже процент рецидивов, однако результаты общей выживаемости практически одинаковые. Послеоперационная летальность составляет 3-5%.

Остается значительная группа больных старшего возраста (более 70-75 лет) с наличием серьезных сопутствующих заболеваний, для которых лучевая терапия является единственным методом лечения. Анализ применяемых методов лечения в различные временные периоды у 843 больных НМРЛ I стадии [4] показал возросшую роль лучевой терапии (табл. 1).

Таблица 1

Структура методов лечения НМРЛ I стадии

Годы	Методы лечения		
	хирургический	ЛТ	Симптоматическая терапия
1991-2001	36%	26%	38%
2002-2004	35%	32%	32%
2005-2007	32%	42%	26%



Применение лучевой терапии при немелкоклеточном раке легкого позволяет добиться излечения в 7-12% случаев, подавляющее большинство пациентов получают лишь паллиативную помощь. При локализованном поражении бронха используется эндобронхиальная лучевая терапия (ЭБЛТ). За прошедшие полтора десятилетия накоплен весомый мировой опыт, возможности ЭБЛТ значительно расширились за счет эндоскопической и лазерной техники. При выраженном стенозе трахеи и бронхов лазерная и/или электродеструкция экзофитной части опухоли обеспечивает восстановление просвета бронха и облегчает условия для проведения ЭБЛТ. В настоящее время ЭБЛТ рассматривается как метод радикального лечения при раке легкого *in situ*. При других случаях распространения процесса эндобронхиальное облучение используется в сочетании с дистанционным воздействием, либо лазерной реканализацией [1]. Техническое усовершенствование радиотерапевтической аппаратуры, развитие клинической дозиметрии, трехмерное планирование лучевого лечения с использованием компьютерной техники служат основой повышения эффективности лучевого лечения, в частности при НМРЛ [2]. Современные технологические решения позволяют максимально уменьшить объем лучевого воздействия при локализованном раке легкого и увеличить разовую канцероцидную дозу на опухоль. На состоявшемся в мае 2010 года 2 Европейском конгрессе по лечению рака легкого представлены материалы по использованию стереотаксического облучения при локализованных формах рака легкого [4; 5]. Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) стала возможной в результате сочетания микромноголепесткового коллиматора, позволяющего сформировать фигурное поле соответственно конфигурации опухоли, и методик модулированного по интенсивности пучка облучения с визуализацией и коррекцией объема воздействия. Кроме того, современные технологии позволяют осуществлять облучение, синхронизированное с актом дыхания, что уменьшает объем воздействия на нормальные ткани. Технология Rapid Arc обеспечивает стабильное положение опухолевого очага, удобство для пациента и радиобиологическое обоснование для использования высоких доз. Основные режимы, используемые при стереотаксическом облучении, это подведение суммарной дозы 60Гр за 3; 5 или 8 фракций, т.е. соответственно разовых доз – 20; 12 и 7.5 Гр. Выбор режима облучения определяется с учетом локализации и размеров опухоли. При периферическом расположении опухоли и небольших размерах возможно использование режима крупными фракциями, при центральной локализации – оптимальный режим – 8 фракций по 7.5 Гр. Максимальные размеры очага не должны превышать 40 мм. Продолжительность лечения около 6 минут, при этом целесообразен контроль положения опухолевого очага с использованием приспособления для рентгеновской компьютерной томографии, смонтированной в ускоритель (Cone Beam CT), до, в процессе и после сеанса облучения [4].

Анализ данных о 457 больных раком легкого (T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> – 287, T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> – 170), получавших СТЛТ в силу наличия противопоказаний к операции (85%) или отказа больных (15%), показал, что годовая общая выживаемость составила 83%, медиана наблюдения – 36 мес. Основные режимы облучения – использование 5 фракций (43%), 8 фракций – (48%), 3 фракции разовой очаговой дозой 20 Гр были применены у ограниченного (18.6%) числа больных [4]. Местные рецидивы развились у 15 больных (3.3%) в сроки 15 мес. Метастазы в лимфатические узлы средостения отмечены у 6.8%. Haasbeek L. (2010) приводит результаты лечения 193 больных старше 75 лет с установленным диагнозом рак легкого I стадии, которым проведена СТЛТ. Получены удовлетворительные результаты: 3-летняя ОВ составила 45.1% (табл. 2).

Таблица 2

Результаты СТЛТ у больных старше 75 лет

Показатели эффективности (%)	Периоды наблюдения		
	1 год	2 года	3 года
Общая выживаемость	85.7	54	45.1
Безрецидивная выживаемость	89.2	77.4	72.6
Рецидив опухоли	2.4	5.7	10.7
Регионарные метастазы	4.1	8.4	8.4
Отдаленные метастазы	6.6	16.0	20.7

Больные хорошо переносили данную методику лечения. В период облучения острая токсичность отмечена у 40% пациентов. Слабость как основной симптом наблюдался в 33% случаев, усиление кашля – 6%, диспноэ – 5%, гематологическая токсичность практически отсутствовала. При отдаленных сроках наблюдения пневмониты как проявление поздней токсичности наблюдались у 2.1% больных, в 1 случае (1.6%) – перелом ребра, у 2.6% пациентов сохранялась хроническая боль в грудной стенке.

Аналогичные результаты приводит Timmermann R. [5], оценивая качество жизни после СТЛТ как удовлетворительное в течение 24 мес. наблюдения, смертность после лечения отмечена у 6 больных (8.5%). У 20% больных отмечена непосредственная острая токсичность III степени, в основном это были пациенты с центральной локализацией опухоли и/или значительных размеров. Среди возможных поздних реакции наблюдались также плеврит (1%), ателектаз (менее 1%), боли в грудной клетке (3%).

Улучшение результатов лечения и сравнительно невысокий процент лучевых реакций связаны с методическими особенностями стереотаксического облучения. Сравнительный анализ конвенциональной методики облучения и СТЛТ, проведенный Grutters, показал улучшение анализируемых показателей выживаемости. В табл. 3 представлены результаты мета-анализа.

Сравнительный анализ конвенционального и стереотаксического облучения больных раком легкого

Результаты лечения (выживаемость %)	Конвенциональная ЛТ	Стереотаксическая ЛТ
2-х летняя	53	70
5-ти летняя	19	42
5-ти летняя раковоспецифическая	43	63

Таким образом, развитие современных методик лучевой терапии позволяет рекомендовать стереотаксическую лучевую терапию с целенаправленным увеличением разовых очаговых доз на опухоль как основной метод лечения у пожилых больных немелкоклеточным раком легкого I стадии с наличием противопоказаний к операции. У неоперабельных больных СТЛТ может стать новым стандартом лечения. Активная позиция с рекомендацией противоопухолевой лучевой терапии пациентам старше 75 лет оправдана, поскольку методика обеспечивает удовлетворительные результаты, местный контроль сопоставим с послеоперационным, хорошо переносится и сопровождается невысоким процентом осложнений.

#### Список литературы:

1. *Бойко А.В., Черниченко А.В., Мещерякова И.А., Соколов Д.В.* Лучевая терапия немелкоклеточного рака легкого // Практическая онкология №3, 2000, 24-28.
2. *Виноградов В.М.* Перспективные методики лучевой терапии// Практическая онкология, т8, №4, 2007, 194-204.
3. *Ginsberg R.J, Rubinstein LV.* Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1No non-small cell lung cancer.// Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg 60 (3), 615-22, 1995.
4. *Slotman B.* Stereotaxitic RT: The new standard Lung cancer treatment//in 2th Eur. Lung Cancer Conference, Geneva, 28.04-1.05.2010.
5. *Timmermann R. J. et all.*// J.of Clinical Oncology, v. 24, N20, 2006

# **ВОПРОСЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И СКРИНИНГА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ**

## **ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО РАКА**

*А.Э. Протасова<sup>1</sup>, Р.В. Орлова<sup>1; 2</sup>, Г.А. Раскин<sup>2; 3</sup>*

<sup>1</sup>Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург,

<sup>2</sup>Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург,

<sup>3</sup>Клиническая больница №122, Санкт-Петербург

Федеральная целевая программа Российской Федерации предупреждения и борьбы с онкологическими заболеваниями до 2020 года предусматривает снижение смертности от злокачественных новообразований (на 4% до 2012 г., на 15% до 2020 г.) за счет совершенствования методов профилактики, ранней диагностики, обеспечения качества лечения и реабилитации онкологических больных.

Воплощение в жизнь программы «Европа против рака», в странах Евросоюза уже позволила снизить смертность от рака за последние 10 лет на 15%. Например, в странах, где налажен цитологический скрининг рака шейки матки, встречаемость инвазивных форм снизилась на 90%, а смертность – на 60%.

К наиболее часто встречающимся гинекологическим опухолям относятся рак яичников, рак эндометрия и рак шейки матки. Доля их в общей структуре онкологической заболеваемости составляет в США – 13%, в России – 18%, в Санкт-Петербурге – 15%.

Для основных онкогинекологических опухолей сохраняется высокий уровень заболеваемости с тенденцией к росту (рак эндометрия), неудовлетворительные цифры запущенных первичных случаев заболевания (рак шейки матки и яичников), не снижающиеся показатели смертности, что и обуславливает необходимость внедрения новых методов их ранней диагностики.

*Понятие «скрининг»* (англ. Screening, от screen – просеивать, сортировать, отбирать) подразумевает использование различных тестов или методов исследования с целью выявления бессимптомного процесса. Конечная цель онкологического скрининга – снижение смертности больных, а немедленная цель сводится к обнаружению рака до его клинического проявления.

В профилактике онкогинекологических заболеваний принята концепция трех-этапной системы выявления гинекологического рака.

1. Прескрининг (анкетирование с целью выявления факторов риска).

2. Первичный скрининг (например – цитологическое исследование эпителия наружной части шейки матки и цервикального канала).
3. Углубленная диагностика при подозрении на онкопатологию (морфологическая верификация патологического очага).

В настоящее время необходимо акцентировать внимание не только на выявлении начальных форм онкогинекологических заболеваний, но и на формировании групп риска женщин, имеющих наибольшую вероятность заболевания и подлежащих углубленным диагностическим исследованиям или мониторингу с целью отбора лиц, действительно являющихся носителями данной патологии.

Так к предопухолевым процессам относятся интраэпителиальные неоплазии вульвы и шейки матки с риском малигнизации до 90% и 30-50% соответственно. При диагностировании атипичской гиперплазии эндометрия риск злокачественной трансформации достигает 50-100%.

**Рак эндометрия** занимает первое место в структуре онкогинекологической заболеваемости женщин в странах Европы, Северной Америки и в нашей стране. Эта злокачественная опухоль характеризуется гетерогенной природой, что проявляется как на уровне факторов риска, так и патогенеза. Эндокринные элементы составляют, хотя и важную, но лишь часть общей картины и взаимодействуют с комплексом молекулярно-генетических и иных факторов.

К наиболее частым факторам риска развития злокачественных опухолей эндометрия относятся: ожирение, синдром склерокистозных яичников, эстрогенсекретирующие опухоли яичников, облучение органов малого таза, рак молочной железы, толстой кишки или яичников, синдром Линча II (наследственный неполипозный КРР) и прием тамоксифена.

**Для раннего выявления рака эндометрия** у женщин репродуктивного возраста необходимо сочетание трансвагинального УЗИ и обследование эндометрия методом жидкостной цитологии. Чувствительность только трансвагинального УЗИ у этой категории женщин не превышает 25% из-за возможности развития злокачественного процесса без признаков гиперплазии эндометрия. Дифференциальная диагностика ранних атипичских изменений с доброкачественной патологией эндометрия, таких как беспорядочная пролиферация, железистая гиперплазия и др., проводится методом иммуноцитохимического исследования экспрессии белка PTEN, маркера Ki-67, эстрогеновых и прогестинных рецепторов. В постменопаузальном периоде оправдан скрининг рака эндометрия только методом УЗИ, чувствительность которого превышает 90%, так как наличие рака чаще ассоциируется с признаками гиперплазии эндометрия.

В целях диагностики злокачественных новообразований эндометрия чувствительность цитологическое исследование достигает 98%. Последующее углубленное обследование в любой возрастной группе включает гистероскопию с прицельной биопсией или, при невозможности ее выполнения, – рутинное раздельное диагностическое выскабливание.

**Рак шейки матки** – злокачественная опухоль, этиологическим фактором которой являются вирусы папилломы человека (ВПЧ) серотипов № 16; 18; 33; 35 и др. Белок E7 вируса папилломы человека онкогенных серотипов при своем взаимодействии с продуктом гена ретинобластомы приводит к активации пролиферации. Кроме того, данное событие приводит к увеличению экспрессии гена *p16(INK4α)*, что является биомаркером инициации канцерогенеза в эпителии шейки матки.

Наиболее эффективным методом снижения смертности от инвазивного рака шейки матки является проведение популяционного цитологического скрининга в возрасте от 25 до 65 лет – сначала 2 года подряд, а при отрицательных результатах далее каждые 3 года с максимальным охватом женского населения.

В рандомизированном мультицентровом исследовании Ronco M. с соавт. было показано, что мазки, полученные и исследованные традиционным способом, в 10 раз чаще оказываются неинформативными в сравнении с мазками, обработанными методом жидкостной цитологии (10% и 1% соответственно).

В 2002 году жидкостная цитология была рекомендована для использования в скрининге рака шейки матки ASCO и Американским обществом кольпоскопии и цервикальной патологии (2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Cytological Abnormalities).

Для проведения адекватной жидкостной цитологии важен методически правильный забор материала. Для этого применяется стандартизованная методика, которая заключается в заборе материала двумя щеточками цервикс-браш и цито-браш (в то время как процедура забора материала для традиционной цитологии произвольная). Считается, что использование приспособленных инструментов и средств забора материала недопустимо, так как это приводит к снижению эффективности скрининга, вплоть до нулевых результатов. Внедрение метода жидкостной цитологии повышает информативность цитологического исследования до 10 раз и позволяет провести иммуноцитохимическое исследование экспрессии белка *p16ink4α*, являющегося биологическим маркером инициации канцерогенеза в эпителии.

В настоящее время пересматривается необходимость скринингового обследования женщин методом ПЦР на инфицированность HPV. Определение вируса HPV различной степени онкогенности возможно только методом Hybrid Capture II.

Метод ПЦР для оценки HPV-статуса запрещен в Европейском союзе и США, ввиду большого количества ложно-положительных и отрицательных результатов.

Таким образом, жидкостную цитологию в сочетании с иммуноцитохимическим исследованием p16ink4a необходимо широко внедрять в практику, так как они являются более эффективными в скрининге патологии шейки матки в сравнении с традиционной цитологией и ПЦР-анализом ВПЧ высокого онкогенного риска.

Возможности раннего выявления **злокачественных опухолей яичников** ограничены в связи со скрытым течением заболевания, крайней агрессивностью опухоли, коротким периодом удвоения опухоли и универсальным характером метастазирования.

УЗИ не позволяет достоверно дифференцировать характер патологических образований яичников, а чувствительность и специфичность СА 125 низка. Скрининг женщин, у которых нет симптомов новообразований яичника, не рекомендуется.

При сочетании наличия объемного новообразования яичников и повышение уровня СА125 – показана диагностическая лапароскопия с морфологической верификацией диагноза (чувствительность 100%).

Внедрение нового маркера HE-4 возможно повысит эффективность раннего выявления злокачественных опухолей яичника. В норме белок экспрессируется эпителием респираторного тракта и репродуктивной системы. В результате злокачественной трансформации значительно повышается экспрессия HE-4 при серозных опухолях до 93%, в 100% случаев эндометриоидных злокачественных опухолях, у половины пациентов, страдающих светлоклеточными новообразованиями, при раке эндометрия. В случаях муцинозных злокачественных опухолях в 0%.

При СА 125<sup>+</sup> раке яичников HE-4 повышен в 50% случаев.

Женщинам с отягощенным наследственным анамнезом необходимо генетическое обследование мутации *BRCA I*, *BRCA II*, *CHEK2*, *NBS1*, *CD20*, *p53*, *BAT26*, *K-Ras*.

Таким образом, при более активном поиске и, что самое главное, внедрении современных высокочувствительных методов ранней диагностики, возможно, удастся снизить уровень смертности от основных онкогинекологических опухолей.

## ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

*М.В. Казанцева*

ГУЗ «Клинический онкологический диспансер №1», Краснодар

Обеспокоенность и повышенное внимание к онкологическим проблемам – одна из характерных черт здравоохранения всех развитых стран. Это обусловлено, прежде всего, устойчивой тенденцией роста онкологической заболеваемости, которая достигла довольно высоких показателей и в обозримом будущем будет нарастать.

Онкологическая патология занимает первые места и в причинах смерти во многих странах мира. Причина столь высокой смертности от злокачественных новообразований кроется в том, что лишь 30% из числа больных этого профиля, госпитализируемых для стационарного лечения, находятся в ранних стадиях заболевания, когда возможно провести радикальное лечение.

А при таких часто встречающихся локализациях рака, как опухоли желудка и легкого, госпитализация в первой стадии заболевания не достигает и 10%. В то же время современный уровень знаний и медицинской техники позволяет диагностировать важнейшие формы злокачественных новообразований на ранних стадиях их развития, а также устранить предшествующие им предраковые заболевания. В силу этого в развитых странах наблюдается тенденция к снижению смертности от злокачественных опухолей как за счет профилактики (в первую очередь борьба с курением), так и за счет улучшения ранней диагностики и лечения.

В 2009 г. показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями в Краснодарском крае составил 414,9 на 100 000 населения, что выше среднероссийского показателя на 16,6% (355,7 на 100 000 населения). Показатель смертности равен 212,1 на 100 000 населения, что выше среднероссийского на 5% (201,9 на 100 000 населения). Однако годовичная летальность среди онкобольных края меньше среднего показателя по стране на 20%.

Показатель запущенности злокачественных новообразований среди населения Кубани составляет 21,0%, что ниже среднероссийского показателя (22,8%). Процент выявления онкобольных в I-II стадиях опухолевого процесса в крае выше (53,3%), чем в среднем по стране (46,0%). Учитывая сложившуюся ситуацию с высоким уровнем смертности от онкозаболеваний, администрация Краснодарского края в лице губернатора, Александра Николаевича Ткачева, уделяет огромное внимание развитию онкологической службы Кубани.



Для улучшения ранней диагностики злокачественных новообразований среди населения Кубани, пропаганды здорового образа жизни, профилактики многих заболеваний разработаны и внедрены новые организационно-методические подходы к решению данной проблемы – мероприятия «Дни здоровья» в Краснодарском крае, которые проводятся в рамках губернаторской стратегии «Будьте здоровы».

Проект «Дни здоровья на Кубани» в текущем году стал победителем Всероссийского конкурса «Здоровая Россия», который проводил Минздравсоцразвития РФ. Из 314 наиболее интересных, эффективных, креативных и уникальных проектов проект «Дни здоровья на Кубани» по решению Экспертного совета конкурса был признан лучшим среди финалистов в номинации «Лучший региональный проект». Церемония награждения победителей состоялась 16 сентября этого года в рамках проведения Всероссийского форума "Здоровье нации – основа процветания России" в Москве. Министр здравоохранения и социального развития Российской Федерации Татьяна Алексеевна Голикова поздравила с победой вице-губернатора Краснодарского края Галину Дмитриевну Золину.

По заключению одного из экспертов конкурса Ю.Грязновой, ведущего советника Департамента прогноза и развития здравоохранения и социально-трудовой сферы Минздравсоцразвития России, проект «Дни здоровья на Кубани» «восхищает своей системностью, методичностью и регулярностью». По мнению эксперта А.Скворцовой, исполнительного директора Центра развития некоммерческих организаций, заслуживает того, чтобы «устроить массовую презентацию во всех регионах».

Дни здоровья включают культурно-массовые мероприятия, обучающие семинары для населения по здоровому образу жизни, проведение медицинских профилактических осмотров с привлечением врачей краевых лечебных учреждений с использованием портативной и передвижной диагностической аппаратуры.

Целью проведения данных акций является снижение уровня распространенности поведенческих факторов риска неинфекционных заболеваний (курение, потребление алкоголя и злоупотребление наркотиками, нерациональное питание и ожирение, повышенное артериальное давление, низкая физическая активность и др.) и общей заболеваемости населения, в конечном итоге – увеличение средней продолжительности жизни населения Кубани.

Задачи, реализуемые в данной акции:

1. Повышение общественного осознания факторов риска здоровья и необходимости усилий каждого человека по сохранению и укреплению собственного здоровья.

2. Гигиеническое образование и воспитание населения по вопросам профилактики заболеваний и сохранения здоровья в новой, доступной и интересной для населения форме – «образование путем развлечения».
3. Увеличение количества, улучшение качества и повышение доступности для населения информации по вопросам сохранения здоровья, создание и продвижение «брендовой» презентационно-раздаточной продукции в рамках губернаторской стратегии «Будьте здоровы!».
4. Привлечение молодежи к ведению здорового образа жизни.
5. Повышение мотивации населения к ведению здорового образа жизни и ответственности за собственное здоровье.
6. Пропаганда отказа от вредных привычек и саморазрушающего поведения.
7. Раннее выявление социально значимых заболеваний.
8. Повышение доступности, «приближение» специализированной медицинской помощи к населению отдаленных от краевого центра населенных пунктов.

«День здоровья» – комплексное массовое профилактическое мероприятие, проводимое муниципальными учреждениями здравоохранения в каждой территории края каждую субботу, направленное на повышение мотивации населения к ведению здорового образа жизни и максимально раннее (на доклинической стадии) выявление симптомов социально-значимых заболеваний.

Место проведения – центральная площадь каждого муниципального образования, Дом культуры, центральный парк, стадион. Программа праздников «День здоровья» включает организацию демонстрационно-консультативных медицинских мероприятий, концертов и театрализованных представлений, тематических викторин и разноплановых спортивных соревнований. Проводится крупномасштабное информирование населения с активным привлечением местных средств массовой информации. Для широкого оповещения населения о тематике и актуальности ближайших Дней здоровья привлекаются все возможные виды информационного воздействия, включая газеты, радио, местное и краевое телевидение, новейшие IP-технологии. К каждому Дню здоровья в краевые газеты рассылаются пресс-релизы и публикуются тематические подборки статей, изготавливаются и распространяются плакаты, листовки, брошюры, буклеты, выходят рекламные анонсы, интервью ведущих краевых специалистов, тематические передачи на краевом и местном ТВ. Таким образом, достигается максимальный охват населения информированием как о проведении праздника, так и информацией о влиянии вредных привычек и факторов риска на здоровье каждого, рекомендации по сохранению и укреплению здоровья.

Программа каждого праздника посвящена какому-либо из актуальных направлений здорового образа жизни или профилактике какого-либо социально значимого заболевания. Тематика Дней здоровья утверждается с учетом существующих всемирных и международных дней, утвержденных ВОЗ, Генеральной Ассамблеей ООН, всероссийских памятных дней, акций, рекомендованных министерством здравоохранения и социального развития РФ, краевых акций и актуальных вопросов сохранения здоровья населения. Перечень тем проведенных дней здоровья широк и касается таких направлений, как пропаганда здорового образа жизни среди молодежи, профилактика самых распространенных, социально значимых инфекционных и неинфекционных заболеваний, вредных привычек (курение, алкоголизм, наркомания); пропаганда физической культуры и рационального питания; разъяснение вреда отказа от профилактических прививок и вреда самолечения; поддержка семейных ценностей и др.

Так, например, для популяризации лечебно-профилактических свойств меда проведен «Фестиваль меда». С целью естественной витаминизации широких слоев населения состоялся праздник «Карнавал витаминов». Для борьбы с ожирением, формированием культуры правильного питания и, как следствие, профилактики заболеваний сердца один из праздников посвящен «Дню здорового сердца». С целью профилактики заболеваний органов дыхания и борьбы с курением проведен День здоровья «Сломай сигарету – пока сигарета не сломала тебя!». Для раннего выявления онкозаболеваний и борьбы против рака состоялся День здоровья под девизом «Регулярно наблюдайся – от рака защищайся!». С целью профилактики онкозаболеваний кожи проведены тематические праздники «Будь готов к курортному сезону!» и «Загар сегодня – расплата завтра!». К празднованию Дня Победы состоялась праздничная акция «Не сдавайтесь в плен годам!». Для профилактики сезонных инфекционных заболеваний проведен День здоровья под девизом «Дело твоих рук». И многие другие. За 2 года в крае проведено около 100 Дней здоровья, из них более чем в половине участвовали врачи-онкологи. В ходе праздников организуются «Дни открытых дверей» в поликлиниках, разворачиваются «Палатки здоровья» на центральных площадях и «Посты здоровья» в Домах культуры для предоставления ряда медицинских услуг:

- определение показателей артериального давления с помощью автоматического монитора артериального давления,
- подсчет ИМТ с помощью измерения роста-весовых показателей,
- проведение ЭКГ и ультразвуковой диагностики,
- флюорографии с помощью передвижных флюорографов,
- определение психического статуса,
- демонстрация гигиенических средств ухода за полостью рта и др.

В ходе праздников осуществляются консультации различных специалистов: терапевта, педиатра, инфекциониста, аллерголога, гинеколога, онколога, диетолога, нарколога, дерматовенеролога, стоматолога, офтальмолога, психотерапевта и других по усмотрению, в соответствии с тематикой мероприятия «День здоровья».

В обучающей (информационной) части – распространение разнообразных средств наглядной агитации (буклеты, листовки, тематические визитки, календари, магниты, кепки и т.д.), тематические викторины, лекции, показы специально снятых по теме видеофильмов, видеороликов, презентаций и т.д. При этом обязательно учитывается целевая аудитория – информация по-разному подается для подростков и молодежи, женщин репродуктивного возраста, пожилой аудитории, мужчин трудоспособного возраста и т.д.

К работе «Постов здоровья» привлекаются специалисты, профессиональные советы которых способствуют формированию здорового образа жизни: психологи, психотерапевты, врачи спортивной медицины и лечебной физкультуры и других. Работают посты обучения участников праздников приемам доврачебной неотложной помощи. Еженедельно проводится театрализованная программа на тему "Дня здоровья": выступление творческих коллективов, художественные конкурсы, тематические викторины.

Таким образом, в ходе праздников реализуются два направления деятельности медицинской профилактики:

Первое – влияние на сознание граждан путем активного информационного насыщения знаниями о собственном здоровье, влиянии факторов риска, в том числе и распространенных вредных привычек, на здоровье. Продвижение и широкое оповещение жителей края о различных мероприятиях и программах направленных на сохранение здоровья, например, «Здоровая Россия – здоровая Кубань», мероприятия по снижению числа аборт, мероприятия по борьбе с наркотиками и т.д.

Второе – желающим предоставляется возможность пройти различные медицинские обследования бесплатно в неформальной праздничной обстановке. Все желающие могут получить консультации ведущих краевых специалистов без необходимости приезда в Краснодар, без очередей и длительного ожидания. Место проведения массовых мероприятий оформляются красочными плакатами, столами с различными цветочными и фруктовыми декорациями. Тиражируются тематические информационные буклеты. Изготавливаются сувениры (кепки, майки, ручки, брелки, блокноты, пакеты) с символикой "Губернаторская стратегия "Будьте здоровы!». Для населения городов и районов края эти мероприятия становятся настоящим праздником. Всегда зрелищные, насыщенные «Дни здоровья» привлекают жителей от мала до велика. Каждый День здоровья насыщен программой, которая никого не оставляет равнодушными.

Идея праздников здоровья получила активную поддержку и заинтересованный отклик со стороны населения. Человек априори не хочет считать себя больным и думать о вероятности недуга до того, как у него что-нибудь не заболит. Для многих атмосфера поликлиник, напоминающая о чьей-то боли, невыносима. На таких праздниках, где само слово «праздник» психологически помогает человеку задуматься и пройти обследование в позитивной обстановке, – выявляются самые разные заболевания – от гипертонии до онкопатологии.

Главной целью онкологического компонента проводимых Дней здоровья является повышение осведомленности жителей районов и городов Кубани о раке как одном из самых тяжелых заболеваний современности, а также привлечение внимания общественности к его предотвращению и раннему выявлению. В центре внимания данного компонента Дней здоровья – предотвращение онкологических заболеваний и повышение качества жизни пациентов с этой патологией.

Онкологические диспансеры в масштабах Краснодарского края активно занимаются массовыми профилактическими мероприятиями с целью ранней диагностики онкологических заболеваний и пропаганды здорового образа жизни. Осуществляемые организационные мероприятия вносят существенный вклад в профилактическую сторону проблемы рака, выявляя предраковые заболевания и злокачественные опухоли на ранних стадиях, что дает возможность более эффективно бороться с онкологическими заболеваниями.

С июля 2009 г. в Днях здоровья участвуют бригады врачей-онкологов краевого онкодиспансера, состоящие из онкодерматолога, маммолога и онкогинеколога. Помимо консультативной и диагностической помощи, врачи-онкологи обеспечивают население красочными информационными буклетами по профилактике злокачественных новообразований различных локализаций.

С июля 2009 г. по настоящее время состоялись выезды во все муниципальные образования края. В каждом районе осмотрено от 250 до 680 человек, выявляемость предраковых заболеваний и подозрительных на злокачественные новообразования составила от 9 до 40% среди всех обследованных. Всего осмотрено около 17 тысяч человек (16938), из них 2356 были направлены в онкологический диспансер.

У 2321 человека (13,7% осмотренных) выявлены различные предраковые заболевания. Эту выявленную патологию нужно обязательно лечить, чтобы она не трансформировалась в злокачественные опухоли. При подозрении на опухоль или предопухолевое заболевание наши специалисты выдают направление в краевой онкодиспансер. На сегодняшний день успешно пролечены большинство пациентов, которые узнали о своем заболевании именно на «Дне здоровья».

Злокачественные новообразования верифицированы в 93,3% случаев (896) от всех подозрительных на рак образований (960). К счастью, у большинства онкологическая патология установлена своевременно – на ранней стадии, когда специальные методы позволяют полностью излечить пациента. Пациенты в I-II стадиях опухолевого процесса составили 87,8% (787) от всех выявленных онкобольных.

В целом эффективность проведения осмотров квалифицированными краевыми специалистами оказалась крайне высокой – 19% – каждый 5 осмотренный имел то или иное заболевание, требующие специального лечения (предраковые заболевания – в 13,7% и злокачественные новообразования – в 5,3% наблюдений соответственно), что еще раз подтверждает колоссальную востребованность подобных мероприятий. Была отслежена судьба больных, у которых обнаружены злокачественные опухоли – специальное лечение по радикальной программе проведено в 96,7% случаях (847) от всех нуждающихся в нем (876).

Основным достоинством данного скрининга, проводимого в рамках Дней здоровья, является комплексность подхода к ранней диагностике заболеваний и приближение к населению, особенно отдаленных районов. Для совершенствования выездной профилактической работы и участия в Днях здоровья Краевой онкодиспансер в сентябре этого года приобрел передвижной маммографический кабинет.

Уникальный цифровой мобильный маммограф на базе шасси КАМАЗ-53215 помогает реализовать в Краснодарском крае скрининговую программу рака молочной железы. Передвижная маммографическая установка позволяет проводить обследование женщин в самых отдаленных поселках нашего региона.

С мобильной установкой работает бригада высококлассных специалистов Краевого онкодиспансера – врач-рентгенолог, рентгенолог-лаборант, врач-маммолог и врач ультразвуковой диагностики. Основной целью данного профилактическо-диагностического проекта является снижение смертности от рака молочной железы и улучшение качества жизни женщин, перенесших это заболевание. Цель данной скрининговой программы – выявить патологию молочной железы на ранней стадии, обучить женщин методам самообследования и повысить онконастороженность.

Так как женщинам моложе 30 лет маммография не рекомендуется из-за редких случаев рака и малой информативности метода в указанной возрастной группе, а предпочтительнее УЗИ, в состав выездной бригады включен врач ультразвуковой диагностики, который проводит обследование на портативном аппарате УЗИ в маммографическом кабинете. Такой расширенной бригадой специалистов мы выезжали 5 раз в отдаленные территории края для участия в Днях здоровья.

Всего было выполнено 249 маммографических исследований и 236 – ультразвуковым методом диагностики. Из 485 обследованных женщин 9,7% пациенток (47) стали пациентками нашего краевого маммологического центра: у 4 из них был выявлен РМЖ I-II стадиями, у остальных – предраковые процессы, требующие хирургического вмешательства.

Таким образом, приближенность медицинских услуг к широким массам населения, театрализованная подача оздоровительно-профилактической информации, убедительная демонстрация эффективности здорового образа жизни в обеспечении качества жизни, продуманная система поощрения активности участников праздников в стремлении продемонстрировать гигиенические знания и умения вызвали заинтересованность со стороны населения края и принесли достаточно заметные результаты.

Наш опыт «Дней здоровья» показал на практике, что в вопросах профилактики и раннего выявления социально значимых неинфекционных заболеваний, пропаганды здорового образа жизни в современных условиях необходим творческий подход. Это убедительный способ мотивации человека к сохранению, укреплению и развитию своего здоровья, реализация индивидуального подхода к профилактике здоровья населения.

Благодаря проводимым культурно-массовым мероприятиям с привлечением медицинского компонента удалось повысить заинтересованность населения в состоянии своего здоровья. Итогом внедрения профилактической противораковой программы на Кубани явилось улучшение доступности раннего обследования населения на предмет выявления онкологической патологии: увеличение числа вновь выявленных больных со злокачественными новообразованиями в ранних стадиях, активизации проведения профилактических осмотров и санитарно-просветительной работы. Важным следствием этих организационных преобразований стало своевременное направление на дообследование и лечение, увеличение числа своевременно пролеченных больных.

Таким образом, одной из основных задач в дальнейшем развитии онкологической службы Кубани является улучшение состояния здоровья населения путем внедрения инновационных методов профилактики и ранней диагностики онкозаболеваний в практику здравоохранения. Дополнительно к Дням здоровья специалисты онкологической службы края ежеквартально проводят Дни открытых дверей, во время которых все желающие могут прийти и получить полноценную консультацию с необходимым инструментальным обследованием по определенной локализации заболеваний – молочной железе, коже, щитовидной железе и др. Летом этого года по инициативе Департамента здравоохранения, краевого онкологического диспансера и некоммерческого партнерства «Равное право на жизнь» в рамках губернаторской стратегии «Будьте здоровы!» проведена широкомасштабная профилактическая акция «Знать, чтобы жить!».

Цель проведения акции – сохранить здоровье населения жителей нашего края, диагностировав предраковые заболевания и злокачественные новообразования толстой кишки в ранних стадиях для успешной борьбы с ними, а также информировав население о возможных путях профилактики.

На Кубани ежегодно раком толстой кишки заболевает около 2500 человек. В структуре онкологических заболеваний в Краснодарском крае доля КРР составляет 11,3%; занимает второе место, уступая только раку кожи. Каждый год от колоректального рака умирает около 1500 жителей края. Если рак толстого кишечника диагностировать на ранних стадиях, то 75% пролеченных больных – жителей Кубани – живут более 10 лет.

В рамках социальной программы все желающие жители края в течение месяца смогли пройти бесплатное обследование на колоректальный рак и получить консультацию врача-онкопроктолога. В местах скопления людей – в магазинах, аптеках и др. – раздавались информационные буклеты об актуальности скрининга на выявление предопухолевых и опухолевых заболеваний толстой кишки, о профилактике заболеваний, о необходимости пройти обследование. Желающие записывались на осмотр по телефону предварительной записи на удобное для них время, приносили с собой материал для исследования на скрытую кровь и осматривались врачом-онкопроктологом с применением эндоскопического исследования.

Итоги проведенного мероприятия – 1000 человек осмотрены, у 11 больных выявлены злокачественные новообразования, у 25 человек – предраковые заболевания прямой и ободочной кишки. Эффективность проведенных мероприятий составила 3,6% (очень высокий показатель!).

Таким образом, в настоящий момент одним из путей достижения снижения смертности от онкозаболеваний в Краснодарском крае является раннее выявление злокачественных новообразований. Это является главной целью онкологического компонента проводимой Губернаторской стратегии «Будьте здоровы!». Мы уже получили позитивные результаты, увеличив показатель ранней выявляемости онкозаболеваний среди населения Кубани на 5,8%.

Поэтому основной задачей краевой онкологической службы в ближайшее время будет активное проведение профилактических мероприятий во всех районах края с целью ранней диагностики онкологических заболеваний и снижения первичной запущенности.



## ЗНАЧЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ОТКАЗЕ ОТ КУРЕНИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

*В.Ф. Левшин*

РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

Профилактика злокачественных новообразований путем помощи в отказе от табакокурения (ТК) основывается на следующих научно обоснованных положениях:

- табак – самый распространенный из доказанных канцерогенов для человека;
- ТК – ведущая из доказанных причин смерти от раковых заболеваний.

В целом ряде специальных исследований убедительно подтверждена способность компонентов табачного дыма образовывать с ДНК мутагенные аддукты, которые могут приводить к мутациям или другим повреждениям клеточных генов и развитию в дальнейшем рака. Табачный канцерогенез достаточно хорошо изучен. МАИР уже много лет назад на основании анализа и обобщения многочисленных экспериментальных и эпидемиологических данных пришло к заключению, что ТК является канцерогенным для человека. Следует также учитывать, что табачный дым и его соединения могут выполнять роль коканцерогена или модифицировать по принципу синергизма действие других известных канцерогенов: радона, асбеста, мышьяка, ионизирующего излучения и других.

Главные патогенетические особенности табачной интоксикации и табачного канцерогенеза:

- универсальность;
- многолетняя отсроченность клинических проявлений и последствий;
- обратимость табачной интоксикации и ее последствий в случае прекращения ТК.

Универсальность ТИ обусловлена тем, что табачный дым – коктейль, который содержит более сотни токсичных, мутагенных и канцерогенных соединений с различной тропностью к разным органам и тканям и с широким спектром последствий. В частности, в составе табачного дыма установлено наличие около 50 канцерогенных соединений. На сегодня установлена прямая причинная связь ТК более чем с 40 заболеваниями и расстройствами у человека, включая 12 форм злокачественных новообразований.

В табл. 1 представлены усредненные результаты многочисленных аналитических эпидемиологических исследований по изучению связи ТК с риском развития различных форм злокачественных новообразований; перечислены те формы рака, в отношении которых причинная связь с ТК является доказанной: **раки легкого, полости рта, гортани, глотки, пищевода, поджелудочной железы, желудка, печени, шейки матки, мочевого пузыря, почек и острая миелоидная лейкемия.**

Важно отметить, что в отношении большинства этих форм рака установлена доза-эффектная зависимость риска их развития от ТК, то есть риск развития этих форм рака закономерно увеличивается с увеличением продолжительности и силы экспозиции к табачному дыму или продолжительности и интенсивности ТК. Установление доза-эффектной зависимости наиболее убедительно свидетельствует о прямой этиологической связи ТК с развитием соответствующих форм злокачественных новообразований.

Важно отметить, что за последние годы в целом ряде исследований было показано: и пассивное курение, и экспозиция к табачному дыму из окружающей среды могут также существенно увеличивать риск развития определенных форм злокачественных новообразований у некурящих лиц.

При пассивном курении степень и частота экспозиции к табачному дыму могут существенно различаться. Тем не менее, отдельные авторы считают, что любая более-менее значимая экспозиция к табачному дыму может в большей или меньшей степени увеличивать риск развития, в частности, опухолей верхних отделов респираторно-пищеварительного тракта.

Специальные исследования и расчеты показывают, что в Китае ежегодно около 11 500 некурящих женщин умирают от рака легкого в связи с пассивным курением, в США – более 3000. Была установлена также возможность повышения риска развития некоторых форм рака у детей курящих родителей, а также у потомства матерей, куривших во время беременности.

Таким образом, канцерогенное воздействие ТК в популяции существенно расширяется. Специальные расчеты показывают, что в развитых странах табак ответственен приблизительно за 30% всех случаев смерти от злокачественных новообразований, при этом такие факторы, как потребление алкоголя и низкое потребление овощей и фруктов обуславливают каждый по 5% смертей от злокачественных новообразований. В России 43% всех случаев смерти мужчин в возрасте 35-69 лет от злокачественных опухолей и 89% всех случаев смерти от рака легкого связано с ТК.

Как видно из табл. 1, степень связи ТК с разными формами рака различна (показатели относительного риска). Соответственно и разные доли от всех случаев заболеваний определенной формой рака связаны с ТК (показатели атрибутивного риска).

Можно выделить формы рака, имеющие:

- сильную связь с ТК (рак легкого, гортани, мочевого пузыря);
- среднюю связь (рак пищевода, носоглотки, шейки матки);
- относительно слабую, но достоверную связь (рак печени, желудка, миелоидный лейкоз).

## Курение и риск развитие различных форм рака

Форма рака	ОР (%)	АР (%)
Рак легкого	10-30	80-90 (мужчины); 30-80 (женщины)
Рак мочевого пузыря	3-5	50 (мужчины); 30 (женщины)
Рак поджелудочной железы	2-3	20-40 (мужчины); 10-20 (женщины)
Рак полости рта (курение табака)	3-5	50 (оба пола)
Рак полости рта (жевание табака)	3-12	
Рак носоглотки	3-4	–
Рак гортани	3-8	–
Рак пищевода	3-7	–
Рак желудка	1,5-2	11-28 (мужчины); 4-14 (женщины)
Рак шейки матки	3-4	–
Рак почки	2-3	–
Рак печени	1,5-2,5	–
Острый миелоидный лейкоз	1,5	–

В отношении нескольких форм злокачественных новообразований данные о связи их с ТК противоречивы, в отдельных эпидемиологических исследованиях эта связь показана, в других не подтверждается (колоректальный рак, рак молочной железы, меланома). В отношении большинства других форм злокачественных новообразований связь их развития с экспозицией к табаку не установлена. Есть также опухоли, риск развития которых по данным отдельных исследований даже существенно уменьшается у курящих лиц в сравнении с некурящими (рак эндометрия, акустическая невринома).

Многофакторный и многостадийный процесс канцерогенеза, во многом различные комплексы факторов, определяющих развитие злокачественных образований, объясняют и разное участие, и разную роль ТК в развитии не только различных форм рака, но и разных гистологических типов опухолей одной локализации. Так, в ряде исследований было установлено, что повышение риска рака легкого вследствие ТК было в большей степени выражено в отношении плоскоклеточного и мелкоклеточного рака легкого, чем при аденокарциноме. В ретроспективном исследовании, проведенном на материале историй болезни пациентов со злокачественными новообразованиями, находившихся на лечении в клинике РОНЦ им. Н.Н. Блохина в 1995–2000 гг., было убедительно показано, что риск развития у курящих лиц мелкоклеточного и плоскоклеточного рака легкого был многократно выше, чем аденокарциномы легкого. Аналогично в группе больных раком шейки матки связь ТК с риском развития плоскоклеточного рака была заметно более выражена, чем с аденокарциномой. При этом связь ТК с риском развития аденокарциномы была минимальная или вообще отсутствовала. Установлено также, что связь развития опухоли с ТК может зависеть и от генотипических особенностей индивидуума, и от фенотипа самой опухоли.

При многофакторной этиологии злокачественных новообразований важно учитывать взаимосвязь и совместное влияние на риск развития опухолей различных факторов риска. Известно, что сочетанное воздействие ТК с другими факторами риска может давать мультипликативный эффект в плане повышения риска определенных форм рака. Так многократно увеличивается риск рака желудка у курящих лиц, инфицированных *H. pylori*, в сравнении с лицами, имеющими в анамнезе только один из этих факторов риска. Наиболее выражен мультипликативный эффект при сочетании ТК с злоупотреблением алкоголя в отношении увеличения риска опухолей головы и шеи, рака желудка и рака пищевода. Так, относительный риск плоскоклеточного рака пищевода может увеличиваться более чем в 50 раз у лиц, являющимися злостными курильщиками и злоупотребляющих алкоголем в сравнении с некурящими и не пьющими лицами.

Следует признать, что табачный дым является на сегодня самым распространенным из доказанных для человека канцерогенов. В то же время такие характеристики табачной интоксикации и канцерогенеза, как отсроченность последствий и их обратимость открывают значительные возможности для профилактики, в частности, профилактики раковых заболеваний. ВОЗ табак назван ведущей устранимой причиной смерти населения планеты, а «контроль табака» признан в мире наиболее эффективным направлением профилактики раковых заболеваний. Профилактическая эффективность отказа от ТК убедительно доказана многочисленными научными исследованиями и программами. По критериям эффективности и стоимости профилактика ТК и помощь в отказе от ТК признаны «золотым стандартом» профилактической медицины.

При защите населения от табачной интоксикации и ее последствий, включая профилактику злокачественных новообразований, следует использовать как меры предупреждения начала ТК, так и меры прекращения ТК уже курящими людьми. Только комплексное и долговременное применение соответствующих мер по контролю распространения ТК, образовательных, медицинских, экономических, законодательных и административных дает существенный эффект по снижению распространения ТК в популяции и последующем снижении заболеваемости и смертности в этих популяциях. Это, прежде всего, показывает опыт развитых западных стран, большинство из которых уже несколько десятилетий осуществляют специальные национальные программы по снижению распространения ТК среди населения. Вследствие снижения распространенности ТК в этих странах отмечается нарастающее снижение смертности от рака легкого, рака мочевого пузыря, прежде всего, среди мужчин.

Отказ от ТК у подавляющего числа курильщиков ведет к быстрому включению в их организме процессов дезинтоксикации, в результате которых происходит эффек-

тивное очищение организма бывших курильщиков от табачных токсинов, накопленных за многие годы или десятилетия ТК, и общее оздоровление. При оценке эффективности отказа от ТК установлено, в частности, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди бросивших курить снижается до уровня среди не куривших через 5-10 лет после отказа от ТК, смертность от злокачественных заболеваний снижается до уровня у не куривших через 10-20 лет.

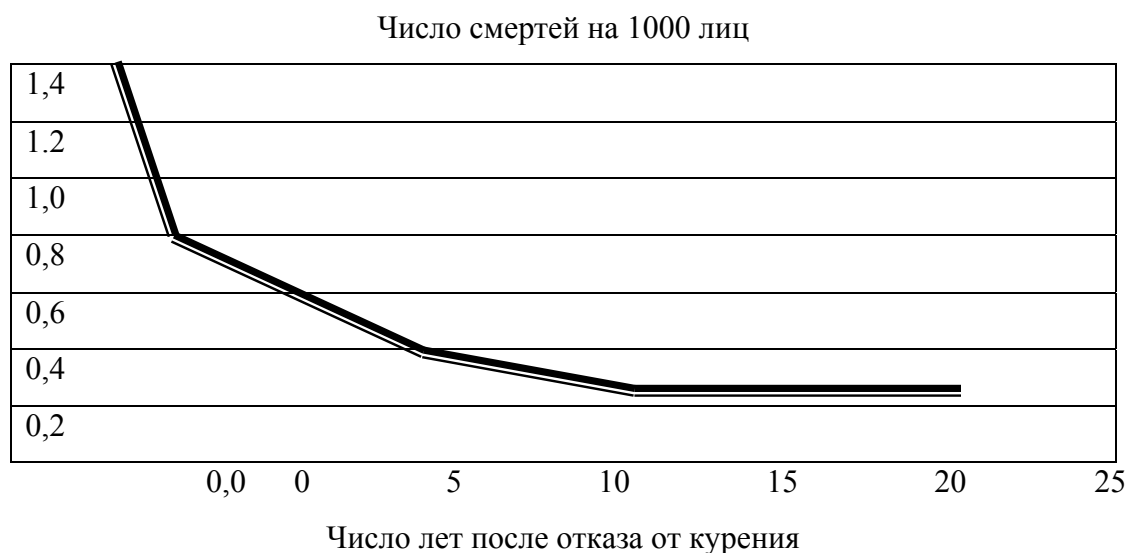
Профилактический эффект отказа от ТК зависит от сроков прекращения ТК.

К примеру:

- отказ от ТК в возрасте до 50 лет вдвое снижает риск развития опухолей верхнего отдела респираторно-пищеварительного тракта;
- отказ от ТК до 30 лет снижает этот риск уже более чем на 90%.

Специальные расчеты кумулятивного риска развития рака легкого в течение жизни до возраста 75 лет показывают, что для продолжающих курить этот риск составляет 16%, а для бросивших курить к возрасту 60; 50; 40 и 30 лет риск уменьшается соответственно до 10; 6; 3 и 2%.

Эту же закономерность иллюстрирует рис. 1 (представлены данные Doll R., Peto R., 1994, по прослеживанию когорты лиц, бросивших курить). Наглядно показано существенное снижение риска смерти от рака легкого с увеличением срока с момента отказа от ТК.

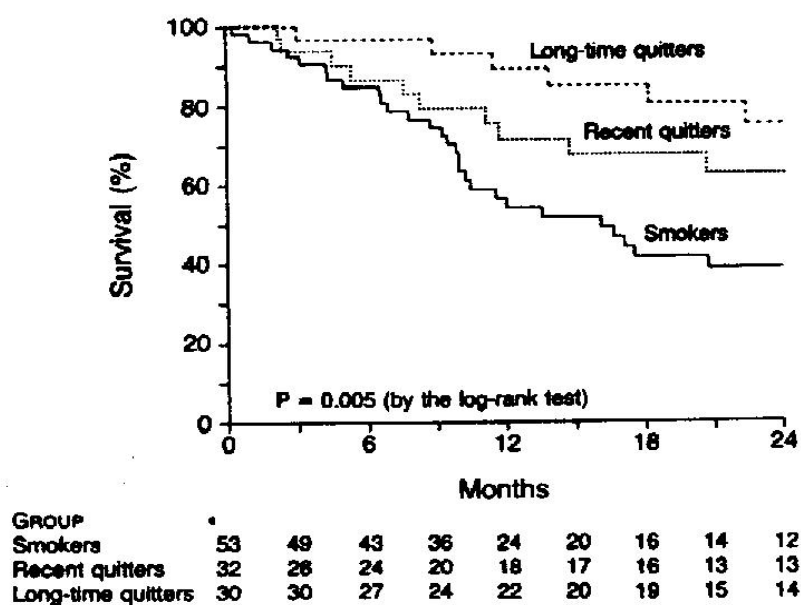


**Рис. 1.** Снижение риска смерти от рака легкого после отказа от ТК (Doll & Peto, 1994).

Сокращение числа выкуриваемых сигарет или переход на легкие сигареты даже с минимальным содержанием табачной смолы, окиси углерода, других токсичных соединений и никотина не дают желаемого профилактического эффекта. Причина в том, что эти полумеры не убирают табачную зависимость и курильщик, сокращающий число сигарет или пере-

ходящий на легкие сигареты, часто, как правило, незаметно для себя, меняет курительное поведение, делая более частые и более глубокие затяжки для удовлетворения своей зависимости, и в результате табачная интоксикация не снижается или снижается минимально. Поэтому только полный отказ от ТК может обеспечить полноценный профилактический эффект.

Последние десятилетие в целом ряде исследований было установлено, что ТК и табачная интоксикация не только повышают риск развития ряда злокачественных новообразований, но также может влиять на прогноз и выживаемость онкологических больных и соответственно на эффективность их лечения. Так, при проспективном прослеживании больных разными формами рака при одинаковых стадиях заболевания и методах лечения было установлено, что прогноз, качество жизни и выживаемость были заметно лучше у никогда не куривших больных в сравнении с курившими, а также у больных бросивших курить до начала лечения в сравнении с продолжающими курить. Эта закономерность была подтверждена в отношении больных злокачественными новообразованиями головы и шеи, раком легкого, раком шейки матки, раком мочевого пузыря, раком пищевода, плоскоклеточного рака ануса, рака молочной железы, неходжкинской лимфомой и острым лейкозом. На рис. 2 представлены данные одного из исследований по прослеживанию когорты больных опухолями головы и шеи, которые имели одинаковые стадии и получили одинаковое лечение. Кривые выживаемости больных опухолями головы и шеи после лечения в зависимости от их курительного статуса наглядно показывают, что выживаемость лиц бросивших курить задолго до лечения или даже к моменту лечения была достоверно выше, чем у продолжавших курить пациентов.



**Рис. 2.** Выживаемость больных опухолями головы и шеи в зависимости от факта курения (NEJM 328:159-63;1993).

В отдельных исследованиях было показано, что курительное поведение может существенно влиять на эффективность химиотерапии, послеоперационной лучевой терапии, риск развития других первичных опухолей после радикального лечения опухолей головы и шеи, риск и тяжесть осложнений радиотерапии больных раком гортани. В одном из исследований было установлено, что ТК снимало профилактический эффект приема бета-каротина для предупреждения рецидивов колоректальных полипов у пациентов после удаления первичных полипов кишечника.

Во многих исследованиях была установлена, что прогноз и результаты лечения при целом ряде заболеваний, включая некоторые формы злокачественных новообразований зависят, прежде всего, от курительного статуса в момент диагноза и от того, удастся ли курильщику бросить курить в последующем. Поэтому отказ от ТК уже давно признан одним из компонентов терапии ряда сердечнососудистых и легочных заболеваний. На сегодняшний момент ясно, что прекращение ТК должно входить в комплекс лечебно-профилактических мер и при лечении онкологических больных. Сам факт диагноза онкологического заболевания часто мотивирует курящих пациентов на отказ от ТК, но только меньшинству удается прекратить курить окончательно, большинству бросить курить не удается или они бросают только временно. Основная причина трудности отказа от ТК – табачная зависимость, для преодоления которой большинство пациентов нуждаются в квалифицированной медицинской помощи. Показательные данные были получены американскими исследователями при обследовании более 1000 пролеченных онкологических больных. Установлено, что полностью бросить курить удалось 44% больных злокачественными новообразованиями, курившими до начала лечения. При этом только 62% куривших больных раком получили квалифицированную помощь в отказе от курения. В другом недавнем обследовании в США, охватившем около 2000 лиц с диагнозом рака установлено, что 72,2% куривших онкологических больных получили четкие рекомендации от врачей к отказу от ТК после диагностики у них опухолевого заболевания.

Соответствующие исследования, проведенные в РФ, показывают: в нашей стране знания и подготовленность врачей разных специальностей, включая онкологов, в отношении контроля ТК у своих пациентов находятся на весьма низком уровне. В частности, в одном из исследований, охватившем 399 онкологических больных, установлено, что 42% из них являются курильщиками. При этом чрезвычайно редко они получали рекомендации и тем более квалифицированную помощь в отказе от ТК от онкологов. В то же время, повышенная мотивированность онкологических больных на отказ от ТК способствует хорошей эффективности лечения у них табачной зависимости.

С учетом всего вышесказанного на базе отдела профилактики РОНЦ более 5 лет назад была организована служба помощи в отказе от ТК. Специализированный прием комбинирует групповые и индивидуальные консультации.

Методика группового занятия включает следующие мероприятия:

- интерактивный опрос членов группы о курительном поведении и прошлом опыте отказа от ТК;
- короткую лекцию о табачной интоксикации, табачной зависимости, их последствиях для здоровья и об оздоровительном эффекте отказа от ТК;
- обучение психоповеденческим и медикаментозным методам лечения табачной зависимости и тактике отказа от ТК;
- инструкции по профилактике рецидива ТК.

Продолжительность группового занятия составляет в среднем 1,5 часа. Численность группы может быть от 5 до 15 курящих лиц. Все лица, посещающие групповые занятия проходят минимальное медицинское обследование включающее:

- опрос в отношении курительного анамнеза и поведения по анкете;
- оценку уровня табачной зависимости и мотивации на отказ от ТК;
- опрос в отношении возможных жалоб и заболеваний в анамнезе;
- общий осмотр и измерение артериального давления, пульса, веса и роста;
- измерение СО в выдыхаемом воздухе.

Всех, посетивших групповые занятия, в последующем отслеживают с целью оценки результатов помощи и изменений в курительном поведении, а также возможной коррекции плана отказа и профилактики рецидива ТК. Прослеживание осуществляется при повторных визитах лиц посетивших групповые занятия или через контакты с ними по телефону в режиме через 1; 3; 6 и 12 мес. после посещения группового занятия. За последние 3 года работы службы помощи в отказе от ТК консультативный прием посетили более 1500 человек. Необходимые данные для анализа эффективности групповых занятий были получены в отношении 1432 человек. Возраст лиц, посетивших групповые занятия, варьировал между 18 и 74 годами. При этом большинство, 67%, было в возрасте старше 40 лет и только 17% – до 30. Такое соотношение возрастных групп обусловлено тем фактом, что доля курильщиков, мотивированных на отказ от ТК, закономерно увеличивается с возрастом. Процент мужчин и женщин в исследуемой когорте составил 59 и 41 соответственно. Это соотношение заметно отличается от соотношения мужчин и женщин в общей популяции взрослых курильщиков, которое составляет приблизительно 5 к 1. Женщины чаще и в большей степени мотивированы на отказ от ТК в сравнении с мужчинами.



Более или менее полное прослеживание с оценкой эффективности помощи в отказе от ТК удалось осуществить в отношении 76,6% (1097) лиц, с остальными 23,4% (335) каких-либо контактов при прослеживании по различным причинам не удалось установить. В целом большинство курильщиков достигли тех или иных результатов. Так 42% прекратили ТК на различные сроки и 19% уменьшили число выкуриваемых за день сигарет, не менее чем на 25%. Относительно большая доля курильщиков, 28%, вообще не делали каких-либо попыток к отказу от ТК. Специальный опрос последней группы курильщиков показал, что основными причинами отсутствия попыток к отказу от ТК после посещения консультативного приема явились: откладывание попытки отказа от ТК на будущее время; неверие в эффективность предложенных методов отказа от ТК; изменение решения на отказ от ТК. Специальный анализ показал, что основными факторами определяющими эффективность консультативной помощи в отказе от ТК являются прошлый опыт отказа от ТК, степень табачной зависимости, уровень мотивации и психологической готовности к отказу от ТК и применение доказанных в отношении их эффективности медикаментозных препаратов для лечения табачной зависимости. В то же время, стаж и интенсивность ТК не влияли существенно на эффективность помощи в отказе от ТК.

В завершении следует еще раз подчеркнуть, что организация и осуществление медицинской помощи в отказе от ТК является чрезвычайно перспективными, но практически нереализованным в нашей стране направлением профилактики и лечения заболеваний, включая многие формы злокачественных новообразований. МАИР от лица своих ведущих экспертов подчеркивает особую роль и ответственность онкологов в развитии и внедрении методов профилактики и прекращения ТК. Меры по профилактике и прекращению ТК среди населения в настоящее время являются основными позициями во всех противораковых программах, направленных на снижение заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований.

# НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МУТАЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ФОРМАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ Г. НОВОСИБИРСКА

М.С. Анисименко

Институт молекулярной биологии и биофизики СО РАН, Новосибирск

Целью настоящей работы явилось определение частот встречаемости некоторых онкологически значимых мутаций в популяции г. Новосибирска.

Итак, какие мутации анализировали? Условно мы выделили 2 группы.

В **первую** вошли мутации, ассоциацию которых с возникновением РМЖ можно считать подтвержденной. Это 4 мутации в гене *BRCA1* (5382insC, T300G, 185delAG и 4153delA) и мутация в гене *CHEK2* – 1100delC.

Отметим также, что, согласно данным ряда исследований (например, Weischer M. et al., 2008), носители мутаций в генах *BRCA1* и *CHEK2* имеют высокий кумулятивный риск РМЖ.

В **следующую группу** для изучения мы включили мутации генов, кодирующих белки, связывающиеся с белком гена *BRCA1* и, соответственно, также участвующие в процессе репарации ДНК, – 3 мутации в гене *BARD1* (G1743C, T2006C, G2355A) и 1 мутация в гене *BRIP1* – C2392T. Эти мутации начали изучать сравнительно недавно, и, по результатам некоторых работ, их наличие может способствовать развитию РМЖ.

Материалом для анализа послужила выборка ДНК жителей г. Новосибирска, состоящая из 7920 образцов. Для выполнения анализа решено было объединить аликвоты образцов ДНК в пулы. Под термином «пулирование» подразумевается простое смешение образцов ДНК. Полученная в результате смесь называется пулом.

В состав каждого пула входило по 20 индивидуальных образцов ДНК. Таким образом, из 7920 образцов было сформировано 396 пулов. Далее подготовленные пулы анализировали на присутствие ДНК, содержащих мутацию. Если в одном или нескольких пулах обнаруживалась мутация, далее проводился анализ индивидуальных образцов, входящих в состав данного пула. Для выявления мутаций использовали аллель-специфическую ПЦР<sup>1</sup> с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени. Далее проводится ПЦР с одной и с другой парой праймеров.

---

<sup>1</sup>Принцип аллель-специфической ПЦР заключается в следующем. Предположим, мутация сводится к замене гуанина на аденин. Для детекции указанной замены подбираются две пары праймеров. Один из праймеров в обеих парах одинаковый (так называемый «общий» праймер). Второй же праймер, называемый аллель-специфическим, различается 3'-концевым нуклеотидом, комплементарным соответствующему нуклеотиду в аллельном варианте (в данном случае праймер Wt, соответствующий аллелю «дикого типа», оканчивается на С, а праймер Mut, соответствующий мутантному аллелю, – на Т).

По прохождению или отсутствию амплификации судят о генотипе исследуемого образца. Так, если амплификация наблюдается с парой, включающей праймер *Wt*, и не наблюдается с парой, содержащей праймер *Mut*, образец является гомозиготой «дикого» типа. Если амплификация проходит в обоих случаях, образец – гетерозигота. И, наконец, если амплификация проходит только в случае использования праймера *Mut*, образец – мутантная гомозигота. Для возможности детекции амплификации в режиме реального времени была использована следующая технология.

К аллель-специфичным праймерам с 5'-конца в процессе синтеза добавляется уникальная нуклеотидная последовательность, содержащая флуоресцентный краситель. Также синтезируется нуклеотидная последовательность, комплементарная добавленной к аллель-специфичному праймеру и содержащая на 3'-конце темновой гаситель флуоресценции, так называемый «антипраймер».

При нахождении в реакционной смеси антипраймер образует дуплекс с 5'-концевой областью аллель-специфичного праймера, и кванты света, испускаемые флуорофором после возбуждения, поглощаются темновым гасителем.

В ходе первого цикла ПЦР происходит отжиг аллель-специфичного праймера на ДНК-матрицу и синтез комплементарной цепи, в результате чего флуорофор оказывается встроенным в ампликон.

На втором и последующих циклах ПЦР синтезированный ампликон выполняет роль матрицы, с которой гибридизуется общий праймер и синтезируется комплементарная цепь. В ходе синтеза комплементарной цепи происходит пространственное разобщение флуорофора и гасителя, и в результате генерируется флуоресцентный сигнал, детектируемый прибором.

В качестве подтверждения/опровержения ассоциации исследуемых мутаций с риском развития РМЖ, нами были проанализированы 564 образца ДНК больных РМЖ из Новосибирска и Кемерово.

Итак, результаты по первой группе мутаций.

Мутация *BRCA1* 5382insC была обнаружена в 20 образцах из 7920, что составляет 0,25%, и в 11 образцах больных РМЖ, что составляет 1,95%. Все образцы гетерозиготны.

Мутация *BRCA1* 4153delA не была обнаружена ни в популяционной выборке, ни в выборке ДНК больных РМЖ.

Мутацию *BRCA1* 185delAG содержал 1 из 564 образцов ДНК больных РМЖ (0,18%). В популяционной выборке указанная мутация не выявлена.

*BRCA1* T300G обнаружилась в 4 образцах популяционной выборки (0,05%), что касается онкологической выборки – данные нами ещё не получены.

*CHEK2* 1100delC присутствует в 32 образцах из 7920 (0,4%) и в 10 образцах ДНК больных РМЖ (1,78%).

Таким образом, встречаемость мутации 5382insC в 7,8 раз, а мутации 1100delC – в 4,5 раза выше среди больных РМЖ, чем среди здоровых людей, что подтверждает литературные данные об ассоциации исследованных мутаций с риском развития РМЖ. Далее перейдём к результатам анализа мутаций, отнесённых нами ко второй группе.

Мутация *BARD1* G1743C обнаружена в 313 образцах из 7920 (312 гетерозигот и 1 мутантная гомозигота), что составляет 3,95%. Из 564 образцов ДНК больных РМЖ данную мутацию содержали 25 (4,43%). Таким образом, ассоциация мутации *BARD1* G1743C с риском возникновения РМЖ для исследуемой популяции не выявлена.

Мутация *BARD1* T2006C обнаружилась в 1 образце из 7920 (0,01%), а *BARD1* G2355A – в 10 образцах (0,13%). Данные по онкологической выборке нами ещё не получены.

Мутация *BRIP1* C2392T была выявлена в 3 образцах ДНК из 7920. Ни один из образцов ДНК больных РМЖ данную мутацию не содержал. Поэтому для выявления связи (или её отсутствия) мутации *BRIP1* C2392T с риском возникновения РМЖ необходима выборка больных РМЖ большего размера.

Таким образом, в связи с высокой встречаемостью можно рекомендовать проведение скрининговых исследований среди жителей г. Новосибирска на наличие мутаций *BRCA1* 5382insC и *CHEK2* 1100delC.

## СКРИНИНГ МУТАЦИЙ ГЕНОВ *BRCA1/2* У ЖЕНЩИН С ДИАГНОЗОМ «РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ» В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

<sup>1,3</sup> Акильжанова А.Р., <sup>1</sup> Нышанбеккызы Б., <sup>2</sup> Медеубаев Р.К., <sup>2</sup> Тайлаков В., <sup>2</sup> Жакипбаев К.,  
<sup>2</sup> Штефанов И.И., <sup>3</sup> Рахымбеков Т.К., <sup>1</sup> Раманкулов Е.М., <sup>1</sup> Момыналиев К.Т.

<sup>1</sup> РГП "Национальный центр биотехнологии р. Казахстан" КН МОН РК, Астана,

<sup>2</sup> АО "Медицинский университет г. Астана", Онкологический центр, Астана,

<sup>3</sup> Государственный медицинский университет г. Семей, Казахстан

**Задача исследования:** Изучить частоту и распределение мутаций генов *BRCA1/2* у женщин с диагнозом РМЖ в Республике Казахстан.

**Материалы и методы.** Проведено молекулярно-генетическое исследование 156 женщин с РМЖ (возраст 43-71 лет) – основная группа. 112 практически здоровых женщин, сопоставимых по возрасту – контрольная группа. ДНК выделяли из цельной крови, используя набор Wizard® Genomic DNA Purification kit, (Promega, USA), в соответствии с протоколами. Для ПЦР амплификации экзонов генов *BRCA1/2* были разработаны и сконструированы праймеры с помощью программы дизайна праймеров Primer3 (v. 0.4.0). Секвенирование ДНК проводилось на ДНК анализаторе 3730×1. (Applied Biosystems, USA) с использованием для сиквенс реакций BigDye Terminator v3.1 Cycle sequencing Kit (AB, USA). Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программы SPSS 16.0 (JAPAN).

**Результаты.** Выявлено 240 сиквенс вариантов в гене *BRCA1* у женщин с РМЖ и 264 – у лиц контрольной группы. Среди них четыре миссенс-мутации Q356R, P871L, E1038G и K1183R, два синонимичных полиморфизма S694S и L771L. Миссенс-мутация Q356R обнаружена у 21 женщины (11(7.2%) и 10(8.9%) в группе пациентов и контроля соответственно), отмечалась высокая частота P871L, E1038G и K1183R в основной группе в сравнении с контрольной.

Два полиморфизма (S694S, L771L) были выявлены с одинаковой частотой у 45 (54,2%) пациенток с РМЖ и 48 (42,8%) контрольных лиц. Отмечена высокая частота полиморфизмов — у 111 (71,1%) из 156 женщин с РМЖ и у 65 (58,0%) из 112 женщин контрольной группы. В отличие от других популяций с относительно высокой частотой выявления мутаций в генах *BRCA1/2*, в нашем исследовании не было обнаружено основополагающих (founder) мутаций.

**Выводы.** Нами впервые в Казахстане проводятся исследования мутаций в генах *BRCA1/2* у казахстанских женщин с 2006 года.

Отмечена высокая частота полиморфизмов – у 111 (71.1%) из 156 женщин с РМЖ и у 65 (58.0%) из 112 женщин контрольной группы. Необходимо проводить дальнейшие исследования по генетическому скринингу мутаций *BRCAl/2* при спорадическом и наследственном РМЖ на популяционном уровне для возможного определения наиболее часто встречающихся полиморфизмов, патогенных мутаций, специфической генетической характеристики РМЖ в Казахстане.

## МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

*Л.Н. Любченко*

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Ежегодно в мире регистрируется 10 млн. новых случаев рака и более 6,2 млн. смертей от заболеваний этой группы. Около 5% злокачественных новообразований всех анатомических локализаций имеют наследственную этиологию, и частота их возрастает в связи с ростом общей заболеваемости.

Успех современной медицины обеспечило интенсивное развитие молекулярной генетики и методов ДНК-анализа, и в ближайшем будущем нам предстоит оценить и интерпретировать результаты полной расшифровки наследственной базы человека. Основные направления клинико-генетических исследований связаны с изучением роли наследственных и средовых факторов в развитии онкологических заболеваний, включающее изучение генетической обусловленности, этиологии и патогенеза опухолей и разработку научно-методических принципов специализированного медико-генетического консультирования в онкологии. Разработаны и совершенствуются методы активной профилактики и генной терапии. Огромное число исследований посвящено поиску, характеристике и оценке клинического значения наследуемых полиморфных эволюционно закрепленных сайтов (вариантов) ДНК, в кодирующих и бессмысловых районах генов, в той или степени задействованных в канцерогенезе, выступая в роли генетического модификатора риска развития и локализации опухоли, а также индивидуального лекарственного ответа.

Наследуемая молекулярная патология является объективным критерием для формирования групп риска в отношении развития рака той или иной локализации с целью динамического наблюдения в условиях онкодиспансера. С использованием методологии и алгоритмов междисциплинарного сотрудничества онкологической, медико-генетической, молекулярно-биологической и акушерско-гинекологической служб формируются специализированные клинико-генетические канцер-регистры, базы клинических и молекулярно-биологических данных, создаются банки биологического генотипированного материала и библиотеки ДНК/РНК. Рассматриваемые аспекты включены в активную целенаправленную профилактику наследственной онкологической патологии.

Стратегия медико-генетического консультирования регламентируется рядом правил, норм и положений, закрепленных как в рекомендательном порядке международным научным сообществом, так и законодательно.

Генетическое консультирование является обязательной составляющей онкологической диагностической и профилактической помощи и решает следующие задачи:

1. Создание семейных онкологических регистров.
2. Проведение медико-генетического обследования пациентов с различной онкопатологией и членов их семей с использованием цитогенетических и молекулярно-биологических маркеров, позволяющих идентифицировать наследственно обусловленные формы рака и предрасположенность к их развитию.
3. Организацию клинико-генетического наблюдения в условиях онкодиспансера.
4. Решение вопросов репродуктивного поведения, психологической поддержки и социальной адаптации.
5. Использование эффективных профилактических мер, в том числе пренатальную и преимплантационную диагностики.

Важным аспектом для постановки предварительного генетического диагноза и оценки риска развития злокачественного новообразования у родственников больных является анализ родословной.

Генеалогические данные, т.е. семейная история должны включать, по возможности, полные сведения о всех родственниках первой и второй степени родства и охватывать не менее трех поколений.

При этом важными вопросами являются локализация опухоли, возраст возникновения болезни и смерти по этой причине, наличие первично-множественных злокачественных новообразований и специфических опухолевых ассоциаций.

На заключительном этапе формируется семейный регистр с последующим активным диспансерным наблюдением и проведением клинико-генетических исследований в выделенных группах в зависимости от возраста и в соответствии с уровнем риска.

В методологии расчетов генетического риска выделяют две ситуации:

1. Генотип консультируемого неизвестен, и риски рассчитываются на вероятностной основе;
2. Генотип пациента устанавливается однозначно.

В тех случаях, когда возможно прямое выявление патологических мутаций с помощью ДНК-теста, снимаются многие проблемы, связанные с дифференциальной диагностикой наследственного синдрома, которые в большинстве случаев неразрешимы на клиническом, биохимическом, патоморфологическом и иммуногистохимическом уровнях.

На первом этапе МГК так же могут быть использованы и используются унифицированные расчеты риска развития злокачественного новообразования.



Таблица 1

Унифицированные расчеты рисков развития РМЖ/РЯ при МГК

Семейный онкологический анамнез	РМЖ <50 или РЯ у родственников	РМЖ <50 у одного родственника Нет случаев РЯ	РМЖ <50 у нескольких родственников Нет случаев РЯ	РЯ у родственников в любом возрасте Нет случаев РМЖ<50 у родственников	РЯ у нескольких родственников Нет случаев РМЖ <50 у родственников	РМЖ <50 и РЯ в любом возрасте
Нет случаев РМЖ/РЯ	2.7%	4.4%	9.8%	6.2%	8.9%	16.4%
РМЖ $\geq$ 50	2.5%	9.1%	12.2%	6.8%	12.1%	21.8%
РМЖ <50	8.0%	18.6%	33.7%	16.0%	26.9%	46.4%
РЯ в любом возрасте; Нет случаев РМЖ	9.2%	34.2%	39.5%	24.4%	32.0%	46.4%
РМЖ $\geq$ 50 и РЯ в любом возрасте	22.0%	7.7%*	41.7%*	10.0%*	42.9%*	54.5%*
РМЖ <50 и РЯ в любом возрасте	31.6%	61.5%	61.5%	64.3%\$	62.5%\$	82.8%

С учетом многолетнего опыта организационная модель медико-генетического консультирования в онкологии на примере наследственного РМЖ/РЯ с использованием высокотехнологичных диагностических методов исследования и дифференциального ДНК-тестирования, разработана, внедрена и успешно используется в клинической практике различных подразделений РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

**На первом этапе** проводится отбор пациентов с высоким риском развития РМЖ/РЯ с учетом онкологически отягощенного семейного анамнеза и наличия родственников с подтвержденным носительством мутаций генов, вовлеченных в канцерогенез наследственного РМЖ/РЯ.

**После постановки предварительного генетического диагноза** обсуждается необходимость выполнения молекулярного исследования, возможные результаты ДНК-диагностики и варианты профилактики. При отказе от молекулярного тестирования предлагается вариант динамического наблюдения в условиях онкодиспансера. При выборе ДНК-диагностического метода подтверждения наличия наследственной предрасположенности – получение информированного согласия и сбор биологического материала для проведения дальнейшего обследования. Схематично алгоритм МГК на примере РМЖ/РЯ представлен ниже.

**Алгоритм МГК при наследственной предрасположенности к РМЖ и/или РЯ**

**Отбор пациентов с высоким риском развития РМЖ/РЯ на основании критериев:**

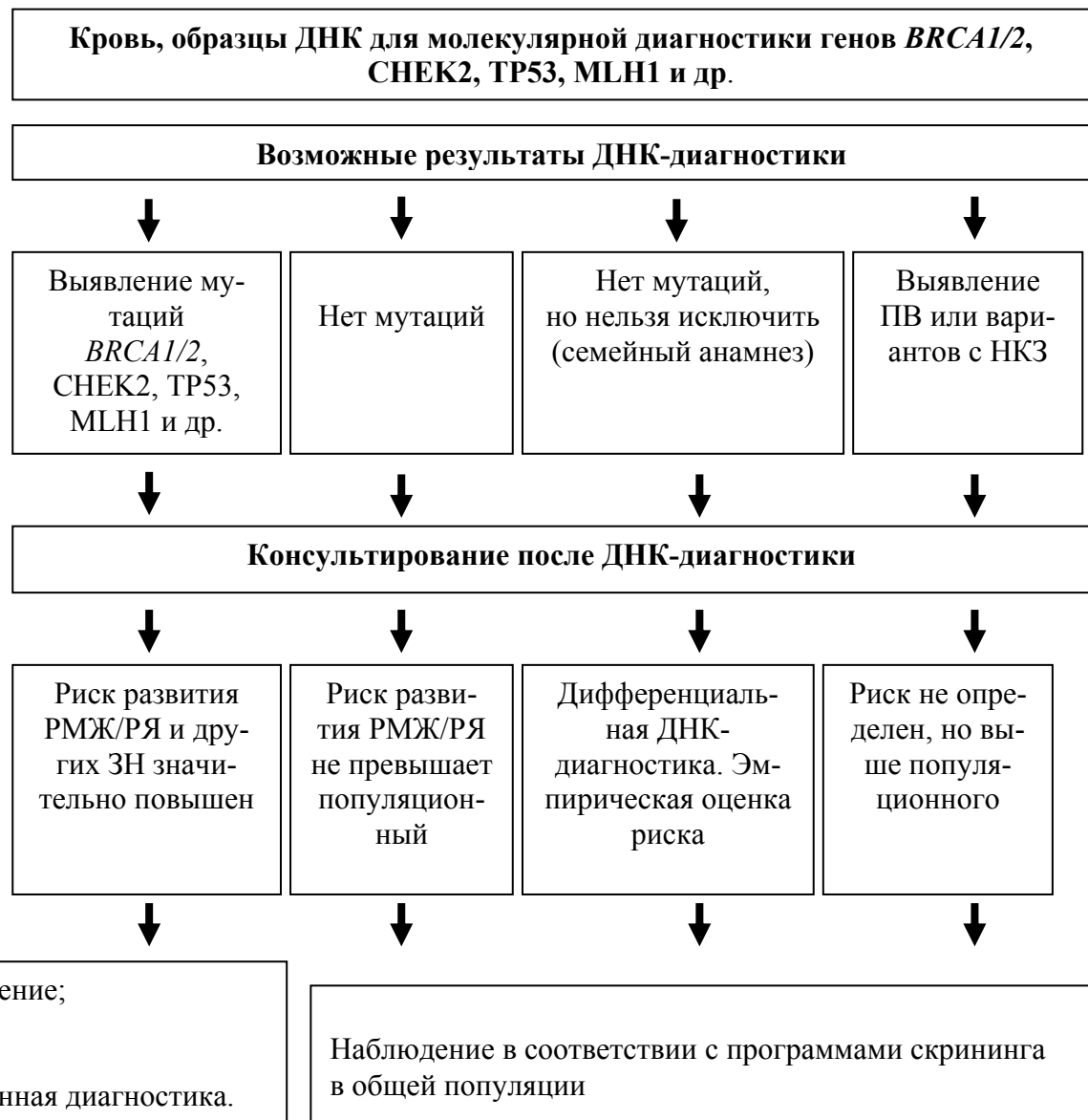
- РМЖ до 50 лет в личном или семейном анамнезе или РЯ в любом возрасте;
- накопление случаев ПМЗН молочной железы и яичников в личном или семейном анамнезе
- РМЖ у мужчин в личном или семейном анамнезе

**Родственники с подтвержденным носительством мутаций генов BRCA1/2, CHEK2, TP53, MLH1 и др.**

**Предварительный генетический диагноз  
Составление плана динамического наблюдения;  
Обсуждение возможности ДНК-тестирования;  
Обсуждение возможных результатов молекулярной диагностики;**

**НЕТ ДНК-тест  
Динамическое наблюдение в условиях онкодиспансера**

**ДА ДНК-тест  
Получение информированного согласия**



## ОСОБЕННОСТИ BRCA-АССОЦИИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ

С.М. Портной, Л.Н. Любченко, С.Н. Блохин, Б.О. Толокнов, К.И. Жордания,  
А.Н. Грицай, О.А. Анурова, А.Л. Арзуманян, Э.Х. Кучмезов, А.И. Василенко,  
К.П. Лактионов

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

**Цели работы** – анализ особенностей тактики лечения рака молочной железы и профилактики РМЖ и рака яичников (РЯ) у женщин-носителей мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*.

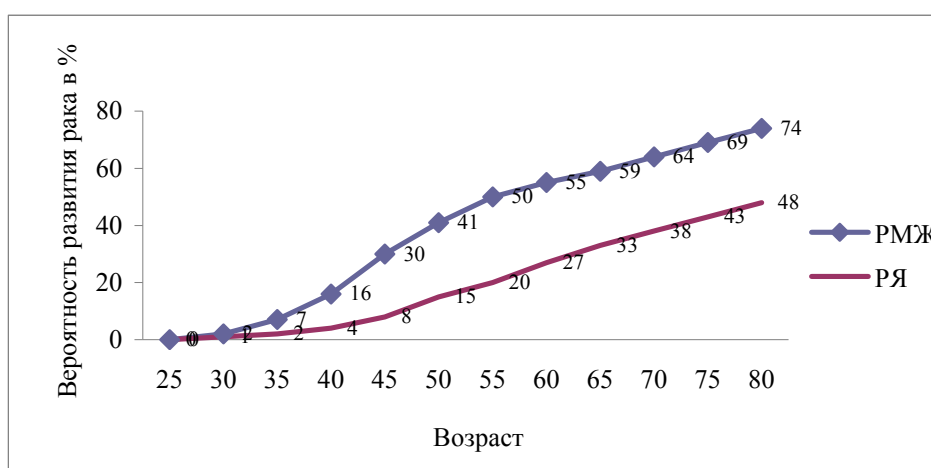
**Частота** наследственного РМЖ составляет по различным оценкам от 5 до 15%. Вклад мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* в общую заболеваемость РМЖ – менее 2% [1].

Таблица 1

Риск развития РМЖ и РЯ по данным Breast Cancer Linkage Consortium [2]

Патология	У носителей мутаций		В общей популяции
	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	
РМЖ	80-85%	80-95%	2%
РЯ	60%	27%	1%
Контралатеральный РМЖ	64%	56%	4,8%
Второй первичный РЯ	18%	8%	1,8%

Мутации этих генов обуславливают чрезвычайно высокий риск развития РМЖ и РЯ, нарастающий с возрастом (смотри табл. 1 и рис. 1–2).



**Рис. 1.** Вероятность развития РМЖ и РЯ у носителей мутации *BRCA1* [3].

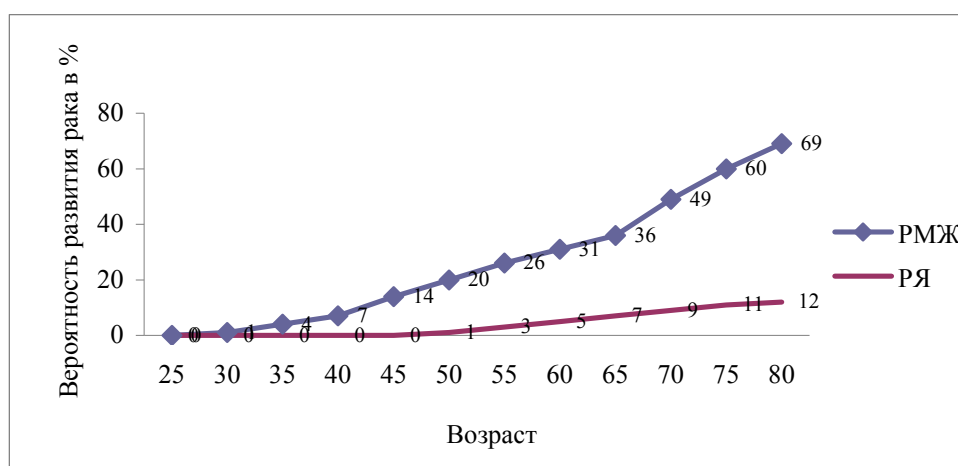


Рис. 2. Вероятность развития PMЖ и РЯ у носителей мутации *BRCA2* [3].

**Морфологические особенности.** Значительно чаще, чем при спорадическом раке, у носителей мутаций *BRCA1/2* наблюдаются III степень злокачественности и РЭ<sup>+</sup> опухоли [4]. Данные, представленные Е.Нонгадо и соавт. [5], являются обобщением результатов исследований, полученных в 9 работах (см. табл. 2–3). Можно отметить, что у носителей мутаций *BRCA1* большинство опухолей имеют высокую степень злокачественности, высокую пролиферативную активность клеток, спонтанные некрозы, отсутствие РЭ и РП, отсутствие *HER2neu*. Опухоли носителей мутаций *BRCA2* в основном имеют такие же характеристики, как носителей спорадических опухолей за исключением меньшей частоты гиперэкспрессии *HER2neu*.

Таблица 2  
Частота (%) морфологических форм PMЖ у носителей мутаций *BRCA1* и *BRCA2* [5]

Морфологические формы	У носителей мутаций		В общей популяции
	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	
Протоковый инфильтративный	74	71	69
Дольковый инфильтративный	7	13	12
Медулярный	18	3	3
3 ст. злокачественности	71	39	36
Высокая митотическая активность	74	45	33
Спонтанные некрозы	71	21	23

Таблица 3  
Частота (%) экспрессии молекулярных маркеров у носителей мутаций *BRCA1* и *BRCA2*.

Молекулярные маркеры	У носителей мутаций		В общей популяции
	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	
РЭ <sup>+</sup>	21	65	66
РП <sup>+</sup>	20	49	56
<i>HER2 neu</i> <sup>+</sup>	7	6	18
<i>Ki-67</i> <sup>+</sup>	56	21	22
<i>p53</i> <sup>+</sup>	45	27	27
<i>Cyclin D1</i> <sup>+</sup>	30	56	79
<i>Ck5/6</i> <sup>+</sup>	65	7	8

**Клинические особенности.** Результаты органосохраняющих операций у носителей мутаций *BRCA1/2* являются подтверждением первичной множественности опухолей у этих больных. По данным Haffty V.G. с соавт. при средней длительности прослеженности 12 лет частота вторых РМЖ составила: ипсилатеральных – 49%, контралатеральных – 42% (6). Garcia-Etienne C.A. с соавт. за 10-летний период наблюдения зарегистрировали ипсилатеральный рак у 27% носителей мутаций и у 4% больных без мутаций этих генов; частота контралатерального рака составила 25% и 1% соответственно [7]. Pierce L.J. с соавт. сообщают о 23,5%–ной частоте местного рецидива при 15-летнем наблюдении, причём адьювантная ХТ снижала эту частоту вдвое (11,9%). Частота контралатерального рака превышала 40% вне зависимости от проведения адьювантной терапии [8].

По данным Л.Н.Любченко и соавт. [4] предоперационная химиотерапия (ХТ) у носителей мутаций *BRCA 1/2* значительно эффективнее (у 75–100% больных получена III–IV степень патоморфоза), чем при спорадическом раке (только в 8% случаев наблюдалась III – IV степень патоморфоза). Эти данные подтверждают P.O.Charruis и соавт. [9]: после 3-4 курсов антрациклин-содержащей ХТ клинический полный эффект наблюдали у 93% больных РМЖ I–III стадий с мутациями *BRCA 1/2* и у 30 % больных без мутаций ( $p=0,0009$ ); полный морфологический эффект был получен в 44 и в 4% соответственно,  $p=0,009$ . При лечении пациентов только III стадии также антрациклин-содержащими режимами не было получено столь выраженного эффекта: полный морфологический регресс получен в 13% при мутациях *BRCA1* и ни у одной больной с мутацией *BRCA2* [10]. Совершенно исключительную чувствительность опухоли к препаратам платины у носителей мутаций *BRCA1* описывают Byrski T. с соавт. [11; 12]. Из 102 больных, получавших предоперационную ХТ, полный морфологический регресс был получен в 24% случаев, в том числе – при лечении по схеме CMF – в 7%, AT – в 8%, AC или FAC – в 22%, цисплатином – в 83% (у 10 из 12 больных). При ХТ диссеминированного РМЖ антрациклин-содержащими режимами ( $n = 147$ ) и по схеме CMF ( $n = 68$ ) по сравнению с больными спорадическим РМЖ, у больных *BRCA2*-ассоциированным раком чаще наблюдался клинический эффект (89% против 50%;  $p=0,001$ ), больше были время до прогрессирования и общая выживаемость. У больных *BRCA1*-ассоциированным раком наблюдалась тенденция к более частому эффекту (66% против 50%; 13) *BRCA1*-ассоциированный РМЖ и спорадический РМЖ имеют аналогичные показатели безрецидивной и общей выживаемости [14].

По данным Л.Н. Любченко (см. рис. 3), *BRCA2*-ассоциированный РМЖ имеет статистически значимо более высокие показатели выживаемости по сравнению с *BRCA1*-ассоциированным РМЖ и спорадическим РМЖ [15].

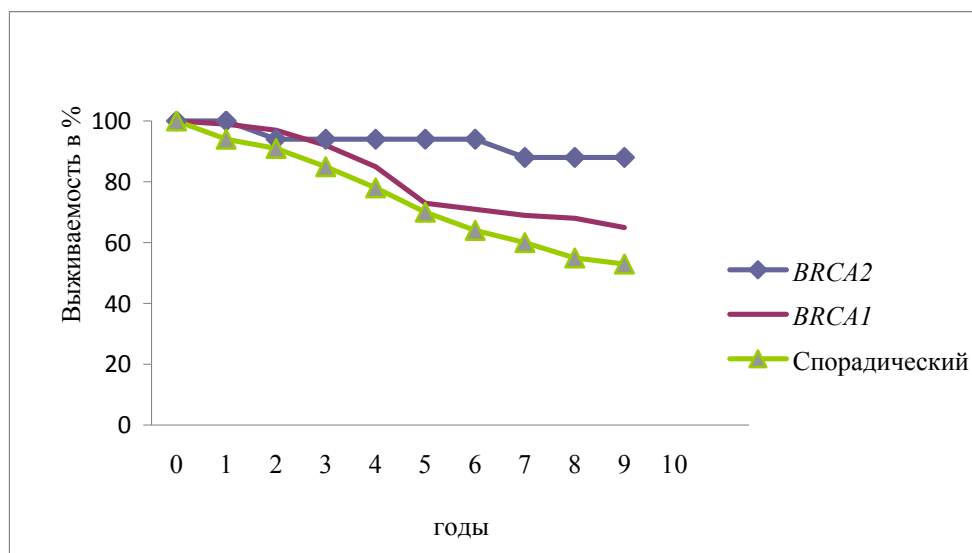


Рис. 3. Выживаемость больных BRCA-ассоциированным и спорадическим РМЖ [15].

Таблица 4

Снижение риска развития РМЖ при различных мерах профилактики.

Меры профилактики	У носителей мутаций <i>BRCA1/BRCA2</i>		В общей популяции
	Роды до 20 лет	Риск развития рака в возрасте до 40 лет повышается в 1,71 раза по сравнению с не рожавшими [16]	
Тамоксифен	Неэффективен [18]	Выраженное (62%), но статистически не значимое снижение риска [18]	43% [19]
	ASCO Guideline: нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать тамоксифен с целью профилактики у носителей мутаций [20]		–
Ралоксифен	ASCO Guideline: нет данных, чтобы рекомендовать ралоксифен с целью профилактики РМЖ у носителей мутаций [20]		~33% [21]

Для оценки сальпинго-оофорэктомии как средства профилактики РМЖ и РЯ сошлёмся на результаты мета-анализа, проведённого недавно Rebbeck TR и соавт. [22]. Исследование оперирует данными о тысячах включённых в него женщин с мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2*, части из них производилось удаление придатков матки, а части – нет, что позволило оценить значение операции. Итак, сальпинго-оофорэктомия снижает риск развития РМЖ на 53% у носителей мутаций гена *BRCA1*, такой же эффект, – 53% получен и у носителей мутаций гена *BRCA2*. Указанная операция также приводит к снижению на 79% риска РЯ у носительниц мутаций генов *BRCA1/2*. Эффективность профилактических мастэктомий по предотвращению РМЖ, прежде всего, была оценена в работах, исходящих из клиники Мэйо, где профилактические мастэктомии выполняются с 1960 г. (преимущественно – в виде подкожной мастэктомии).



Эффективность двусторонней профилактической мастэктомии изучалась в двух группах: в группе с высоким риском и в группе с умеренным риском развития РМЖ. Итак, в группе с умеренным риском: ожидалось 37,4 случая РМЖ (расчёт с использованием модели Гейла), наблюдалось 4, снижение риска развития болезни – 89,5%. В группе с высоким риском развития РМЖ 3 случая рака развились у 214 оперированных женщин; из 403 сестёр, не подвергшихся профилактической мастэктомии, рак развился у 156, снижение риска развития болезни – 96%. Кроме того профилактическая мастэктомия сопровождалась снижением смертности от РМЖ не менее чем на 90% [23].

У больных односторонним РМЖ анализирована эффективность контралатеральной профилактической мастэктомии у больных из семей, в которых наблюдался РМЖ и/или РЯ [24]. У 388 больных репродуктивного периода (<50 лет) ожидалось 106,2 случая РМЖ, наблюдалось 6; снижение риска развития болезни – 94,4%. У 357 больных в менопаузе (>50 лет) ожидалось 50,3 случая РМЖ, наблюдалось 2; снижение риска развития болезни – 96,0%.

Позже у женщин, вошедших в первое сравнение (двусторонняя профилактическая мастэктомия), дополнительно было оценено влияние операции на риск развития РМЖ у носителей мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*. Снижение риска составило 89,5%-100% [25]. Об эффективности двусторонней профилактической мастэктомии, равной 90-100%, сообщают также T.R. Rebbeck с соавт. [26] и S.M.Domchek с соавт. [27].

Нами профилактическая мастэктомия выполнена 10 женщинам носителям мутаций *BRCA1* (n=9) или *BRCA2* (n=1). В одном случае это была двусторонняя профилактическая мастэктомия у здоровой женщины, в 9 – удаление контралатеральной молочной железы у больных РМЖ. В сроки от 7 мес. до 8 лет ни в одном случае не наблюдалось развитие нового РМЖ. Нет сведений о 2 больных более 1 года, остальные прослежены и живы без рецидива. В «здоровой» молочной железе (в том числе по данным маммографии), удалённой профилактически, с высокой частотой находят предраковые изменения и преинвазивный рак: протоковая атипичная гиперплазия – 39%, дольковая атипичная гиперплазия – 37%, протоковый рак *in situ* – 15%, дольковый рак *in situ* – 25%, инвазивный рак – 1% (28). По нашим данным протоковый рак *in situ* с микроинвазией наблюдался в 10%, дольковый рак *in situ* – в 10%, протоковая атипичная пролиферация – в 10%, пролиферативные формы мастопатии без атипии – в 40% случаев.

В наших наблюдениях профилактическая аднексэктомия выполнена 8 женщинам с мутациями *BRCA1*, в том числе 7 больным РМЖ. При длительности прослеженности 1-8 лет ни в одном случае не наблюдалось развития РЯ. 1 больная умерла от диссеминации РМЖ, остальные живы без рецидива болезни.

**Заключение.** Выявление мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* позволяет проводить целенаправленные варианты лечения и профилактики РМЖ в зависимости от индивидуального генотипа. Хирургическое лечение РМЖ может быть направлено на решение одной или двух целей.

**Цель № 1** – лечение имеющейся болезни.

**Цель № 2** – профилактика развития следующих опухолей.

В зависимости от физической и психологической готовности больной объём операций может колебаться от радикальной резекции до одномоментного выполнения: модифицированной радикальной мастэктомии (на стороне болезни), профилактической мастэктомии (контралатеральной), профилактического удаления придатков матки, двусторонней реконструкции молочных желёз.

Больным РМЖ с мутацией *BRCA1* показано проведение химиотерапии, включающей лечение в полных дозах, наиболее эффективный режим пока не определён. Как здоровым женщинам-носителям мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*, так и больным РМЖ оправдано предложение профилактического удаления придатков матки и профилактической мастэктомии. Профилактические операции эффективно защищают женщин от развития РМЖ и РЯ.

#### **Список литературы:**

1. Easton D., Pharaoh P., Eccles D. *BRCA1* and *BRCA2*. In: Oxford desk reference. Clinical genetics. Oxford University Press. 2009. P.426-429.
2. Breast Cancer Linkage Consortium. Carrier risks in *BRCA 2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1310-1316.
3. Antoniou A., Pharaoh P., Narod S., et al. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with *BRCA1* or *BRCA2* Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *Am J Hum Genet*. 2003; 72(5): 1117–1130.
4. Любченко Л.Н., Поспехова Н.И., Шабанов М.И. и др. Влияние герминальных мутаций гена *BRCA 1* на фенотипическое проявление рака молочной железы. Тезисы IV Российской Онкологической Конференции Москва 21-23 ноября 2000. с.84-85.
5. Honrado E., Benítez J., Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. *Modern Pathology*. 2005, 18, 1305–1320.
6. Haffty B.G., Harrold E., Khan A.J., et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by *BRCA1/2* status. *Lancet*. 2002;359 (9316):1471-1477.
7. Garcia-Etienne C.A., Barile M., Gentilini O.D., et al. Breast-conserving surgery in *BRCA1/2* mutation carriers: are we approaching an answer? *Ann Surg Oncol*. 2009; 16(12): 3380-3387.
8. Pierce L.J., Phillips K.A., Griffith K.A., et al. Local therapy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 121(2):389-398.
9. Chappuis P.O., Goffin J., Wong N., et al. A significant response to neoadjuvant chemotherapy in *BRCA1/2* related breast cancer. *J Med Genet*. 2002; 39(8):608-610.

10. Hubert A., Mali B., Hamburger T., et al. Response to neo-adjuvant chemotherapy in BRCA1 and BRCA2 related stage III breast cancer. *Fam Cancer*. 2009;8(3):173-177.
11. Byrski T., Huzarski T., Dent R., et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 115(2):359-363.
12. Byrski T., Gronwald J., Huzarski T., et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010; 28(3):375-379.
13. Kriege M., Seynaeve C., Meijers-Heijboer H., et al. Sensitivity to first-line chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2009; 27(23):3764-3771.
14. Brekelmans C.T., Seynaeve C., Menke-Pluymers M., et al. Survival and prognostic factors in BRCA1-associated breast cancer. *Ann Oncol*. 2006;17(3):391-400.
15. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика. Автореферат дисс. ...д.м.н. Москва 2009. 50 с.
16. Jernstrom H., Lerman C., Ghadirian P., et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet*, 1999, 354(9193), 1846-1850.
17. Brinton L.A. & Devesa S.S. Incidence, Demographics, and Environmental Factors. In: Harris J.R., Morrow M., Lippman M.E., et al., eds.: *Diseases of the Breast*. Lippincott-Raven Publishers: Philadelphia, Pa, 1996, pp 159-168.
18. King M.-C., Wieand S., Hale K., et al. Tamoxifen and Breast Cancer Incidence Among Women With Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA*. 2001; 286:2251-2256.
19. Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L., et al. Tamoxifen for the Prevention of Breast Cancer: Current Status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97, 22, 1652-1662.
20. Visvanathan K., Chlebowski R.T., Hurley P., et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on the Use of Pharmacologic Interventions Including Tamoxifen, Raloxifene, and Aromatase Inhibition for Breast Cancer Risk Reduction. *J Clin Oncol*, 2009, 27, 19, 3235-3258.
21. Vogel V.G., Costantino J.P., Wickerham D. L., et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing Breast Cancer *Cancer Prev Res* 2010; 3(6), 696–706.
22. Rebbeck T.R., Kauff N.D., Domchek S.M. Meta-analysis of Risk Reduction Estimates Associated With Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101(2): 80–87.
23. Hartmann L.C., Schaid D.J., Woods J.E. et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340(2):77-84.
24. McDonnell S.K., Schaid D.J., Myers J.L., et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(19):3938-3943.
25. [Hartmann L.C.](#), [Sellers T.A.](#), [Schaid D.J.](#), et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. [J Natl Cancer Inst](#). 2001;93(21):1633-1637.
26. Rebbeck T.R., Friebel T., Lynch H.T. Bilateral Prophylactic Mastectomy Reduces Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: The PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22,6:1055-1062.

## ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И МАРКЕРОВ ХИМИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ В ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

*Н.В. Литвяков, Е.В. Денисов, Е.Ю. Гарбуков, М.М. Цыганов, В.В. Волкоморов,  
М.К. Мерзлякова, М.В. Халюзова, Е.М. Слонимская, Н.В. Чердынцева*

НИИ онкологии СО РАМН, Томск

**Задача исследования.** Изучение экспрессии в опухолевой ткани молочной железы до лечения и после неoadьювантной химиотерапии (НАХТ) генов множественной лекарственной устойчивости (МЛУ): *MDR1*, *BCRP*, *BCRP1*, *LRP1*, *GSTP1*, *MRP1*, *MRP2* и *MRP3*, и генов-маркеров химиочувствительности: *TYMS*, *TYMP*, *Top2A*, *TUBB3*. Оценка взаимосвязи экспрессии с полиморфизмом генов МЛУ, генов репарации и антионкогенов.

**Материал и методы.** В исследование были включены 62 больных РМЖ T<sub>1-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub> с комбинированным лечением, включающим 2-4 курса НАХТ. мРНК, выделяли из биопсийного опухолевого материала до лечения и операционного материала после НАХТ. Оценку экспрессии проводили при помощи qRT-PCR и выражали в процентах по отношению к гену-рефери фермента *GAPDH*. Генотипирование по SNP-локусам проводили с использованием технологии TaqMan.

**Результаты.** Средний уровень экспрессии генов МЛУ в опухоли до лечения и после НАХТ статистически не различался. Начальный уровень экспрессии генов МЛУ (предсуществующая МЛУ) не был связан с эффектом НАХТ, но изменение их экспрессии в процессе химиотерапии (адаптивная МЛУ) ассоциировано с эффектом НАХТ. В общей группе уменьшение экспрессии генов *MDR1*, *BCRP*, *BCRP1*, *LRP1*, *GSTP1* и *MRP2* ассоциировано с частичной и полной регрессией опухоли, увеличение – со стабилизацией и прогрессированием. При антрациклин-содержащих схемах (CAF, FAC и CAH) эффект терапии взаимосвязан с изменением экспрессии генов *MDR1*, *BCRP1*, *LRP1* и *GSTP1*, начальный уровень экспрессии известных, для этих схем, маркеров чувствительности *Top2A*, *TYMS* и *TYMP* не имел значения. Положительный эффект таксотера отмечен при снижении экспрессии *LRP1*, *BCRP* и *MRP2*, а также в случае высокой экспрессии в опухоли до лечения маркера *TUBB3*. В докладе будут также представлены данные о влиянии генного полиморфизма на экспрессию генов МЛУ.

**Вывод.** Выявлена ключевая роль адаптивной МЛУ в резистентности к химиотерапии опухолевой ткани молочной железы.

*Научно-исследовательская работа (НК-490ПЗ) проведена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 гг.*

# **ПЕРВАЯ И ВТОРАЯ ЛИНИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ**

## **СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА**

*В.И. Борисов*

МГОКД №1, Москва

В мире отмечается стойкая тенденция к снижению заболеваемости раком желудка в последние два десятилетия. По данным Касчиато Д. (2010) заболеваемость и смертность снижаются на 2-7% во всех возрастных группах. Подобное снижение заболеваемости раком желудка регистрируется и в РФ. Так, в 2000 г. заболеваемость была отмечена в 33,2 случаях на 100 000 населения, а в 2006 г. – в 29,4 соответственно, т.е. снижение заболеваемости более чем на 15% (Чиссов В.И. и соавт., 2008).

Несмотря на внедрение в химиотерапевтическую практику новых, современных методов диагностики, процент больных 3-4 стадиями сохраняется весьма высоким и составляет 60-70%.

Выживаемость больных остается низкой за счет высокой частоты местно-распространенного опухолевого процесса (T<sub>3-4</sub> и N<sup>+</sup>). 5-летняя выживаемость в этой группе не превышает 30%.

Хирургический метод лечения рака желудка, до сих пор является единственным радикальным вмешательством, позволяющим излечивать больных.

Однако, более чем у 70% радикально оперированных больных диагностируются метастазы в регионарные лимфоузлы. Расширение объемов лимфодиссекции D<sub>2</sub> и выше не привело к улучшению отдаленных результатов (Барселона, 2010).

В связи с неудовлетворительными результатами хирургического лечения местно-распространенного рака желудка в течение многих лет разрабатывались методики комбинированного лечения с использованием адъювантной химиотерапии. Мета-анализ клинических исследований по адъювантной терапии более чем у 15000 больных раком желудка с использованием различных схем химиотерапии показал незначительное преимущество общей выживаемости в группе больных, получавших в послеоперационном периоде химиотерапию. Снижение относительного риска смерти продемонстрировано у 15% (Трякин А.А., 2009).

Таким образом, в настоящее время нет убедительных данных о преимуществе адъювантной химиотерапии у больных раком желудка, и её проведение является делом дальнейших клинических исследований.

Внутрибрюшинная адьювантная химиотерапия для профилактики метастазов по брюшине в основном изучалась в странах Азии и также пока не показала обнадеживающих результатов (Ху D.Z., 2004). Адьювантная химиолучевая терапия при раке желудка и пищеводно-желудочного соустья не используется в практической онкологии.

Незначительная эффективность адьювантной химиотерапии, а также выраженная общая токсичность явились основным фактором для изучения эффективности неоадьювантной химиотерапии. Теоретически преимуществом предоперационной химиотерапии является возможность достижения уменьшения размеров первичной опухоли, воздействие на регионарные лимфоузлы и снижение биологической злокачественности опухоли. Проведенные в Англии исследования у 503 больных с резектабельным раком желудка, которым проводилось 3 цикла химиотерапии по ECF до операции и 3 после операции. Аналогичное исследование было проведено во Франции. Было включено 224 пациента, которым до операции проводилось 2 курса цисплатин + 5-фторурацил, после чего выполнялась операция и в последующем в послеоперационном периоде назначались ещё 4 подобных цикла. 5-летняя выживаемость увеличилась с 23 до 36%, в другом исследовании – с 17 до 34%.

Указанные исследования демонстрируют перспективность предоперационной химиотерапии при местно-распространенном раке желудка.

Лекарственная терапия первично неоперабельного рака желудка с использованием фторпиримидинов в комбинации с другими цитостатиками в течение многих десятилетий являлась единственным методом лечения. Непосредственная эффективность составляла 20-40%, полные регрессии наблюдались в единичных случаях. Медиана выживаемости не превышала 6 мес.

Использование схем полихимиотерапии FOLFOX-4; FOLFOX-6; FUFOX позволило не только добиться увеличения непосредственного лечебного эффекта до 40–50%, но и увеличения продолжительности жизни до 8-10 мес.

Следует подчеркнуть, что в настоящее время горизонты лечения метастатического рака желудка значительно расширились.

В последнее десятилетие широко используются различные схемы полихимиотерапии с включением оксалиплатины, иринотекана, таксанов, кселоды, авастина позволяющие добиться не только увеличения непосредственного эффекта до 60-70%, но и удлинения продолжительности жизни до 12 месяцев.

В мультицентровом исследовании AVAGAST (2010) изучалось назначение больным с метастатическим раком желудка или первично-неоперабельным раком желудка двух схем химиотерапии.

**В 1 группу** было включено 387 больных, которым проводилась терапия Кселодой 1000 мг/м<sup>2</sup>×2 раза в день в течение 14 дней и цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в 1 день.

**Во 2 группе**, состоящей из 387 больных, назначалась терапия кселодой и цисплатиной в тех же дозах и бевацизумаб (авастин) в дозе 7,5 мг/кг в 1 день. Всего проводилось 6 курсов.

Контроль заболевания был отмечен в 67% и 76% случаев. Медиана без прогрессирования – 5,3 мес. и 6,7 мес. Общая выживаемость 10,1 мес. и 12,1 мес. соответственно.

Таким образом, добавление в схему лечения генерализованного рака желудка Авастина привело к значительному непосредственному эффекту и увеличению общей продолжительности жизни.

Новым достижением в онкологии является молекулярно-генетическая характеристика злокачественных опухолей. Было показано, что при многих опухолях имеет место гиперэкспрессия рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). При раке желудка гиперэкспрессия или амплификация *HER/2* наблюдается у 6-35% больных. По данным Van Cutsem E. et al. (2009) при исследовании *HER/2* у 3807 больных раком желудка у 22,1% выявлена его гиперэкспрессия.

В другом исследовании (Bang Y. et al 2008) из 2484 больных раком желудка гиперэкспрессия *HER/2* была обнаружена в 544 (21,9%) случаях. Конкордантность методов иммуногистохимического и FISH совпадала в 87,3% из 2218 исследованных опухолей. Следует подчеркнуть, что гиперэкспрессия *HER/2* зависит от локализации опухоли, так при раке желудка она определялась у 19,9%, а при раке пищевода-желудочного соустья в 32,2% случаев и дифференцировки опухоли.

Представляют несомненный интерес данные об эффективности Герцептина в группе больных раком желудка с гиперэкспрессией *HER/2*. Chung H. et al (2010) провели анализ рандомизированного исследования Герцептина в комбинации с Кселодой и цисплатиной или 5-фторурацила с цисплатиной у 584 больных с метастатическим раком желудка или первично-неоперабельных. В группе больных с гиперэкспрессией *HER/2* медиана времени без прогрессирования составляла 9,3 мес., в контрольной группе – 7 мес. Общая выживаемость 15,5 мес. и 13 мес. соответственно.

Таким образом, Герцептин в комбинации с активными цитостатиками позволяет добиться увеличения продолжительности жизни до 15 мес. в группе больных, которые раньше не переживали 8-10 мес. Внедрение в клиническую практику таргетных лекарственных препаратов позволяет добиться излечения ранее считавшихся опухолями, нечувствительными к противоопухолевым препаратам.

## ***ДНК-ДИАГНОСТИКА В ОНКОЛОГИИ***

### **СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕНОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА**

*Карпухин А.В.<sup>1</sup>, Бавыкин А.С.<sup>1</sup>, Н.В. Апанович<sup>1</sup>, Коротаева А.А.<sup>1</sup>, Шубин В.П.<sup>1</sup>,  
Сырцев А.В.<sup>1</sup>, Поспехова Н.И.<sup>1</sup>, Логинова А.Н.<sup>1</sup>, Петерс М.В.<sup>2</sup>, Капурников А.Ю.<sup>2</sup>, Зе-  
нит-Журавлева Е.Г.<sup>1</sup>, Гончарова Е.А.<sup>1</sup>, Грицай А.Н.,<sup>2</sup> Любченко Л.Н.<sup>2</sup>,  
Матвеев В.Б.<sup>2</sup>, Тюляндин С.А.<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Медико-генетический научный центр РАМН;

<sup>2</sup>Российский онкологический научный центр им. Блохина РАМН, Москва

Главные проблемы терапевтического лечения рака – недостаточная эффективность лекарственных средств и их значительное побочное воздействие вследствие низкой избирательности существующей химиотерапии. Низкая эффективность терапии, помимо отсутствия или малой представленности высокоэффективных средств, обусловлена также гетерогенностью раковых опухолей даже одной локализации по генотипическим нарушениям. В результате раковые опухоли одинакового типа и происхождения по-разному реагируют на лекарственную терапию. Достижения последних лет в сфере изучения генома раковой клетки открывают возможности создания средств терапии рака на принципиально новой основе. Блокируя действие некоторых генов, можно прервать развитие опухоли или вызвать гибель раковых клеток. Наиболее современный способ «выключения» генов основан на недавно обнаруженном явлении РНК-интерференции.

РНК-интерференция – природное явление, присущее в том числе и человеку. Преимущество его применения для требуемого «выключения» генов состоит в высокой избирательности и понятной природной функциональной активности.

Однако их практическое применение ограничивается рядом пока не решенных проблем. Одна из них состоит в определении генов, ингибирование которых будет наиболее эффективно для уничтожения раковых клеток при минимальных побочных эффектах. Мощным инструментом выявления таких генов служат сами искусственные иРНК. Высокая гетерогенность раковых опухолей даже одной локализации делает принципиально важным молекулярную характеристику раковых клеток, которая позволит определить «чувствительные» опухоли и в дальнейшем индивидуализировать лечение. Этот фактор пока недостаточно учитывается при разработке таргетных препаратов.

**Связь функциональной и структурной гетерогенности рака с терапевтическим лечением.** Нами исследуются функциональные характеристики более 20 генов, участвующих в зарождении и развитии рака ряда локализаций. Для этих генов оптимизированы



методы количественного определения уровня экспрессии, определяемой в здоровой и опухолевой тканях почки. Количественное определение экспрессии генов осуществляется с использованием ПЦР-РВ на приборе Step One Plus (Applied Biosystems; США). В частности, была сформирована панель генов, связанных с развитием рака почки. Критериями выбора генов служили значимость генов для развития рака почки, их присутствие в патогенной цепочке функциональных нарушений и наличие уже существующих таргетных препаратов к этим генам. Анализировали сформированные панели генов, профили экспрессии которых свидетельствуют о функциональных процессах в опухоли конкретного больного. Результаты анализа профилей экспрессии могут быть использованы в качестве прогностических маркеров ответа на терапию, указывая на потенциальные мишени терапевтического воздействия. Нами были получены сравнительные (в раковой и здоровой ткани) профили экспрессии генов для ряда больных. Наиболее часто повышенный уровень экспрессии при раке почки из 12 исследованных генов наблюдается в генах *VEGFR1*, *VEGFR2* и *VEGF*, указывая на частую необходимость блокирования генов, связанных с процессами ангиогенеза. Повышенная экспрессия хотя бы двух из указанных генов наблюдалась во всех исследованных случаях, в половине случаев были активированы все три указанных гена. Обнаружено частое понижение экспрессии гена *PDGFR $\alpha$*  при раке почки. На рис. приведен пример уровней экспрессии ряда генов исследованной панели в опухоли больного с раком почки по отношению к уровню экспрессии в нормальной ткани почки этого же больного.

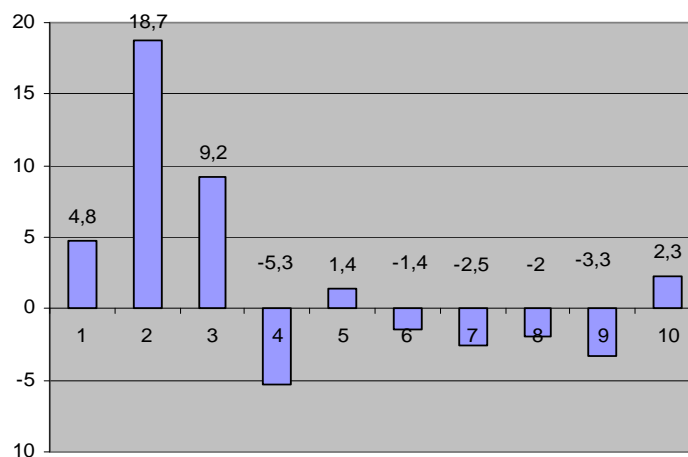


Рис. Уровни экспрессии ряда генов в опухоли рака почки относительно экспрессии в нормальной ткани почки.

По оси абсцисс даны гены: 1 – *VEGFR1*, 2 – *VEGFR2*, 3 – *VEGF121*, 4 – *PDGFR $\alpha$* , 5 – *PDGFR $\beta$* , 6 – *PI3K*, 7 – *PTEN*, 8 – *AXL*, 9 – *mTOR*, 10 – *EGFR*.

По оси ординат – отношение уровней экспрессии указанных генов в опухоли и в нормальной ткани. Отрицательные значения даны для наглядности и отражают меньшие значения экспрессии в опухоли по сравнению с нормальной тканью.

Уровень экспрессии наиболее выражено (на один-два порядка величины) отличался в опухоли по отношению к здоровой ткани в генах *VEGFR1* и *PDGFRα*. Причем самый низкий уровень экспрессии гена *PDGFRα* (в 500 раз ниже нормы) соответствовал наименьшему изменению экспрессии гена *VEGFR1* в опухоли по сравнению со здоровой тканью. И наоборот, неизменный уровень экспрессии гена *PDGFRα* соответствовал увеличенному примерно в 80 раз уровню экспрессии гена *VEGFR1* в опухоли. В исследованных образцах опухолей не были найдены изменения экспрессии в генах *PDGFRβ* и *PI3K*. В половине случаев опухолей была повышена экспрессия гена *EGFR*. Наблюдали как повышенную в 4 раза в опухоли экспрессию гена *PTEN*, так и пониженную в 2,5 раза относительно контрольной ткани. В двух случаях была повышена экспрессия гена *AXL*, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе течения заболевания.

Рядом авторов данного сообщения проводится определение экспрессии гена *HER2*, важного для принятия решения об использовании герцептина (трастузумаба) при лечении рака молочной железы, и гена *PTEN*, с уровнем экспрессии которого связана эффективность герцептина. Если рак молочной железы устойчив к герцептину при потере экспрессии гена *PTEN*, то при раковой опухоли мозга – мультиформной глиобластоме применение рапамицина, наоборот, эффективно. Низкая экспрессия гена *BRCAl* свидетельствует об увеличенной выживаемости при химиотерапии немелкоклеточного рака легкого с использованием гемидитабин/цисплатин. Для эффективной терапии, помимо функциональных характеристик раковых клеток, важно учитывать и структурные изменения в их геноме. В этом плане нами проводится определение мутаций в генах *KRAS*, *PTEN* и *BRAF*, актуальных для прогнозирования эффективности таргетной терапии при раке ряда локализаций (рак толстой кишки, легких, Т-клеточный лейкоз, меланома и т.д.), молекулярное определение рекомбинации *BCR-ABL*.

Проведено исследование мутаций в гене *EGFR* при раке легкого в связи с эффектом терапевтического воздействия. В опухолевой ткани больных в 24% случаев выявлены соматические мутации в гене *EGFR*, две из которых были новыми. Наиболее частая в европейских странах мутация L858R встретилась лишь однажды. Больные с мутациями получали лечение гефитинибом (иресса).

При наблюдении в течение 1,5 лет выжили все больные с мутацией в гене *EGFR*, в то время как в группе без мутаций выживаемость была низкой. Из полученных результатов следует необходимость определения мутаций в гене *EGFR* при раке легкого для повышения эффективности лечения этого заболевания. Для повышения эффективности лечения и минимизации побочных эффектов существенны не только изменения в геноме претерпевающей малигнизацию клетки, но и наследуемые особенности генов.

В частности, определяемые нами полиморфные варианты в гене *CYP2D6* связаны с ответом на тамоксифен при раке молочной железы, вариант в гене *UGT1A1\*28* – со степенью гематоксических эффектов при использовании иринотекана.

Отдельной строкой в этом ряду стоят гены-супрессоры наследственной предрасположенности к раку. В этом направлении нами выявлены характерные для российских больных спектры и частоты мутаций генов-супрессоров, развита генодиагностика наследственной предрасположенности к основным социально-значимым локализациям рака. Однако наследуемые мутации в ряде генов-супрессоров важны также для выбора и прогноза эффективности средств химиотерапии. Примеры такой зависимости даны в табл. 1.

Таблица 1

Мутации в генах-супрессорах рака и средства терапии

Мутация в гене	Локализация рака	Терапия
<i>BRCA1</i>	Молочная железа	Ингибиторы PARP1
<i>P53</i>	Синдром Ли-Фраумени, Рак молочной железы	Advexin
<i>MLH1/MSH2</i>	Колоректальный	Выбор средства химиотерапии

**Малые интерферирующие РНК в эффективной индукции апоптоза раковых клеток.** Примером взаимосвязи разных структурных характеристиках генома раковых клеток и функции генов сигнальных путей служит следующий анализ. Мы исследовали эффекты подавления функционального проявления некоторых генов с помощью малых интерферирующих РНК (миРНК) в клеточных линиях РТК: НТ-29 и CaCo2. Существенной характеристикой линии НТ-29 является наличие мутации в гене *APC*, который является также наследственной причиной этого рака. В линии клеток CaCo2 мутация в гене *APC* отсутствует. В соответствии с этим мы обнаружили, что экспрессия гена *c-Myc* в клетках НТ-29 приблизительно в 5 раз больше, по сравнению с экспрессией в клетках CaCo2. После трансфекции клеток миРНК и подавления функции гена *c-Myc* наблюдали апоптоз в клетках НТ-29 (17%, это в 3 раза больше по сравнению с контролем). Подавление гена *c-Myc* в культуре CaCo2 не приводило к значимому различию в числе апоптотических клеток по сравнению с контролем. При индукции апоптоза с использованием теплового шока (44 °С, 40 мин), нокдаун гена *c-Myc* приводил к увеличению числа апоптотических клеток. В то же время, апоптотический эффект после теплового шока был более выражен при ингибировании с помощью миРНК функции гена *HSPA5* (представителя семейства белков теплового шока 70, HSP70), в обеих клеточных линиях, по сравнению с эффектом подавления гена *c-Myc*.

Одновременное подавление вышеуказанных генов приводило к апоптозу 90% клеток в культуре HT-29 и 60% клеток CaCo2, что значительно превышает эффект теплового шока без подавления этих генов. Полученные данные демонстрируют различный эффект от подавления активности одних и тех же генов в раковых клетках в зависимости от структурных изменений в их геноме, а также значение изученных генов для развития способов лечения РТК, особенно опухолей, связанных с мутациями в гене *APC*.

Было проведено исследование по стимулированию апоптоза раковых клеток с помощью подавления экспрессируемой РНК ряда генов. Нокдаун генов достигался с помощью микро РНК (siRNA) длиной в 19-22 пар оснований и коротких петлевых РНК (shRNA), экспрессируемых в составе векторов. Определяли усиление апоптотического эффекта действия химиотерапевтических средств и спонтанный апоптоз в результате нокдауна генов на клеточных линиях рака толстой кишки. Был проведён ряд повторно воспроизводившихся экспериментов по РНК интерференции ингибиторов апоптоза (IAP), задействованных в каспазном цикле. В результате работы было показано, что совместная экспрессия анти – IAP-2 и FLIP shRNA при малых дозах оксалиплатина даёт соизмеримый эффект с отдельной 3-кратной дозировкой (LD40) оксалиплатина. «Коктейль» из shRNA (анти – IAP-2 и FLIP) и siRNA (анти IAP-5 и HspA5) приводит к апоптотической гибели клеток, количество которых в 2 раза превышает число апоптотических клеток при действии оксалиплатина указанной выше дозировки. Разные комбинации siRNA и shRNA с LD40 дозой оксалиплатина приводят к 68% апоптотической гибели клеток по сравнению со стандартными 10% в отрицательном контроле и 18% при LD40 оксалиплатина. Полученные данные демонстрируют, что интерферирующие РНК ингибиторов апоптоза могут рассматриваться в качестве перспективного инструмента для разработки новых средств терапии рака, а также для усиления терапевтического эффекта, вызываемого стандартной химиотерапией, и снижения её нагрузки на организм пациента.

**Функциональные процессы в микроокружении опухоли.** В последнее время растёт число данных о влиянии микроокружения на процессы зарождения и развития злокачественной опухоли. Например, показано, что изменение экспрессии генов сигнального пути *hedgehog*, ассоциированного с развитием рака в ряде тканей, происходит не в самих раковых клетках, а в прилегающей ткани (Yach et al., Nature, 2008, V. 455, P. 406-410). Эти данные рассматриваются как важные для разработки новых методов терапии рака (Curran and Ng., Nature, 2008, V. 455, P. 293-294). Мы исследовали экспрессию генов *BRCA1* и *BRCA2*, а также рецептора эстрогена (ER) в различных образцах ткани яичников: раковой опухоли, примыкающей к опухоли здоровой ткани и ткани, отдаленной от опухоли.

Уровень экспрессии генов указанных генов определяли с помощью ПЦР в реальном времени. Было обнаружено, что в трети исследованных случаев экспрессия ген *ER* была максимальна в примыкающей к опухоли ткани относительно экспрессии в раковой опухоли и в нормальной ткани. Экспрессия гена *BRCA1* в опухоли рака яичников относительно отдаленной от опухоли ткани была снижена в основном числе случаев.

Понижение экспрессии гена *BRCA1* в опухоли статистически значимо, что не наблюдается для гена *BRCA2*. Полученные результаты соответствуют роли гена *BRCA1* при наследственной форме рака яичников и указывают на его значение в развитии спорадической формы рака этой локализации.

В около опухолевом окружении экспрессия гена *BRCA1* была снижена в сравнении с экспрессией в опухоли в 67% случаев. В тех же образцах соотношение экспрессии гена *BRCA2* в опухоли и около опухолевом пространстве было обратным относительно экспрессии гена *BRCA1*.

Результаты впервые демонстрируют взаимосвязь экспрессии генов-супрессоров *BRCA1* и *BRCA2* в тканях злокачественной опухоли и в около опухолевом пространстве. Обнаруженное явление свидетельствует о связи функциональных процессов в раковой опухоли и в окружающей ее ткани и, учитывая супрессорную и регуляторную роль генов *BRCA1/2*, об их важности для развития рака.

Полученные данные важны для понимания взаимодействия опухоли и ее микроокружения и могут быть востребованы при разработке новых способов терапии рака яичников.

## АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВОЗРАСТОМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

*Н. В. Чердынцева<sup>1</sup>, М. В. Завьялова<sup>1; 4</sup>, С. В. Вторушин<sup>1; 4</sup>, Е. М. Слонимская<sup>1; 4</sup>,  
Е. Ю. Гарбуков<sup>1</sup>, Н. В. Литвяков<sup>1</sup>, М. Н. Стахеева<sup>1</sup>, Н. Н. Бабышкина<sup>1</sup>,  
Е. А. Малиновская<sup>1</sup>, Е. В. Денисов<sup>1</sup>, И.Н.Лебедев<sup>2</sup>, М. С. Назаренко<sup>2</sup>, В. Н. Максимов<sup>3</sup>,  
М. И. Воевода<sup>3</sup>, Е.Л.Чойнзонов<sup>1; 4</sup>, В. М. Перельмутер<sup>1; 4</sup>*

<sup>1</sup>НИИ онкологии СО РАМН, Томск,

<sup>2</sup>НИИ медицинской генетики СО РАМН, Томск,

<sup>3</sup>НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск,

<sup>4</sup>ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, Томск

Подавляющее большинство злокачественных новообразований человека являются возраст-зависимыми, заболеваемость растет экспоненциально с возрастом. Более 75% злокачественных эпителиальных опухолей обнаруживают у пациентов старше 55 лет, в частности, именно в этом возрасте у женщин диагностируются более 80% всех раков молочной железы (РМЖ) [1]. Eppenberg-Castori с соавторами при ретроспективной оценке показателей выживаемости у 83 нелеченных пациенток с РМЖ, разделенных на 2 группы: до 46 лет и старше 69 лет – показали 30%-ную десятилетнюю выживаемость у «молодых» по сравнению с 70% в старшем возрасте. При этом выравнивание групп по показателям злокачественности и индекса пролиферации опухолевых клеток не привело к исчезновению различий по исходу, что свидетельствует о наличии пока неизвестных биологических характеристик, обеспечивающих различное клиническое поведение гистологически сходных опухолей, возникающих в раннем или позднем возрасте [2]. Молодой возраст является независимым критерием плохого прогноза. Эстроген-рецептор (ER) отрицательные опухоли чаще встречаются у молодых женщин, тогда как у пожилых преобладают эстроген-рецептор положительные, с повышением уровня экспрессии рецепторов в клетках, при этом существенно снижена доля ERBB и EGFR положительных опухолей.

Прогностически неблагоприятные опухоли (большой размер, вовлечение лимфоузлов, высокая злокачественность, рецептор-негативные) наблюдаются преимущественно у женщин, заболевших в период сохраненной менструальной функции, у пациенток старше 55 лет преобладают прогностически благоприятные опухоли [3]. Клинические наблюдения и изучение биологических маркеров опухоли свидетельствуют о том, что поздний РМЖ биологически менее агрессивен, чем РМЖ, развивающийся у более молодых женщин, даже в случае одинакового положительного ER-статуса.

При оценке стандартных прогностических и предсказательных маркеров (гистологический тип, злокачественность, стадия, индексы апоптоза и пролиферации и ряда ИГХ маркеров: *ER*, *PR*, *ERBB*, *EGFR*, *p53*, *S2* – было показано, что  $ER^+$  опухоли у молодых демонстрируют более высокий пролиферативный, инвазивный, ангиогенный и протеолитический потенциал, более выраженную генетическую нестабильность, чем у пожилых, что потенциально объясняет их раннюю клиническую манифестацию и плохой прогноз.

**Клинико-патологические особенности рака молочной железы у больных с сохраненной менструальной функцией и в менопаузе.** Примечательно, что даже при одинаковом уровне экспрессии таких биомаркеров инвазивности и ангиогенеза, как протеазы uPA, катепсин Д и VEGF, их прогностическая значимость была показана только для молодых больных РМЖ [2; 4].

Принимая во внимание гормонзависимую природу РМЖ, резонно полагать, что изменение гормонального статуса может модифицировать не только риск формирования РМЖ, но и характер прогрессии.

Однако самостоятельная роль состояния менструальной функции в прогрессии рака молочной железы остается недостаточно изученной. Мы провели исследования по оценке взаимоотношения 3 форм опухолевой прогрессии: формирования первичного опухолевого узла, о котором судили по его размеру, лимфогенного и гематогенного метастазирования у больных РМЖ с сохраненной менструальной функцией в возрасте 35 лет и старше и пациенток, находящихся в менопаузе. Из исследований были исключены случаи рака у женщин моложе 35 лет, существенное отличие патогенеза которого часто обусловлено наследственной патологией генома.

В исследование были включены 389 больных инфильтрирующим протоковым раком молочной железы  $T_{1-4}N_{0-3}M_0$  с уницентрической формой роста в возрасте от 35 до 80 лет, находящихся на лечении в отделении общей онкологии НИИ онкологии СО РАМН с 1999 по 2007 г. У 157 (40,4%) пациенток менструальная функция была сохранена, у 232 (59,6%) регистрировалось состояние менопаузы. 297 пациенткам в плане предоперационного лечения проводилось 2-4 курса химиотерапии по схемам CMF, CAF, TC, CAH и CMX. 92 больные неoadьювантной химиотерапии не получали. 276 (71%) больным была проведена радикальная мастэктомия, 113 (29%) – радикальная резекция молочной железы с аксиллярной лимфаденэктомией.

В послеоперационном периоде 162 больным проводилась адьювантная химиотерапия по стандартной схемам CMF, CAF, TC, CAH и CMX. 124 больным в постменопаузе назначалась антиэстрогенная терапия тамоксифеном. 122 больные послеоперационного лечения не получали.

Сроки наблюдения за больными составили 5 лет. Анализировались первичные документы – истории болезни и амбулаторные карты больных. Морфологическому исследованию подвергался операционный материал. Оценивалась ткань первичных опухолевых узлов и все аксиллярные лимфатические узлы. Диагноз рака молочной железы устанавливался согласно «Гистологической классификации опухолей молочной железы» (ВОЗ, Женева, 2003).

При исследовании инфильтративного компонента рака молочной железы выделяли тубулярные, трабекулярные, микроальвеолярные, солидные структуры, группы клеток, указывалось количество структур в инфильтративном компоненте в каждом случае. Представительство микроальвеолярных структур в инфильтративном компоненте определялось по трехбалльной системе, где 1 баллом обозначались случаи с наличием микроальвеолярных структур до 10%, 2 баллами – >10% – <75% микроальвеолярных структур, 3 баллами > 75%. Степень злокачественности оценивали по модифицированной схеме P. Scarff, H. Bloom и W. Richardson. При этом учитывали количество тубулярных и протоковых структур, число митозов и клеточный полиморфизм. Иммуногистохимическое исследование проводили по стандартной методике. При исследовании применяли антитела фирмы «Dako» к рецепторам эстрогена (клон 1D5, RTU, мышинные) и к рецепторам прогестерона (клон PgR636, RTU, мышинные). Экспрессию рецепторов к половым гормонам оценивали по 3– балльной шкале (слабая, средняя и выраженная степени). Для оценки выраженности экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону определяли процент клеток, имеющих рецепторы, и «показатель экспрессии» (ПЭ) [5].

Проводилось исследование морфологического строения всех аксиллярных лимфатических узлов. При гистологическом исследовании пораженных метастазами лимфоузлов определялся такой параметр, как степень замещения ткани лимфоузла метастазом. Было выделено четыре степени замещения: до 10%; от 10 до 50%; от 50 до 75% и тотальное замещение (более чем на 75% – тотальное).

Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ «Statistica 6.0 for Windows». Применялся дисперсионный, корреляционный анализ по Спирмену, критерий  $\chi^2$ , метод логистической регрессии, показатель выживаемости по Каплан-Мейеру. Обсуждаются результаты с достоверностью различий при  $p < 0,05$  и с тенденцией различий при  $p < 0,1$ . *Особенности строения первичного опухолевого узла, связанные с возрастом пациенток.* У больных в менопаузе, в отличие от пациенток с сохраненной менструальной функцией, обнаружены явления «фенотипического дрейфа» инфильтративного компонента первичного опухолевого узла, проявляющегося в нарастании гистологического разнообразия структур инфильтративного компонента по мере увеличения размера новообразования.



При наличии одного типа структур в инфильтративном компоненте размер первичного опухолевого узла составлял:

2,7±1,3 см, двух – 3,2±1,9 см, трех – 2,8±1,2 см, четырех – 3,9±2,3 см (F=4,1; p=0,007).

В группе пациенток с сохраненной менструальной функцией чаще выявлялся положительный рецепторный статус (соответственно: 63,2 и 37,2%; p=0,03), при котором определялись опухоли меньшего размера, в сравнении со случаями с отрицательным рецепторным статусом (соответственно: 1,7±0,7 и 4,2±3,2; F=4,0; p=0,03).

*Особенности лимфогенного метастазирования, связанные с возрастом пациенток.* Лимфогенные метастазы выявлялись чаще при наличии в инфильтративном компоненте первичной опухоли большего разнообразия структур. Эта закономерность была ярко выражена у больных в менопаузе – при одном типе структур в инфильтративном компоненте частота лимфогенного метастазирования составляла – 24%; двух – 42%; трех – 65%; четырех – 75% ( $\chi^2=27,3$ ; p=0,000005). В отличие от этого, у больных с сохраненной менструальной функцией и проявлялась только на уровне тенденции – при одном типе структур в инфильтративном компоненте частота лимфогенного метастазирования составляла – 39%; двух – 28%; трех – 55%; четырех – 44% ( $\chi^2=6,9$ ; p=0,07). Подобная же закономерность прослеживалась и относительно наличия в инфильтративном компоненте микроальвеолярных структур.

У пациенток с раком молочной железы, находящихся в состоянии менопаузы, частота метастатического поражения регионарных лимфоузлов была выше (71%) при наличии в инфильтративном компоненте микроальвеолярных структур, а при отсутствии таковых в прослеживалась в 25% наблюдений ( $\chi^2=43,8$ ; p=0,000000). В группе больных с сохраненной менструальной функцией в случаях наличия микроальвеолярных структур лимфогенные метастазы присутствовали в 47% случаев, а при их отсутствии в 32% ( $\chi^2=3,5$ ; p=0,06). Обнаруженная закономерность имела и количественную выраженность у пациенток, находящихся в состоянии менопаузы, когда частота лимфогенного метастазирования возрастала при увеличении количества микроальвеолярных структур в инфильтративном компоненте. В случаях, когда представительство микроальвеолярных структур превышало 75% от всех остальных, метастазы в регионарных лимфатических узлах выявлялись в 89% наблюдений ( $\chi^2=51,7$ ; p=0,000000).

*Особенности гематогенного метастазирования, связанные с возрастом пациенток.* Было обнаружено, что общеизвестная связь вероятности гематогенного метастазирования с количеством пораженных метастазами лимфатических узлов имеет прогностическое значение только у больных, находящихся в состоянии менопаузы. В этой группе пациенток отдаленные метастазы выявлялись чаще при наличии большого чис-

ла ( $7,0 \pm 7,1$ ) пораженных метастазами лимфоузлов ( $F=12,9$ ;  $p=0,0004$ ). У больных с сохраненной менструальной функцией подобная связь отсутствовала ( $F=0,6$ ;  $p=0,42$ ).

Кроме этого, у больных, находящихся в состоянии менопаузы, риск развития гематогенной диссеминации был связан не только с выраженностью лимфогенного метастазирования, но и с некоторыми морфологическими особенностями лимфогенных метастазов. Так, гематогенные метастазы обнаруживались чаще (в 84% случаев,  $p=0,003$ ) при наличии и большом количестве ( $5,6 \pm 4,6$ ) тотально пораженных метастазами лимфоузлов ( $F=13,2$ ;  $p=0,0006$ ), а также при большом числе разных типов замещения метастазами лимфоузлов ( $p=0,0008$ ).

Таким образом, результаты исследования позволили обнаружить новые морфоклинические параметры, отражающие закономерности развития трех видов прогрессии рака молочной железы: роста первичного опухолевого узла, лимфогенного и гематогенного метастазирования. Обнаружены существенные различия их проявлений в зависимости от состояния менструальной функции. Главным отличием течения рака молочной железы у больных в менопаузе является связь лимфогенного метастазирования с морфологией первичного опухолевого узла, а гематогенного метастазирования с выраженностью лимфогенного. Наличие определенного биологического фенотипа опухоли в разных возрастных периодах очевидно обеспечивается специфическими молекулярно-генетическими особенностями, сведений о которых в литературе чрезвычайно мало.

#### **Молекулярно-генетические особенности РМЖ в молодом и пожилом возрасте.**

Недавно начавшиеся исследования роли мутаций ДНК, различий в генной экспрессии, эпигеномных изменений патогенетически значимых для РМЖ сигнальных путей свидетельствуют о разном их вкладе в возраст-зависимые различия клинических проявлений злокачественных новообразований молочной железы. Тестирование мутаций в гене *TP53* показало, что в старшей группе в 1,5 раза чаще встречаются  $ER^+$  опухоли с «диким» (нормальным) *p53* и в 2 раза реже  $ER^-$  опухоли с неповрежденным *p53*, чем у молодых пациентов. Сравнительная геномная гибридизация не выявила существенных различий в частоте геномных aberrаций в зависимости от возраста. Однако оценка паттерна генной экспрессии (микроаррей) выявила значительные возраст-специфические различия, а именно, более высокую экспрессию  $ER$ , опухолевых супрессоров, индукторов апоптоза, регуляторов дифференцировки при сниженном уровне регуляторов роста и митотических факторов у постменопаузальных больных РМЖ по сравнению с молодыми [6]. Все это указывает на существование различных фундаментальных механизмов развития этих опухолей и требует дальнейших исследований для выявления механизмов этих различий и разработки информативных прогностических критериев гормонзависимого РМЖ.

Старение многоклеточных организмов может рассматриваться как эволюционно сложившийся механизм клеточного ответа для защиты от злокачественной трансформации, поскольку он включает апоптоз и клеточное старение, направленные на элиминацию или предотвращение пролиферации генетически поврежденных клеток [7]. Показана важная роль генов *TP53* и *p16(INK4a)* в процессах старения и канцерогенезе, которые выполняют 2 рода функций.

С одной стороны, их участие в улучшении метаболических процессов, антиоксидантной защиты, транскрипционный ответ *p53* способствуют уменьшению риска генетических повреждений, защищая от рака и старения.

С другой стороны, обуславливающее клеточное старение укорочение теломер и сверхэкспрессия *p16* как результат дерепрессии гена *INK4aARF*, направлены на снижение клеточной пролиферации и предотвращение онкогенеза, но при этом происходит ускорение старения за счет лимитирования регенеративного потенциала популяции стволовых клеток [8].

Белковый продукт гена *p53* обеспечивает генетический гомеостаз, поддерживая стабильность генома в условиях генотоксических воздействий. Полученные в последние годы экспериментальные и клинико-эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что ген-онкосупрессор *p53*, являющийся ключевым регулятором ответа на повреждение ДНК, может играть различную роль у молодых и стареющих организмов. Известно, что *p53* опосредованная опухолевая супрессия достигается путем «ареста» клеточного цикла (для репарации повреждений), клеточной смерти в случае нерепарируемых нарушений ДНК, а также индукцией состояния клеточного старения, которое, по сути, является постоянной остановкой клеточного цикла (невозможностью пролиферации). Накопление стареющих клеток приводит к тканевой дегенерации, изменению их функции, и, как следствие, – приобретению клетками микроокружения способности к промоции опухолевого фенотипа [9]. В связи с этим полагают, что высокая активность *p53* защищает от злокачественной трансформации в раннем периоде жизни, но ускоряет приобретение фенотипа старения и связанного с этим позднего рака. Наши данные по изучению ассоциации полиморфизма *p53* с РМЖ согласуются с вышесказанным. Для женщин в менопаузе мы выявили модифицирующее влияние носительства мажорных аллелей гена *TP53* (функционально значимый Arg72Pro-полиморфизм) в сочетании с функционально полноценными генотипами интрона 3 и 6, повышающее риск формирования РМЖ. Эти данные наряду с литературными, указывают на существование различных механизмов вовлечения *p53* в патогенез РМЖ у женщин репродуктивного возраста и в менопаузе.

Важное значение в поддержании баланса между старением и злокачественной трансформацией имеют механизмы репарации. Мы ранее показали, что комбинация вариантных генотипов *p53* и одного из ключевых генов репарации ДНК *XRCC1* ассоциированы с раком легких у молодых курящих индивидуумов, тогда как комбинации нормальных аллелей повышают риск РЛ в возрасте старше 60 лет независимо от фактора курения [10]. Анализ распределения генотипов ряда других патогенетически значимых для РМЖ генов также позволил выявить существенные различия в ассоциациях вариантных генотипов с РМЖ в репродуктивном и менопаузальном периодах. Нами было проведено генотипирование по большой группе не связанных с наследственной формой РМЖ полиморфных генов, вовлеченных в патогенез спорадического РМЖ, включающих гены апоптоза и репарации, интерлейкинов, ферментов метаболизма стероидных гормонов и ксенобиотиков, генов метаболизма фолатов, модифицирующих статус метилирования генома. Мы обнаружили протективную роль вариантного аллеля *677T* (снижение активности фермента) и рисковую значимость нормального генотипа гена ключевого фермента метаболизма фолиевой кислоты *MTHFR* для женщин с сохраненным менструальным циклом, при этом не выявлено связи с РМЖ для женщин, находящихся в менопаузе. Мутантный генотип *del19/del19* гена *DHFR*, имеющего важное значение в регуляции соотношения процессов ДНК синтеза и метилирования, повышает риск РМЖ только у женщин репродуктивного возраста. Интересно, что полиморфизм обоих генов, играющих важную роль в метилировании ДНК с вовлечением процессов метаболизма фолатов, связан с РМЖ у более молодых женщин, с сохраненной репродуктивной функцией, и не оказывает модифицирующего влияния для менопаузальных женщин. Поскольку *MTHFR* является одним из ключевых белков, определяющим образование пула метильных группировок для реакций метилирования ДНК, то носительство мутантных аллелей должно приводить к уменьшению вероятности aberrантного метилирования отдельных локусов генома. В этом отношении особый интерес представляют полученные в настоящем исследовании данные об ассоциации генотипов *677CT* и *677TT*, содержащих мутантный аллель *677T*, с позитивным статусом рецептора эстрогена, поскольку известно, что в регуляции экспрессии гена *ER* значительная роль отводится эпигенетическим механизмам.

Фенотип клеточного старения – арест клеточного цикла, изменение клеточной функции, проявляющееся секрецией факторов деградации экстраклеточного матрикса (ЭКМ), воспалительных цитокинов, ростовых факторов. В последние годы появляется все больше доказательств, что стареющая строма, преимущественно накопление стареющих фибробластов, способствует злокачественной трансформации эпителия путем ремоделирования ЭКМ, промоции инвазии и роста предраковых клеток посредством секреции указанных выше цитокинов [9].

Экспрессирующийся на фибробластах *FGFR2* (рецептор к фактору роста фибробластов 2, кодирует рецептор тирозин-киназы) вовлечен в регуляцию роста, инвазивности, подвижности опухолевых клеток, процессы эпителиально-мезенхимального перехода. Он может функционировать как онкоген или антионкоген в зависимости от условий микроокружения. В последние годы в полногеномных исследованиях выявлен высокий атрибутивный риск полиморфизма *FGFR2* в формировании РМЖ в европейской популяции, подтвержденный затем для афро-американцев и азиатов [11–13], в России нами и группами исследователей из Новосибирска и Санкт-Петербурга получены данные о связи различных полиморфизмов *FGFR2* с РМЖ [14–16]. Полагают, что полиморфизм *FGFR2* сайт-специфичен, поскольку не было обнаружено его связи с раком эндометрия, кишечника, простаты [17]. Вариантные аллели приводят к повышению экспрессии *FGFR2* на фибробластах. Показана четкая ассоциация полиморфизма *FGFR2* с *ER* положительными опухолями, то есть с определенным патологическим субтипом, которая реализуется через сигнальные пути функционирования эстрогенов и прогестеронов [11; 13; 18; 19]. На выборке в 395 больных РМЖ сибирского региона (европеоидов) мы выявили, что как и в европейской популяции, полиморфизм гена *FGFR2* ассоциирован с  $ER^+$  и  $PR^+$  протоковым РМЖ ( $p=6,8 \times 10^{-4}$ , при этом относительный риск составляет 2,77(1,42–5,43) для женщин с сохраненной репродуктивной функцией и 2,09 (1,1–3,97) для женщин в пери- и постменопаузе. В ряде исследований последних лет выявлено взаимодействие полиморфизма *FGFR2* и функционально связанных с ним генов *MAP3K1*, *TOX3* с семейной историей и репродуктивными факторами, найдена ассоциация этих полиморфизмов с развитием рака у женщин до 40 лет [20–22]. Показана высокая экспрессия *FGFR2* в *BRCA* ассоциированных опухолях [23]. Все эти данные указывают, что полиморфизм *FGFR2* может, по крайней мере, частично представлять необъясненный генетический риск для РМЖ, формирующегося в молодом возрасте, дополнительно к генам *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *p53*, *CHEK2* и *NBS1* с зародышевыми мутациями, которые ответственны за наследственную неполноценность систем обеспечения целостности генома [16; 24].

Таким образом, генетические варианты влияют на патологические субтипы РМЖ и подтверждают наличие биологических различий его  $ER^+$  и  $ER^-$  субтипов. Выявленные клиничко-морфологические и молекулярно-генетические особенности рака молочной железы, возникающего в пре- и менопаузальный период, следует учитывать при изучении механизмов канцерогенеза и опухолевой прогрессии.

Дальнейшие исследования по выяснению этиологической гетерогенности РМЖ позволят уточнить критерии прогноза развития разных форм прогрессии, чувствительности к нео- и адьювантной терапии и исхода заболевания в рассматриваемых группах, повысить эффективность профилактики, ранней диагностики и лечения.

*Благодарности. Исследование выполнено в рамках интеграционного проекта СО РАМН «Молекулярно-генетические механизмы формирования и прогрессии РМЖ: разработка критериев риска, прогноза клинического течения и чувствительности к химиотерапии на основании выявления информативных маркеров опухоли и организма».*

**Список литературы:**

1. Thun M.J., Jemal A. Cancer epidemiology. In: Kufe D.W., Bast R.C., Hait W.N., Hong W.K., Pollock R.E., Weichselbaum R.R., Holland J.F., Frei E., III, editors. Cancer 7 medicine. BC Decker Inc. Hamilton. 2006. P. 339-53.
2. Eppenberger-Castori S., Moore D.H., Thor A.D. et al. Age-associated biomarker profiles of human breast cancer // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2002. Vol. 34. P.1318–30.
3. Benz C.C. Impact of aging on the biology of breast cancer // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2008. Vol.66 (1). P. 65–74.
4. Zhou Y., Yau C., Gray J.W. et al. Enhanced NF $\kappa$ B and AP-1 transcriptional activity associated with antiestrogen resistant breast cancer // BMC Cancer. 2007. Vol. 7. P. 59.
5. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / Издание 3-е, дополненное и переработанное. Под редакцией С.В. Петрова и Н.Т. Райхлина – Казань, 2004. – 456 с.
6. Yau C., Fedele V., Roydasgupta R. et al. Aging impacts transcriptome but not genome of hormone dependent breast cancers// Breast Cancer Res. 2007. Vol. 9 (5). P. R59.
7. Campisi J. Aging, tumor suppression and cancer: high wire-act// Mech. Ageing Dev. 2005. Vol.126. P. 51–8.
8. Serrano M., Blasco M.A. Cancer and ageing: convergent and divergent mechanisms // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2007. Vol. 8. P. 715–22.
9. Rodier F., Campisi J., Bhaumic D. Two faces of p53: aging and tumor suppression // Nucleic Acid Res. 2007. Vol. 35 (22). P. 7475–7484.
10. Cherdyntseva N.V., Gervas P.A., Litvyakov N.V. et al. Age-related function of tumor suppressor gene TP53: contribution to cancer risk and progression // Exper oncol. 2010. Vol. 32 (3). P.1-5.
11. Hunter D.J., Kraft P., Jacobs K.B. et al. A genome-wide association study identifies alleles in FGFR2 associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer // Nat. Genet. 2007. Vol. 39 (7). P. 870-4.
12. Easton D.F., Pooley K.A., Dunning A.M. et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci // Nature. 2007. Vol. 447 (7148). P.1087-93.
13. Liang J., Chen P., Hu Z. et al. Genetic variants in fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) contribute to susceptibility of breast cancer in Chinese women // Carcinogenesis. 2008. Vol. 29 (12). P. 2341-6.
14. [Boyarskikh U.A.](#), [Zarubina N.A.](#), [Biltueva J.A.](#) et al. Association of FGFR2 gene polymorphisms with the risk of breast cancer in population of West Siberia. // [Eur. J. Hum Genet.](#) 2009. Vol.17 (12). P.1688-91
15. Cherdyntseva N.V, Slonimskaya E.M, Perel'muter V.M et al. Germ line polymorphism in breast cancer risk and progression in Siberian population of Russia. Tomsk Region and Taiwan: Experience of Scientific – Technical and Innovation Cooperation // Proceeding of Siberian-Taiwan Forum 16-17 September, Tomsk pp. 19-25, 2009.
16. [Gorodnova T.V.](#), [Kuligina E.Sh.](#), [Yanus G.A.](#) et al. Distribution of FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1, and 8q24 alleles in genetically enriched breast cancer patients versus elderly tumor-free women // [Cancer Genet Cytogenet.](#) 2010. Vol.199 (1). P. 69-72.
17. [Mcinerney N.](#), [Colleran G.](#), [Rowan A.](#), et al. Low penetrance breast cancer predisposition SNPs are site specific // [Breast Cancer Res. Treat.](#) 2009. Vol. 117 (1). P. 151-9.

18. [Reeves G.K.](#), [Travis R.C.](#), [Green J.](#) et al. Incidence of breast cancer and its subtypes in relation to individual and multiple low-penetrance genetic susceptibility loci // [JAMA](#). 2010. Vol.304 (4). P. 426-34.
19. [Garcia-Closas M.](#), [Hall P.](#), [Nevanlinna H.](#), et al. Heterogeneity of breast cancer associations with five susceptibility loci by clinical and pathological characteristics. // [PLoS Genet](#). 2008. Vol. 4 (4).
20. [Latif A.](#), [Hadfield K.D.](#), [Roberts S.A.](#) et al. Breast cancer susceptibility variants alter risks in familial disease // [J. Med. Genet](#). 2010. Vol. 47 (2). P. 126-31.
21. [Kawase T.](#), [Matsuo K.](#), [Suzuki T.](#) et al. FGFR2 intronic polymorphisms interact with reproductive risk factors of breast cancer: results of a case control study in Japan // [Int J. Cancer](#). 2009. Vol.125 (8). P. 1946-52.
22. Tierney R.M., Thompson D., Ivanovich J. et al. FGFR single-nucleotide polymorphism and risk of early-onset breast cancer // *I. J. Radiation Oncol. Biol. Physics*. 2008. Vol. 72 (1). P. S154.
23. Bane A.L., Pinnaduwege D, Colby S. et al. Expression profiling of familial breast cancers demonstrates higher expression of FGFR2 in BRCA2-associated tumors // *Breast Cancer Res Treat*.2009.Vol.117. P.183-191.
24. [Ozolina S.](#), [Sinicka O.](#), [Jankevics E.](#) et al. The 4154delA mutation carriers in the BRCA1 gene share a common ancestry // [Fam Cancer](#). 2009. Vol. 8(1). P.1-4.

## АНАЛИЗ СОМАТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОЧИПОВ

*Т.В. Наседкина, М.А.Емельянова, Ю.Е. Яценко, Ф.А. Амосенко, Л.Н. Любченко*

ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва  
Медико-генетический научный центр РАМН, Москва  
РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Соматические мутации в опухолевых клетках могут служить диагностическими и прогностическими маркерами, а также определять чувствительность к противораковым препаратам.

Детекция соматических мутаций в *K-Ras* в клетках ряда солидных опухолей имеет важное прогностическое значение при назначении противоопухолевой терапии. Знание статуса гена *K-Ras* у конкретного пациента позволяет подобрать индивидуальное лечение, увеличивая его эффективность и уменьшая риск развития токсических реакций.

Разработан биочип, позволяющий определять наиболее часто встречающиеся мутации в 12; 13 и 61 кодонах гена *K-Ras*. Сложность детекции соматических мутаций в биоптате опухоли заключается в резком количественном преобладании последовательностей дикого типа над мутантными.

Для подавления амплификации последовательностей дикого типа в реакционную смесь вводили специфические LNA-олигонуклеотиды. Продукты амплификации гибридизовали с олигонуклеотидными зондами, иммобилизованными на поверхности биочипа. Исследовали клинические образцы ДНК пациентов с опухолями поджелудочной железы. Мутации были обнаружены в 35 (77%) образцах из 46. Метод позволяет определять мутации при наличии 4% опухолевых клеток в образце.

Также разработаны биочипы для определения мутаций в генах *NPM1* и *FLT3* при гемобластозах. Исследованы 140 образцов ДНК детей, больных острым нелимфобластным лейкозом. Мутации в гене *NPM1* были обнаружены у 7 (5%) из 140 пациентов.

Разработанные биочипы позволяют быстро и с высокой достоверностью определять соматические мутации в опухолевых клетках и могут быть использованы в рутинной клинической диагностике.

*Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (проект № 08-04-01480).*



# ***ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ***

## **ОПЫТ СКРИНИНГА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В МОСКВЕ**

*А.М. Сдвижков, В.И. Борисов, И.Д. Васильева, В.В. Евтягин,  
Т.Д. Кропачева, И.П. Свичкарь*

Онкологический клинический диспансер №1, г. Москва

В структуре онкологических заболеваний у женщин в г. Москве рак молочной железы с 1996 г. вышел на первое место, и заболеваемость сохраняет тенденцию к увеличению: в 2000 г. она составила 73,8 на 100 000 женского населения, а в 2009 г. – 93,8 соответственно.

В стратегии борьбы с РМЖ нет альтернативы вторичной профилактике, то есть скринингу, под которым подразумевается массовое периодическое обследование здоровых женщин, не предъявляющих жалоб на наличие опухоли в молочной железе, с целью выявления скрыто протекающего онкологического заболевания в той стадии, когда оно может быть излечено существующими методами лечения.

Скрининг должен отвечать следующим требованиям:

- обладать высокой чувствительностью и специфичностью;
- приносить минимальный вред здоровью обследуемых;
- оборудование должно быть простым в эксплуатации и содержании;
- стоимость затрат должна быть приемлемой.

Указанным требованиям соответствует маммографический скрининг, позволяющий выявлять широкий спектр новообразований от микрофокусов рака *in situ* до крупных инвазивных очагов поражения.

Эффективность использования рентгеномаммографии в качестве скрининга РМЖ оценена в многочисленных рандомизированных исследованиях проведенных в США, Канаде, Финляндии, Великобритании, Швеции.

Маммографический скрининг позволяет уменьшить смертность от РМЖ на 30% через 5–7 лет от начала скрининга и на 20% через 15–20 лет. (L. Tabar, H.H. Chen, 1997; В.Ф. Семиглазов с соавт., 2001).

Снижение смертности от рака молочной железы происходит отсрочено даже при хорошо организованном и качественно проведенном скрининге.

По мере внедрения популяционных программ скрининга в масштабах страны или региона методики, разработанные в рандомизированных испытаниях, должны адаптироваться к более сложной ситуации практического здравоохранения. В противоположность рандомизированным испытаниям в популяционных программах скрининга

потребуется значительно более длительный интервал (более 7 лет) для демонстрации снижения смертности от РМЖ (В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, 2010).

Для качественного проведения маммографического скрининга в той форме, как это понимается ВОЗ, необходимо:

- 1) иметь парк современного диагностического оборудования: маммографы, в том числе цифровые маммографы; комплексы для стереотаксической биопсии непальпируемых опухолей; высокочувствительные ультразвуковые аппараты;
- 2) активное участие в скрининге женского населения (не менее 70% от подлежащих обследованию);
- 3) на скрининговое обследование должны направляться только здоровые женщины, не предъявляющие жалоб на наличие опухоли в молочной железе. Нельзя смешивать понятие рентгеномаммографической диагностики при клинически определяемой опухоли молочной железы с маммографическим скринингом, доклиническим выявлением скрыто протекающего заболевания молочной железы;
- 4) возраст обследуемых: 50-69 лет;
- 5) наличие канцер-регистра, который позволяет проводить точный учет показателей заболеваемости и смертности.

Необходимо отметить, что рекомендации различных медицинских организаций в отношении возраста начала маммографического скрининга, интервала проведения, различаются. В настоящее время имеется недостаточно данных для того, чтобы высказаться за или против проведения скрининговой маммографии у женщин в возрасте 40-49 лет.

Начало развития скрининга рака молочной железы в г. Москве было положено в 1970-е гг. Неуклонный рост заболеваемости и смертности от рака молочной железы в пятидесятые и шестидесятые годы XX века явился стимулом создания для раннего выявления заболеваний молочных желез специальных рентгеновских аппаратов – маммографов. Но отсутствие в СССР специальной аппаратуры для маммографии вынудило Московскую городскую флюорографическую службу изучить целесообразность применения флюорографии для раннего распознавания заболеваний молочных желез.

В 1972 г. было разработано и изготовлено приспособление для флюоромаммографии. С 1973 по 1990 гг. флюоромаммография была проведена 7,4 млн. женщин старше 35 лет. У 12580 (0,17%) был выявлен РМЖ, при этом в 33,8% опухоль диагностирована в I стадии развития. Начиная с 1990 г. флюоромаммографические исследования были прекращены в связи с созданием парка маммографов отечественного и зарубежного производства и недостаточной эффективностью флюоромаммографии. (Е.Г. Пинхосевич, А.А. Легков, Л.М. Бурдина, 2000).

Внедрение маммографического скрининга на основе маммографов в Москве относится к 1998 г. Практическое осуществление этой программы начато с 2004 г., когда количество маммографов достигло 85 (в 2010 г. – 105). Расчетное число маммографов на 1 млн. населения составляет 12 (Г.П. Корженкова, 2004). Исходя из этого и с учетом 10-миллионного населения Москвы, их требуется не менее 120. На этих маммографах выполняются как скрининговые, так и диагностические, маммографические исследования.

Маммографический скрининг проводится среди женщин 40-60 лет с интервалом один раз в два года.

Риск развития РМЖ у женщин нарастает с возрастом. Нижний возрастной пик в 40 лет был определен потому, что, начиная с этого возраста, отмечается значительный рост заболеваемости РМЖ: до 30 лет – 4,1%; 40-49 лет – 17,3%; 50-59 лет – 25,7%; 60-69 лет – 24,5%, 70 лет и более – 28,4%.

Маммографический скрининг состоит из трех звеньев.

**Первое** – городская поликлиника, которая организует проведение скрининга среди женского населения на закрепленной территории, формирует активный вызов и направление на обследование, а также проводит учет результатов скрининга. В каждой поликлинике составлены списки женщин 40-60 лет, проживающих на закрепленной территории, которые ежегодно корректируются.

**Второе** – маммографический кабинет, в котором обследуются пациентки из нескольких прикрепленных поликлиник, каждой женщине выполняется маммография в стандартной косой проекции. Если у женщины на маммограмме не выявляется патология, то ей выдается об этом письменное заключение и рекомендуется пройти очередное маммографическое обследование через два года.

В случае выявления на маммограммах патологических изменений больная направляется на **третье звено скрининга** – окружное маммологическое отделение – для проведения уточняющей диагностики. Маммография позволяет обнаружить подозрительные на опухоль участки ткани железы, которые требуют проведения диагностических методов (пункция под контролем УЗИ, стереотаксическая биопсия). При выявлении РМЖ или доброкачественного узлового образования больная направляется для лечения в онкологическое учреждение.

Проведение маммографического скрининга предполагает решение многих организационных задач, это сложное и трудоемкое мероприятие. Следует отметить, что в России (кроме Москвы) отсутствует система маммографического скрининга. Это обусловлено недостаточным финансированием здравоохранения, отсутствием необходимого для скрининга количества маммографов.

Важной задачей скрининга является организация активного и добровольного участия в скрининге самих женщин. Следует отметить существенные различия в психологии обследуемых в странах Западной Европы и Северной Америки, сравнительно с «установками» пациенток в России, в частности, в Москве. В отличие от рационального, прагматичного отношения к своему здоровью на Западе, наш контингент обследуемых часто не уделяет должного внимания состоянию здоровья, не осознает важности, значимости своевременной диагностики и лечения.

Важнейшая мотивация активного и добровольного участия в профилактических обследованиях – сохранение собственной жизни и здоровья – не укрепляется в сознании граждан средствами массовой информации (телевидение, радио, пресса).

Объем запланированной ежегодной целевой диспансеризации – 500 000 женщин. Таким образом, за 2 года планируется провести маммографический скрининг у 1 млн. женщин в возрасте 40-60 лет.

За 2004-2005 гг. обследовано 542 936 женщин (54,3% от должного); за 2006-2007 гг. обследовано 785 631 женщина (78,6% от должного); в 2008-2009 годы обследовано 911 008 женщин (91,1% от должного).

Ожидаемые результаты реализации маммографического скрининга:

- увеличение активной выявляемости ранних форм рака молочной железы в возрастной группе 40-60 лет;
- увеличение продолжительности жизни больных злокачественными новообразованиями молочной железы;
- снижение смертности от рака молочной железы в данной популяции.

В 2004-2009 гг. рак молочной железы выявлен у 5244 женщин, что составляет 0,2% от всех обследованных. Проводится 3 раунд скрининга. Значительная часть женщин прошли обследование дважды.

В структуре рака молочной железы, выявляемого при маммографическом скрининге, преобладают ранние формы. I стадия заболевания ежегодно активно выявляется более чем в 40% случаев, а I–II стадии вместе взятые – в среднем до 96%. У 48 976 (2,8%) выявлены доброкачественные узловые образования.

Основная задача скрининга – выявление РМЖ 0 (рак *in situ*) и I стадии. Проведенный анализ результатов скрининга показывает следующее. В 2004-2009 гг. выявлено 64 (1,2%) больных с 0 стадией (рак *in situ*). В странах же с хорошо организованным скринингом рак *in situ* составляет 20-30% от всех вновь выявленных РМЖ (О.Е. Silva, S. Zurrida, 2005). В доскрининговый период в Москве выявляемость рака *in situ* составляла 0,2-0,3%.

Диагностика рака *in situ* представляет большие трудности, так как в редких случаях он представлен пальпируемым образованием и 80% случаев выявляется только на основании маммографии.

В 72,0% случаев заболевание проявляется лишь очагами микрокальцификации, в 12,0% микрокальцификация сочетается с очагом уплотнения, в 10,0% имеется только уплотнение, в 6,0% протекает бессимптомно (P. Stomper, 1989). До недавнего времени уточняющая диагностика непальпируемых маммографических изменений ткани молочной железы производилась с помощью эксцизионной биопсии.

В настоящее время применяется стереотаксическая технология для удаления патологического образования ткани молочной железы как единого биопсийного неповрежденного тканевого препарата диаметром от 5 до 20 мм, что позволяет произвести адекватное гистологическое исследование.

Накопление опыта нашими врачами–рентгенологами в интерпретации маммографических снимков, более широкое внедрение в диагностику РМЖ стереотаксической биопсии позволит нам увеличить число вновь выявляемых случаев рака *in situ*.

При анализе распределения больных с впервые в жизни установленным диагнозом по стадиям рака молочной железы за период реализации маммографического скрининга отмечен рост удельного веса больных I стадии в группе больных 40-60 лет с 18,9% в 2003 г. до 24,1% в 2009 г.

Доля больных с III-IV стадией заболевания в возрастной группе 40-60 лет сократилась с 35,7 в 2003 г. до 30,1% в 2009 г.

Благодаря проводимому маммографическому скринингу и современному лечению отмечается снижение смертности от рака молочной железы на 100 000 женского населения в группе больных 40-60 лет с 41,7 случаев в 2005 г. до 36,1 в 2009 г. (на 13,4%).

В структуре заболеваемости раком молочной железы в г. Москве женщины в возрасте 40-60 лет составляют 43,0%, а в возрасте 60-69 лет – 24,5%.

Поэтому очень актуально включение этой возрастной группы в маммографический скрининг.

Неблагоприятные стороны маммографического скрининга:

- рентгенонегативные опухоли молочной железы (в 4-12% случаев);
- интервальные раки, выявляемые в 15-25% случаев в интервалах между обследованиями скрининга;
- ложноположительные результаты маммографии в 5-25% случаев;
- ложноотрицательные результаты маммографии, в 10-25% случаев (В.Ф. Семглазов, 2004).

Реализация программы маммографического скрининга позволяет:

- увеличить количество случаев выявления рака молочной железы на ранних стадиях;
- увеличить продолжительность жизни больных;
- улучшить качество жизни пациенток путем проведения большему числу женщин органосохраняющего лечения;
- снизить инвалидизацию;
- снизить затраты на лечение, восстановление трудоспособности и социальной активности пациенток.

# ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ СКРИНИНГОВОЙ ПРОГРАММЫ ПО РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ХАНТЫ-МАНСИЙСКОМ АВТОНОМНОМ ОКРУГЕ – ЮГРЕ

Н.А. Захарова<sup>1</sup>, SW. Duffy<sup>2</sup>, J. Mackay<sup>3</sup>, Е.В. Котляров<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Онкологический центр Окружной клинической больницы, Ханты-Мансийск,

<sup>2</sup>Cancer Research UK, Centre for Epidemiology, Mathematics and Statistics, Wolfson Institute of Preventive Medicine, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, United Kingdom,

<sup>3</sup>Research Department of Genetics, Evolution and Environment Faculty, University College London, United Kingdom,

<sup>4</sup>Ханты-Мансийский государственный медицинский институт

## Введение

Рак молочной железы стабильно занимает лидирующее место среди причин смертности у женщин старше 40 лет. Хорошо известен постулат – чем раньше выявлено заболевание, тем лучше результаты лечения. В связи с этим основная роль в решении проблемы снижения смертности женщин от рака молочной железы принадлежит совершенствованию и оптимизации комплекса мер по организации ранней диагностики данной патологии. Наиболее известным и распространенным способом на сегодняшний день в Европе и Северной Америке является внедрение маммографического скрининга.

Согласно результатам международных рандомизированных исследований внедренные скрининговые программы статистически достоверно снижают показатель смертности от рака молочной железы на 20%.

С 7 февраля 2007 года на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры была внедрена скрининговая программа по ранней диагностике рака молочной железы. Округ расположен в Западносибирской низменности. Площадь Югры – 534,8 тыс. км<sup>2</sup>, численность постоянного населения около 1,5 млн. человек. Плотность населения составляет в среднем 2,7 человек на км<sup>2</sup>.

## Материалы и методы

Стратегия скрининговой программы: возраст – старше 40 лет, интервал между обследованиями – 2 года, 2 проекции каждой молочной железы, одно прочтение маммограмм (single reader).

Классическим методом привлечения женщин к участию в скрининге в большинстве стран Европы и Северной Америки является рассылка по почте персональных при-

глашений на обследование и информационной литературы о роли маммографического скрининга. Использование данного способа на территории округа затруднено в связи с высоким уровнем миграции (отсутствие стабильной информации об адресах жительниц региона) и со сложностью планирования конкретной даты обследования для жительниц труднодоступных удаленных сельских территорий, особенно при очень низких температурах воздуха в зимний период. Поэтому основная роль по привлечению женского населения к скринингу принадлежит акушеркам женских смотровых кабинетов (в том числе в фельдшерско-акушерских пунктах) и гинекологам женских консультаций. К данной категории медицинских работников достаточно регулярно обращается на прием наибольший поток женщин.

В рамках Гранта ESMO Fellowship for Translational Research for Eastern Europe, funded by Susan G. Komen for the Cure®, мы оценили качество скрининга рака молочной железы на территории Югры.

Информация о скрининге была получена из ЛПУ муниципальных образований Департаментом здравоохранения Югры в виде годовых отчетов. Также Окружным Канцер-регистром была предоставлена информация по демографическим данным в округе, всем выявленным случаям рака молочной железы и случаям смерти от рассматриваемой патологии в регионе, включая патоморфологические данные, в период с 2002 по 2009 гг.

### **Результаты**

Заболеваемость и смертность от рака молочной железы позволяют отнести округ к так называемой *территории со средним риском*. За период с 2002 по 2009 гг. был отмечен статистически значимый рост заболеваемости раком молочной железы ( $p=0.03$ ) и заметное снижение смертности от данной патологии в возрастной группе 40<sup>+</sup> ( $p<0.001$ ).

В настоящий момент все муниципальные образования Югры имеют стационарное маммографическое оборудование. Также в округе функционируют две мобильных маммографических установки. 25% оборудования является цифровым.

За три года было обследовано 92 576 женщин старше 40 лет. Охват населения скринингом составил 30%. Данные о раунде скрининговой маммографии (первичная или повторная) за указанный период не были предоставлены территориями, однако согласно литературным данным в первые 2-2.5 года внедрения скрининга подавляющее количество обследований являются первичными.

За 2007-2009 гг. из 1095 впервые диагностированных случаев рака молочной железы 227 было выявлено в рамках скрининговой программы (2.5 на 1000 обследованных). При расчете чувствительность скринингового теста (Paci and Duffy) составила 74%.



Более 90% выявленных при скрининге злокачественных новообразований молочной железы I-II стадии. Проведен детальный анализ патоморфологических характеристик. В сравнении с симптоматическими, среди опухолей, выявленных при скрининге, статистически достоверно чаще были обнаружены образования размерами 2 см и менее для возрастных групп 40-49 лет ( $p=0.002$ ) и 50+ ( $p<0.001$ ), с отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах для возрастной группы 50+ ( $p<0.001$ ).

### **Заключение**

Скрининговая программа по ранней диагностике рака молочной железы является первым опытом реализации подобных проектов на территории, приравненной к Крайнему Северу.

В настоящее время проводится организационно-методическая работа, направленная на увеличение охвата женского населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры скрининговой маммографией. Разработано содержание для пригласительных писем и информационных брошюр о пользе маммографического скрининга для женского населения.

С 2010 года для более подробной оценки скрининговой программы проводится набор более детальной информации, частности по раунду скрининга (первичный или повторный) и по интервальным ракам молочной железы.

Выявленные в ходе скрининга в 2007-2009 гг. более ранние стадии рака молочной железы в сравнении с симптоматическими раками молочной железы, диагностированными за аналогичный период, дают возможность прогнозировать значительное снижение смертности от данного заболевания в будущем при условии долгосрочной реализации скрининговой программы.

# **РАК ЯИЧНИКА: СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ**

## **НАЧАЛЬНЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ**

*Е.В. Бахидзе, О.Ф. Ченик*

НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, Санкт-Петербург

**Цель исследования.** Обоснование критериев начального рака яичников как нового подхода к планированию органосохраняющего лечения у пациенток репродуктивного возраста.

**Методы исследования.** Ретроспективный многофакторный анализ 47 параметров, характеризующих свойства опухоли, организма, проведенного лечения и его отдаленных результатов у 182 больных РЯ I a,b,c стадий, подвергавшихся хирургическому или комбинированному лечению в онкогинекологическом отделении НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова с 1980 по 1995 гг.

**Результаты.** Выделены 7 прогностически значимых критериев начального РЯ:

- 1) I a, b стадии,
- 2) кистозный характер опухоли размером не более 10 см,
- 3) серозный, муцинозный, эндометриоидный гистологические типы,
- 4) высокая степень дифференцировки опухоли,
- 5) низкая митотическая активность эпителиальных клеток (не более 5 митозов на 10 полей зрения),
- 6) отсутствие патологических митозов,
- 7) преобладание клеточного компонента над стромальным.

Предельно высокие и стабильные результаты лечения не зависят от интенсивности лечебных воздействий. Они составляют более 90% после тотальной гистерэктомии с оментэктомией, и не меняются после односторонней сальпингоофорэктомии (при Ia стадии) или двусторонней сальпингоофорэктомии с оставлением матки (при Ib стадии). Доношенная беременность и роды после сберегательных операций по поводу начального РЯ не ухудшали отдаленные результаты лечения.

### **Введение**

Согласно статистическим исследованиям заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований, в том числе и от рака яичников, неуклонно растет.

В структуре онкогинекологической заболеваемости РЯ занимает второе-третье место после рака эндометрия и шейки матки в большинстве стран мира, в том числе и в России [3].

На этом фоне, по данным популяционного ракового регистра, последние двадцать лет наивысший среднегодовой темп прироста заболеваемости РЯ происходит среди женщин в возрасте до 49 лет [1; 3].

Подобные тенденции можно объяснить двумя причинами.

**Во-первых**, нарастанием в популяции факторов риска РЯ, к которым относятся, среди прочих, и факторы, связанные с фертильностью: раннее начало половой жизни, ранние первые роды, отсутствие родов, бесплодие.

**Во-вторых**, быстрое развитие новых методов диагностики (ультразвуковой, ядерно-магнитного резонанса, компьютерной томографии, исследование опухолевых маркеров) позволили добиться значительных успехов в ранней диагностике опухолей яичников, особенно у молодых женщин. Среди них значительно возросла частота выявления ранних форм РЯ в сравнении с возрастной категорией старше 65 лет: приблизительно 30% и 16%, соответственно [6].

Выявление злокачественных опухолей яичников у пациенток репродуктивного возраста оправдывает стремление врачей к сохранению менструальной и репродуктивной функции молодым женщинам. Совершенствование техники хирургических операций и химиотерапии сделало возможным разработку органосохраняющих и щадящих методов лечения заболевания [1; 4; 5]. Однако до сих пор у специалистов нет единого мнения относительно планирования такого лечения. Большинство авторов считают возможным выполнение органосохраняющих операций при пограничных и высоко дифференцированных эпителиальных опухолях Ia стадии. Наиболее важными прогностическими факторами РЯ I-II стадий считают степень дифференцировки опухоли ее митотическая активность, однако, отсутствие единого методологического подхода к их определению породило множество классификаций, затрудняющих применение этих методов в повседневной клинической практике [2].

Агрессивное течение большинства эпителиальных злокачественных опухолей яичников, а также отсутствие единого подхода к пониманию определения «ранние формы» заболевания ограничивает рекомендации выполнения органосохраняющего лечения РЯ, особенно в неспециализированных стационарах. Дальнейшее совершенствование технологии лечения РЯ, позволяющего сохранить фертильность у больных репродуктивного возраста при минимальном риске рецидива заболевания, возможно лишь при условии разработки новых научно обоснованных подходов. Таким подходом является определение критериев начального рака яичников.

Цель представленного исследования заключалась в обосновании критериев начального РЯ как нового подхода к планированию органосохраняющего лечения у пациенток репродуктивного возраста.

## Материал и методы

С целью определения критериев начального рака яичников нами детально рассмотрены микропрепараты (182 наблюдения), полученные от больных, подвергавшихся хирургическому или комбинированному лечению в онкогинекологическом отделении НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова с 1980 по 1995 гг.

Гистологически верифицированы все случаи карцином, относимых по классификации МФГА к I стадии, а также все случаи пограничных карцином и так называемых пролиферирующих кист, которые, согласно Международной гистологической классификации опухолей женского генитального тракта, 1994 г., по совокупности ниже описанных морфологических признаков относили либо к злокачественным карциномам, либо к доброкачественным опухолям.

Оценивали следующие морфологические признаки:

- размеры опухоли в трех измерениях,
- характеристику поверхности новообразования,
- вид на поверхности разреза,
- количество камер,
- толщину стенки,
- внутреннюю поверхность кист,
- пролиферативную активность опухоли (митотический режим<sup>1</sup>, характеристику патологических митозов и секреторной функции опухолевых клеток).

Митозы подсчитывали на 10 полей зрения большого увеличения микроскопа. Всего подсчет проводился в 40 полях зрения, и далее оценивались средние показатели на 10 полей зрения.

Полученные морфологические параметры заносили в анкету, включающую 47 признаков, характеризующих, помимо морфометрических факторов, биологические особенности опухоли, особенности организма больной и адекватность проведенного лечения. При помощи многофакторного анализа были выделены наиболее информативные критерии, позволяющие судить о прогнозе течения злокачественных опухолей яичников I стадии.

Результаты обработаны статистически с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows Release 4.3 Copyright Stat Soft, Inc.1993).

---

<sup>1</sup> Митозы подсчитывали на 10 полей зрения большого увеличения микроскопа. Всего подсчет проводился в 40 полях зрения, и далее оценивались средние показатели на 10 полей зрения.

## Результаты

### 1. Определение критериев начального рака яичников

Сравнение выживаемости больных внутри I стадии выявило высокие показатели 5-летней безрецидивной выживаемости у больных РЯ при Ia и Ib стадиях (85,4% и 100,0 %, соответственно) и значительно более низкий показатель при Ic стадии (74,5%).

Результаты исследования подтвердили, что к факторам, ухудшающим прогноз при I стадии эпителиального рака яичников, относятся: наличие асцита ( $\chi^2=8,41$ ;  $p<0,004$ ;  $rs=-0,26$ ;  $p<0,002$ ); обнаружение опухолевых клеток в мазках-отпечатках, полученных с поверхности брюшины малого таза, диафрагмы, печени, забрюшинных лимфатических узлов ( $\chi^2=7,66$ ;  $p<0,006$ ;  $rs= -0,26$ ;  $p<0,0013$ ); размер опухоли больше 10 см ( $\chi^2=10,56$ ;  $p<0,005$ ); кистозно-сóлидная форма опухоли ( $\chi^2=6,60$ ;  $p=0,036$ ).

Мы не обнаружили значимой зависимости 5-летней безрецидивной выживаемости от наличия папиллярных разрастаний на внутренней и наружной поверхности опухоли или от инвазии капсулы опухоли ( $p>0,1$ ). Также не было выявлено существенного влияния разрыва капсулы на прогноз заболевания. Однако следует отметить, что в нашем исследовании наблюдаемое количество больных с разрывом капсулы было незначительным (23 наблюдения) и полученные результаты оказались статистически недостоверными ( $p > 0,1$ ).

Сопоставление 5-летней безрецидивной выживаемости больных с гистологической структурой опухоли не выявило значимых различий для больных с муцинозным, серозным и эндометриоидным гистологическими типами опухоли. При этом у больных светлоклеточным раком яичников выживаемость оказалась существенно ниже, чем при других гистотипах, однако ввиду малочисленности последней группы это различие статистически незначимо ( $\chi^2=1,36$ ;  $p>0,10$ ).

Более значимое влияние на прогноз при I стадии РЯ оказывала степень дифференцировки опухоли. Ухудшение результатов отмечено при умеренно дифференцированных и низко дифференцированных опухолях (78,6 % и 76,7 %, соответственно) в сравнении с высоко дифференцированными (87,5 %) ( $\chi^2=8,94$ ;  $p=0,04$ ). Показатели выживаемости значительно выше у больных с высокой степенью дифференцировки в сравнении с низкой степенью дифференцировки всех гистологических типов ( $rs=-0,34$ ;  $t=1,92$ ;  $0,05<p<0,1$ ).

Исследование влияния состояния стромы опухоли на показатели безрецидивной выживаемости обнаружили обратно пропорциональную зависимость выживаемости от степени выраженности ангиоматоза стромы: чем более выражен ангиоматоз, тем ниже показатели выживаемости ( $\chi^2=7,86$ ;  $p=0,020$ ).

Клеточность стромы, по нашим данным, различна в зависимости от гистологического типа опухоли. Так, умеренная (++) и многоклеточная (+ + +) строма опухоли отмечалась при муцинозном и эндометриоидном гистологических типах, а малоклеточная (+) – при серозном и светлоклеточном ( $\chi^2=66,0$ ;  $p<0,001$ ). При этом выживаемость была несколько ниже у больных с малоклеточной стромой опухоли ( $0,05<p<0,1$ ).

При сравнительном анализе митотической активности эпителиальных клеток серозных карцином яичников выявлена обратно пропорциональная зависимость значений абсолютного количества митозов от степени дифференцировки опухоли: чем ниже степень зрелости опухоли, тем выше её митотическая активность ( $t=9,96$ ;  $p<0,001$ ). При этом безрецидивная выживаемость больных находится в обратной зависимости от количества митозов ( $\chi^2=6,67$ ;  $p<0,01$ , табл. 3) и от наличия патологических митозов ( $\chi^2=4,32$ ;  $p=0,036$ ;  $rs=-0,19$ ;  $p=0,019$ ).

Наиболее негативное влияние на прогноз оказывала такая форма патологических митозов, как рассеивание хромосом а также сочетание нескольких форм патологических митозов ( $\chi^2=10,44$ ;  $p=0,034$ ).

На основании многофакторного анализа, позволяющего учесть все выше рассмотренные параметры, были выделены основные прогностически значимые **критерии начального рака яичников**:

1. I a, b стадии,
  2. кистозный характер опухоли размером не более 10 см.
  3. серозный, муцинозный, эндометриоидный гистологические типы,
  4. высокая степень дифференцировки опухоли,
  5. низкая митотическая активность эпителиальных клеток: не более 5 митозов на 10 полей зрения,
  6. отсутствие патологических митозов,
  7. низкая степень ангиоматоза опухоли,
  8. преобладание клеточного компонента над стромальным
2. Исследование влияния интенсивности лечебных воздействий на отдаленные результаты.

Из 182 больных у 25 (13,7%) выполнена односторонняя сальпингоофорэктомия, у 13 (7,1%) – двусторонняя сальпингоофорэктомия, у 106 (58%) – надвлагалищная ампутация матки с придатками (субтотальная гистерэктомия), у 38 (20,9%) – экстирпация матки с придатками (тотальная гистерэктомия).

Таким образом, органосохраняющее лечение было выполнено 38 из 182 (21%) больных I стадии. При этом односторонняя сальпингоофорэктомия выполнялась с сохранением матки и контралатерального яичника, а двусторонняя сальпингоофорэктомия – с сохранением матки.

Ретроспективное исследование 5-летней безрецидивной и общей выживаемости у больных начальным РЯ позволило установить, что предельно высокие и стабильные результаты лечения не зависят от интенсивности лечебных воздействий (табл. 4). Они составляют более 90% после тотальной гистерэктомии с оментэктомией, и не меняются после односторонней сальпингоофорэктомии (при Ia стадии) или двусторонней сальпингоофорэктомии с оставлением матки (при Ib стадии). Таким образом, сохранение матки у больных РЯ Ib стадии не ухудшало показатели безрецидивной выживаемости.

Более того, результаты выживаемости после проведения радикального лечения были ниже по сравнению с таковыми после органосохраняющего лечения. Послеоперационная адъювантная химиотерапия у больных начальным РЯ также не улучшала показатели 5-летней выживаемости. Это, возможно, объясняется тем, что в группу с большими объемами операции и комбинированного лечения заведомо попали больные с неблагоприятными факторами прогноза, исследованными нами выше. У трех больных РЯ Ic стадии, подвергавшиеся органосохраняющему лечению, с хорошими 5-летними результатами были диагностированы пограничные муцинозные карциномы (т.н. карциномы низкой степени злокачественности). После сберегательной операции в объеме односторонней сальпингоофорэктомии у 11 из 22 больных (50%) репродуктивного возраста наступила беременность: у 9 (41%) наблюдалась одна беременность, у 3 (14%) – две беременности, у 1 (5%) – три беременности. У 9 из 22 больных (41%) беременность не наступила. У 7 (32%) больных наступившая беременность закончилась нормальными срочными родами. Остальным четырем пациенткам было произведено искусственное прерывание беременности по желанию самих больных в сроках от 5 до 11 нед. Из 4 пациенток, прервавших беременность по собственному желанию после выполнения органосохраняющего лечения, рецидив был отмечен у одной пациентки. Вместе с тем, ни у одной из 7 пациенток, имевших после органосохраняющего лечения доношенную беременность и роды, не было обнаружено рецидива заболевания. Следовательно, опасность рецидива опухоли в оставшемся после выполнения односторонней сальпингоофорэктомии яичнике, частота которой по данным настоящего исследования составила 4%, возрастает при прерывании беременности, наступившей после проведения такого лечения. С другой стороны, ни у одной больной, имевшей бесплодие после односторонней сальпингоофорэктомии, не было отмечено рецидива заболевания.

## **Выводы**

1. Выполнение сберегательных операций, позволяющих сохранить фертильность у больных репродуктивного возраста, возможно у больных высоко дифференцированными серозными, муцинозными и эндометриоидными карциномами Ia,b стадий только при условии соответствия опухоли критериям начального рака яичников.
2. Доношенная беременность и роды после сберегательных операций по поводу начального РЯ являются протекторным фактором, защищающим от возникновения рецидива. Прерывание беременности, согласно нашим данным, является неблагоприятным фактором прогноза заболевания и нежелательно после выполнения органосохраняющего лечения.
3. После органосохраняющего лечения пациентки должны подвергаться не менее, чем 10 летнему мониторингу с интервалом три месяца в течение первых трех лет и шесть месяцев в течение последующего периода наблюдения.

## **Список литературы**

1. Бахидзе Е.В., Максимов С.Я, Гедерим М.Н. и др. Возможности и пределы органосохраняющего лечения раннего рака яичника. // Вопросы онкологии. – 1999. – № 6. – С. 674 – 680.
2. Карселадзе А.И. Некоторые проблемы клинической морфологии эпителиальных опухолей яичников. // Практическая онкология. – 2000. – № 4. – С. 14-18.
3. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. – СПб ООО «КОСТА», 2007, 424 с.
4. Новикова Е.Г., Чиссов В.И., Чулкова О.В. Органосохраняющее лечение в онкогинекологии. – М.: Медицина, 2000.
5. McGuire W.P. Current aspects of adjuvant therapy of early stage ovarian cancer // Zbl. Gynakol. – 1998. – Vol. 120, № 3. – P. 93-97.
6. Yancik R. Ovarian Cancer Age Contrasts in incidence, histology, disease at diagnosis and mortality. // Cancer. – 1993. – Vol. 71. (Suppl.) – P. 517-524.



## ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ

С.А. Тюляндин

РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

### **Выбор мишени для таргетной терапии рака яичников**

Прежде чем обсуждать вопрос о таргетной терапии рака яичников, следует решить, что может служить мишенями для данной терапии. Это непростой вопрос, принимая во внимание гетерогенность опухолей яичника на клеточном и молекулярном уровнях. В литературе существует огромное число исследований по связи экспрессии или мутации различных генов и их продуктов в опухоли с клиническим течением болезни. Однако ни одно из них не обнаружило молекулярные нарушения, которые бы встречались с высокой частотой и определяли характер течения заболевания, что сделало бы подобные нарушения перспективной мишенью для таргетной терапии.

Считается, что карцинома яичника возникает из мезотелия – эпителия покрывающего гонады, и, подвергаясь в процессе развития дедифференцировке превращается в низко дифференцированную опухоль, способную к инвазии по брюшине в пределах брюшной полости и метастазированию в отдаленные органы. Серозные пограничные опухоли выделяли в отдельную нозологию, поскольку они редко трансформируются в серозный рак яичников. В то же время пограничные муцинозные опухоли часто служат предшественником муцинозного рака. Проведенный в последние годы молекулярно-генетический и клиничко-морфологический анализ пограничных и инвазивных опухолей яичников позволил предложить два принципиально различных пути канцерогенеза.

**Первый путь** характерен для высокодифференцированной серозной аденокарциномы, муцинозного, эндометриоидного и светлоклеточного раков яичников. Опухоли первого типа, как правило, возникают на месте хорошо описанных предшественников, в частности из пограничных опухолей.

**Второй путь** характерен для низкодифференцированной серозной аденокарциномы, злокачественной мезодермальной опухоли и низкодифференцированного рака яичников, отличающихся агрессивным течением и возникающих без каких-либо предшественников.

На молекулярном уровне опухоли первой группы характеризуются наличием мутацией генов *KRAS*, *BRAF*, *PTEN* и  $\beta$ -катенина, присутствием дикого типа гена *TP53*, относительно генетической стабильностью. Опухоли второй группы характеризуются наличием мутации гена *TP53*, выраженной генетической нестабильностью и отсутствием мутаций генов, характерных для опухолей первой группы.

Это говорит о том, что функциональное состояние p53 является определяющим фактором на пути развития разных видов опухолей: при нормальной функции p53 возникают опухоли с низким потенциалом малигнизации и опухоли низкой степени злокачественности (1 группа), нарушение же функции p53 определяет развитие рака яичников высокой степени злокачественности (2 группа). Накапливается все больше сведений, что опухоли второго типа изначально возникают в мезотелии, выстилающей брюшину и фаллопиевы трубы и поражающие яичники вторично.

Таблица 1

Молекулярная классификация эпителиального рака яичников

Группа	Морфология	Предшественник	Молекулярные свойства
I	Высокодифференцированная серозная аденокарцинома	Цистаденома, пограничная опухоль	Мутация <i>KRAS</i> или <i>BRAF</i> (> 60%)
I	Высокодифференцированная эндометриодная аденокарцинома	Эндометриоз	Мутации <i>CNNB1</i> , <i>PTEN</i> и <i>PIK3CA</i> с микросателлитной нестабильностью
I	Муцинозная аденокарцинома	Цистаденома, пограничная опухоль	Мутация <i>KRAS</i>
I	Светлоклеточная аденокарцинома	Эндометриоз	Мутация или потеря гетерозиготности <i>PTEN</i>
II	Низкодифференцированная серозная аденокарцинома	Возникает <i>de novo</i> в яичниках, фаллопиевых трубах, брюшине	Мутация <i>TP53</i> (>80%) и дисфункция <i>BRCA1</i>

Изучение рака яичников обнаружило многочисленные генетические и эпигенетические нарушения в опухолевых клетках. Активация генов происходит вследствие амплификации, мутации или гипометилирования, в то время как инактивация является результатом делеции участков хромосом, потери гетерозиготности (часто вследствие делеции) и гиперметилиции генных промоторов. Причина столь значительных генетических нарушений неизвестна. Только в 10-15% случаев рак яичников носит наследственный характер, обусловленный наследуемой мутацией генов *BRCA1-2* или генов, отвечающих за репарацию ДНК (*mismatchrepair genes*) при синдроме Линча. Известно, что при раке яичников часто обнаруживают инактивацию 16 генов-супрессоров и активацию 15 онкогенов (см. табл. 2). Все это объективно затрудняет выбор мишеней для лекарственного воздействия.

Таблица 2

## Генетические нарушения в клетках эпителиального рака яичников

Событие	Эффект	Ген (частота)
Амплификация	Активация	<i>RAB25 (54%), PRKCI (44%), PIK3CA (9-11%), FGF1 (51%), MYC (20%), PIK3R1, AKT2 (12-27%), AURKA (10-15%)</i>
Мутация	Активация	<i>KRAS (15%), BRAF (12%), CTNNB1 (12%), CDKNA2A (10%), APC (9%), PIK3CA (8%), KIT (7%), SMAD4 (7%)</i>
Гипометилирование	Активация	<i>IGF2, SAT2</i>
Потеря гетерозиготности	Инактивация	<i>ARHI, PEG3, PLAGL1, RPS6KA2, TP53, BRCA1, BRCA2, PTEN, OPCML, WWOX</i>
Мутация	Инактивация	<i>TP53 (62%), BRCA1 (5%), BRCA2 (&lt;5%), PTEN (3-8%)</i>
Гиперметилирование промоторов	Инактивация	<i>ARHI, DAPK1, CDH13, MLH1, ICAM1, PLAGL1, DNAJC15, MUC2, OPCML, PCSK6, PEG3, CDKNA2A, CDKNA1A, RASSF1, SOCS1, SOCS2, PYCARD, SFN</i>
Жирным выделены гены-супрессоры.		

При наличии разнообразия генетических повреждений выбор мишеней потенциального воздействия возможен через определение сигнальных путей, активированных в опухолевых клетках рака яичника. Известно об активации 7 сигнальных путей в опухолевых клетках рака яичника, встречающихся с частотой более 50% (см. табл. 3). Все эти сигнальные пути участвуют в стимуляции пролиферации, инвазии, метастазирования и ангиогенеза, ингибировании апоптоза и развитии резистентности к современным цитостатикам, в том числе производным платины и таксанам.

Таблица 3

## Частота активации сигнальных путей в клетках опухолей яичников.

Сигнальный путь	Частота активации
PI3K	70 %
Src	>50%
IL-6 - IL-6R - Jak -STAT3	70 %
LPA	90 %

Сигнальный путь	Частота активации
МЕКК - ИКК - NF-κB	>50%
Рецептор мюлероской ингибиторной субстанции	>50%
PKC	78 %
Ras -Mek - Mapk	<50% (в опухолях яичника I типа)

Таким образом, в клетках опухолей яичников имеются многочисленные генетические и молекулярные нарушения, ответственные за злокачественный характер рака яичников, что затрудняет выбор оптимальной мишени для таргетной терапии. Учитывая взаимосвязь между активированными сигнальными путями, для эффективного угнетения пролиферации и метастазирования потребуются использование нескольких таргетных препаратов, воздействующих на различные сигнальные пути.

#### ***Опыт клинического применения таргетных препаратов при раке яичников***

Учитывая важнейшую роль гена *TP53* и его продукта белка p53 в патогенезе инвазивного рака яичников были предприняты попытки восстановить работу нормального гена за счет переноски его в опухолевую клетку с помощью аденовирусного вектора. В результате введения аденовирусного вектора в асцит при наличии метастазов по брюшине у части больных раком яичников наблюдалось кратковременное снижения уровня СА-125. Мутированный *TP53* был использован для селективного лизиса опухолевых клеток рака яичников с помощью генетически модифицированного аденовируса ONYX-015. При внутрибрюшинном введении этого препарата не отмечено противоопухолевого эффекта.

Рецептор эпидермального фактора роста (РЭФР) представлен в избыточном количестве на мембране опухолевых клеток рака яичника в 70% случаев. Гиперэкспрессия РЭФР является одной из основных причин активации сигнального пути R13K. Предклинические исследование показали способность ингибиторов РЭФР тормозить опухолевый рост клеток рака яичника. Однако проведенные клинические исследования с ингибиторами тирозинкиназы РЭФР эрлотинибом и gefitinибом, а также МКА непосредственно к РЭФР цетуксимабом и панитумумабом продемонстрировали минимальную клиническую активность. Примерно у 5-7% больных раком яичников наблюдается гиперэкспрессия HER-2. При назначении трастузумаба 47 больных с гиперэкспрессией HER-2 частота противоопухолевого эффекта составила лишь 7%.

Не отмечено клинического выигрыша от использования иматиниба у больных раком яичников, теоретическим показанием к назначению которого является активация рецепторов КИТ и фактора роста, выделенного из тромбоцитов (PDGF), в опухолевых клетках рака яичника.

Было обнаружено, что на мембране клеток рака яичников (за исключением муцинозного) экспрессирован рецептор фолатов  $\alpha$  ( $\alpha$ -ФР). Соединяясь с фолатами, рецептор индуцирует эндоцитоз, благодаря чему фолаты попадают в цитоплазму опухолевой клетки и служат источником для синтеза ДНК. Фарлетузумаб (MORAb-03), является гуманизированным моноклональным антителом к  $\alpha$ -ФР, связывание с которым блокирует транспорт фолатов в опухолевую клетку и процесс опухолевой пролиферации. Одновременно комплекс  $\alpha$ -ФР-фарлетузумаб увеличивает антитело-зависимую клеточную цитотоксичность, следствием чего является лизис опухолевой клетки. В рамках II фазы была изучена противоопухолевая эффективность фарлетузумаба у больных с первым платиночувствительным рецидивом, развившимся в сроки от 6 до 18 месяцев после прекращения химиотерапии с включением карбоплатина и паклитаксела. Препарат назначали в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в/в еженедельно 28 больным, из них 25 получали препарат по меньшей мере 9 нед. При оценке эффекта у 3 больных отмечено снижение СА-125, стабилизация процесса отмечена у 10 (40%) больных. У 44 больных фарлетузумаб был добавлен к проводимой химиотерапии второй линии карбоплатином и таксанами. При завершении терапии нормализация СА-125 была отмечена у 89% больных, частота объективного противоопухолевого эффекта и медиана времени до прогрессирования составили 70% и 10 мес. соответственно. У 9 (21%) больных продолжительность второй ремиссии была длиннее первой. По переносимости фарлетузумаб демонстрировал минимальную токсичность, в редких случаях отмечена реакция гиперчувствительности на первое введение препарата. Полученные данные указывают на возможный синергизм противоопухолевого действия фарлетузумаба и химиотерапии у больных с платиночувствительным рецидивом. Данная гипотеза в настоящее время изучается в рамках многоцентрового рандомизированного исследования.

Другой перспективной мишенью при раке яичников является ангиогенез – процесс образования новых сосудов в опухоли, необходимый для доставки питательных веществ и кислорода к опухолевым клеткам и служащий основным путем отдаленного метастазирования. Ключевым регулятором опухолевого неоангиогенеза является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторы, расположенные на мембране клеток предшественников эндотелия сосудов и гемопоэтических стволовых клеток, которые циркулируют в крови.

Под воздействием VEGF, продуцируемого опухолевыми клетками, циркулирующие клетки предшественники эндотелиоцитов концентрируются в зоне опухолевого роста и дают начало новым сосудам. Показано, что при опухолях яичника повышение концентрации VEGF в крови является неблагоприятным прогностическим фактором. Одновременно VEGF задействован в патогенезе образования асцита при раке яичников за счет увеличения проницаемости сосудов. Поэтому VEGF представляется перспективной мишенью для таргетной терапии у больных раком яичников.

Бевацизумаб – гуманизированное моноклональное антитело к VEGF, имеющее высокую связывающую способность, что приводит к подавлению функции VEGF. Использование бевацизумаба у экспериментальных животных с пересаженными опухолями рака яичника человека приводит к торможению опухолевого роста и препятствует образованию асцита. У больных раком яичника с рецидивом заболевания после ранее проведенных линий химиотерапии эффективность бевацизумаба составила 15-25%, медиана времени до прогрессирования 4,5-5,5 мес. Большинство больных относились к группе платино-резистентных и ранее получили 2 и более линий химиотерапии, что заставляет рассматривать полученные результаты как весьма интересные. При проведении этих исследований выяснилось, что бевацизумаб обладает серьезной токсичностью. Кроме повышения артериального давления и частоты венозного и артериального тромбозов, у больных раком яичника на фоне лечения бевацизумабом отмечена перфорация кишечника, частота которой в исследовании Cannistra et al. составила 11%. Было сделано предположение, что назначение бевацизумаба в первой линии, возможно, уменьшит частоту этого опасного осложнения.

В двух исследованиях была изучена эффективность и токсичность бевацизумаба в сочетании с химиотерапией первой линии карбоплатином и паклитакселом. Частота объективного эффекта составила 78-80%, при этом не отмечено ни в одном случае перфорации кишки. Добавление бевацизумаба не увеличило токсичность химиотерапии и добавило повышение артериального давления у части больных. Данные исследования послужили основанием для проведения рандомизированных исследований совместного применения бевацизумаба и первой линии химиотерапии. В исследовании Гинекологической онкологической группы 218 (GOG-218) больные III-IV стадиями рака яичников после оптимальной или субоптимальной циторедукции получают стандартную химиотерапию первой линии карбоплатином и паклитакселом. Начиная со второй курса, больные I группы получают плацебо, больные второй группы бевацизумаб в дозе 15 мг/кг каждые 3 нед. на фоне 5 курсов химиотерапии, больные третьей группы будут получать бевацизумаба на фоне химиотерапии и после ее окончания (16 введений каж-

дые 3 нед.). Основными критериями эффективности являются продолжительность жизни, время до прогрессирования и качество жизни.

Предварительные итоги исследования GOG-218 были доложены на конгрессе ASCO 2010 года. В исследование было включено 1873 больных (см. табл. 4). Добавление бевацизумаба на фоне химиотерапии не привело к заметному улучшению результатов лечения, но увеличило токсичность терапии за счет увеличения частоты повышения АД и перфораций кишечника, которая, тем не менее, оставалась на приемлемом уровне. В группе с бевацизумабом и после окончания химиотерапии отмечается достоверное увеличение времени до прогрессирования на 3,8 мес. по сравнению с контрольной группой. Однако этот выигрыш во времени до прогрессирования не привел к существенному увеличению продолжительности жизни.

Короткий срок наблюдения (медиана которого составила всего 17,4 мес.) не позволяет сделать окончательные выводы и требует дальнейшего наблюдения за пациентами. Комбинация химиотерапии и бевацизумаба обладала хорошей переносимостью, хотя при добавлении бевацизумаба несколько увеличилась частота кишечных перфораций и эпизодов повышения АД.

Таблица 4

Предварительные результаты исследования GOG 218

	<b>I группа CP</b>	<b>II группа CP+Bev</b>	<b>III группа CP+Bev→Bev</b>
Число больных	625	625	623
Медиана времени до прогрессирования	10,3 мес.	11,2 мес.	14,1 мес.
Медиана продолжительности жизни	39,3 мес.	38,7 мес.	39,7 мес.
Гипертензия $\geq 2$ ст.	7,2 %	16,5 %	22,9 %
Частота кишечных перфораций	1,2 %	2,8 %	2,6 %

Значение бевацизумаба у больных раком яичников будет продолжено в рамках исследования ICON-7, где он будет добавлен к химиотерапии первой линии, и совместно с химиотерапией у больных с платиночувствительными рецидивами.

Результаты этих исследований, а также продолженного наблюдения за больными в исследовании GOG-218, позволят более точно определить целесообразность использования моноклональных антител к VEGF для улучшения результатов лечения больных раком яичников на разных стадиях болезни.

Кроме моноклональных антител к VEGF, для блокирования VEGF-сигнального пути использовали ингибиторы тирозинкиназы рецептора VEGF. Проведенные II фазы изучения пазопаниба, сунитиниба, сорафениба и цедираниба показали умеренную противоопухолевую активность (10-15% частичных регрессий) при хорошей переносимости у больных с платино-резистентными рецидивами. Не отмечено эпизодов кишечной перфорации при использовании пероральных ингибиторов тирозинкиназ.

Фермент поли (ADP-рибоза) полимеразы, сокращенно PARP играет ключевую роль в поддержании пространственной структуры молекулы ДНК за счет сшивания разрывов цепей ДНК. Ингибирование функции этого фермента ведет к множественным разрывам цепей ДНК с нарушением процесса репликации и остановке деления. Способностью репарации двухцепочечных разрывов молекулы ДНК обладают продукты генов *BRCA1* и *2*.

Примерно 10-15% эпителиального рака яичников носит наследственный характер и обусловлено мутацией генов *BRCA1* и *2* и отсутствием механизма репарации ДНК при ее одновременном разрыве. В случае выключения у носителей мутации *BRCA1* и *2* функции PARP опухолевая клетка утрачивает способность восстанавливать пространственную структуру ДНК, что приводит к остановке клеточного деления.

Олапариб – пероральный синтетический ингибитор PARP в предклинических исследованиях продемонстрировал способность ингибировать рост клеток рака яичников, при этом его эффективность была в 1000 раз больше при дефиците функции продуктов генов *BRCA1* и *2*. В рамках II фазы у 46 больных раком яичников с мутацией генов *BRCA1* и *2* частота объективных эффектов составила 41% с медианой продолжительности эффекта 30 недель. Эффекты от назначения олапариба наблюдались как при платиночувствительных, так и при платинорезистентных рецидивах заболевания. Олапариб обладает хорошей переносимостью, вызывая у части больных тошноту и рвоту, потерю вкуса, анорексию и слабость. В настоящее время продолжается изучение сразу нескольких ингибиторов PARP отдельно или в сочетании с химиотерапией у больных раком яичников с наличием мутации генов *BRCA1* и *2*.

Теоретически использование ингибиторов PARP целесообразно и у больных sporadическим раком яичников. Доказано, что при sporadическом раке яичников более чем у 50% имеется выключение функции генов *BRCA1* и *2* за счет других механизмов, в частности гипометилиации их промоторов.

Таким образом, возникает состояние отсутствия функции генов *BRCA1* и *2* без их мутационных изменений. Это является основанием для изучения использования ингибиторов PARP при sporadическом раке яичнике на разных этапах лечения.



## Заключение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что на молекулярно-генетическом уровне рак яичников объединяет группу заболеваний, отличающихся по своим биологическим и клиническим свойствам и требующих различных лечебных подходов. Особенно, если мы имеем в виду таргетную терапию, выбор препаратов и ожидаемая эффективность которой зависит от наличия в опухоли мишени. Выключение данной мишени приведет к потере важнейших свойств опухолевой клетки, таких как неограниченная пролиферация, инвазия, метастазирование и т.д. Это делает актуальным определение мишеней для различного вида таргетных препаратов в опухолевой ткани, обнаружение биомаркеров предсказывающих эффективность ее поражения, и, наоборот, резистентность к планируемому назначению таргетного препарата. На это потребуется много времени и сил, однако очевидно, что рано или поздно мы уйдем от эмпирического назначения цитотоксической химиотерапии (в случае эпителиального рака яичника комбинации производных платины и таксанов всем больным независимо от гистологических и биологических свойств опухоли) к индивидуальному подбору таргетных препаратов на основании молекулярно-биологических свойств опухолевой ткани и стромы.

## Список литературы

1. Audeh M. W., Penson R. T., Friedlander M. et al. Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD2281) in BRCA-deficient advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2009, v.27, p.15s, (suppl; abstr 5500)
2. Bast R.C., Hennessy B., Mills G.B. The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation. *Nature reviews cancer* 2009, v.9, p.415-428.
3. Burger R. A., Sill M. W., Monk B. J., Greer B. E., and Sorosky J. I.. "Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group study." *Journal of Clinical Oncology* 2007, v. 25, p. 5165–5171,.
4. Burger R. A., Brady M. F., Bookman M. A. et al. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2010, v. 28, p.18s, (suppl; abstr LBA1).
5. Cannistra S. A., Matulonis U. A., Penson R. T., et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum- resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer." *Journal of Clinical Oncology* 2007, v. 25, p. 5180–5186.
6. Kurman R.J., Shin I.-M. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2008, v.27, p.151-160.
7. Landen C.N., Birrer M.J., Sood A.K. Early events in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008, v,26, p.995-1005.
8. White A. J., Coleman R. L., Armstrong D. K. et al. Efficacy and safety of farletuzumab, a humanized monoclonal antibody to folate receptor alpha, in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer subjects: Final data from a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2010, v. 28, p.15s, (suppl; abstr 5001).
9. Yap T.A., Carden C.P., Kaye S.B. Beyond chemotherapy: targeted therapies in ovarian cancer. *Nature Reviews Cancer* 2009, v.9, p.167-181.

# **ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В САМОСТОЯТЕЛЬНОМ И КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Рак предстательной железы: новые возможности ЛТ*

## **ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВЫСОКОИНТЕНСИВНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ АБЛЯЦИИ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

<sup>1</sup>С.В. Канаев, <sup>1</sup>В.Г. Туркевич, <sup>2</sup>М. Бернштейн, <sup>2</sup>Е.Б. Васильева,  
<sup>1</sup>Г.И. Гафтон, <sup>1</sup>А.К. Носов.

<sup>1</sup>ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург).  
<sup>2</sup>Компания InSightec (Израиль).

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее распространенных опухолевых заболеваний у мужчин. Частота развития рака предстательной железы растет с возрастом. В связи с этим в группе людей преклонного возраста его встречаемость максимальна и достигает к 70 годам уровня 30-40% от количества пациентов, обратившихся в клинику с подозрением на РПЖ. Некоторые ученые считают данные цифры заниженными, т.к. тщательное гистологическое исследование предстательной железы позволяет выявлять опухоль более чем у 60% лиц старше 70 лет. РПЖ у пожилых людей часто развивается бессимптомно, и данное заболевание может быть выявлено совершенно случайно. Именно медленный рост и отсутствие метастазов во многих случаях позволяют пациентам чувствовать себя удовлетворительно достаточно долгое время. Тем не менее, смертность от РПЖ составляет примерно 4% от всего объема смертности от выявляемых онкологических заболеваний. В связи с этим остро стоит вопрос лечения локализованного РПЖ. На сегодняшний день существуют различные методики, однако, одной из передовых современных технологий является терапия высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком.

Терапия высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (ВИСУЗ, HIFU, High-Intensity Focused Ultrasound, иногда FUS или HIFUS) или ультразвуковая абляция – технология, которая позволяет добиваться некроза тканей определенного объема, с четкой границей повреждения, на различных расстояниях от излучателя через тепловое воздействие и кавитацию. При HIFU-терапии генерируемая ультразвуковая волна достигает высокой интенсивности в зоне фокуса, где температура повышается в пределах от 65 до 100 °С. Нагревание участка ткани до таких температур в течение нескольких секунд приводит к его разрушению. При этом окружающие ткани остаются неповрежденными.

Первые шаги в развитии ультразвуковой абляции были сделаны еще в начале 1940-х гг. Lynn et al. [1; 2]. Пик развития ультразвуковой абляции в XX веке пришелся на 1950–60-е гг., когда при помощи ультразвука пытались лечить неврологические заболевания. В дальнейшем, использование ВИСУЗ утратило свою популярность в связи с трудностью точной неинвазивной доставки излучения к тканям. Новый всплеск интереса к ультразвуковой абляции произошел уже в начале 1990-х и был связан с новыми достижениями в области визуализации тканей и ультразвуковых технологий. Тогда же был создан и внедрен в клиническую практику первый коммерческий аппарат для ультразвуковой абляции. В клинике данный метод впервые применили Madersbacher [3] при лечении ДГПЖ и Gelet et al. [4; 5] при локализованном раке простаты. В 2001 году для лечения злокачественных опухолей различных локализаций было создано Общество Терапевтического Ультразвука, объединяющее онкологов Китая, Японии, Франции, США, Великобритании и Южной Кореи.

С помощью HIFU–терапии возможно проводить лечение ряда заболеваний: опухоли печени, рака молочной железы, злокачественных опухолей костей, рака предстательной железы, опухолей мочевого пузыря, миом матки, рака тела матки, рака шейки матки, рака желудка, рака прямой кишки, метастатических опухолей и некоторых других заболеваний.

В Российской Федерации 4 сентября 2009 года Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения по заявке ФГУ Национального медико-хирургического Центра имени Н.И. Пирогова было выдано разрешение на использование ультразвука для лечения опухолевых заболеваний за номером ФС№2009/312 «Фокусированная ультразвуковая абляция доброкачественных и злокачественных новообразований».

На сегодняшний день на рынке представлены несколько терапевтических систем, предназначенных для проведения ультразвуковой абляции. В том числе это системы компаний Focus Surgery Inc. (Sonablate), EDAP TMS (Ablatherm), InSightec Ltd. (ExAblate). Визуализация тканей, подвергающихся лечению ФУЗ с помощью первых двух приборов, проводится также с помощью ультразвука. Этот способ недостаточно четко отражает расположение опухолевой ткани, ее размеры. Напротив, система «ExAblate», производимая компанией InSightec Ltd., является устройством для проведения **фокусированного ультразвукового хирургического воздействия под контролем магнитнито-резонансной томографии (ФУЗ-МРТ)**. Это устройство для неинвазивной термальной абляции интегрировано с МР (магнитно-резонансным) сканером и позволяет проводить контролируемое в реальном времени абляцию тканей [6]. Врач получает серию МР-изображений, выявляет на снимках один или несколько целевых очагов тка-

ни, подлежащих воздействию, и очерчивает их контуры. Программное обеспечение рассчитывает тип и количество соникаций, с помощью которых нужно обработать выбранный участок целиком, общее время воздействия при этом должно быть минимальным. В ходе терапии небольшой сфокусированный импульс ультразвуковой энергии «бобовидной» формы воздействует на целевую область в течение 5-50 с. При этом происходят нагрев тканей до температуры 65-85°C и их термальная коагуляция. Проводимое в ходе соникации МР-сканирование позволяет в реальном времени получить изображения целевого очага и накладываемую на изображение температурную карту обрабатываемой области в количественном выражении, позволяющую подтвердить лечебное воздействие [7]. Излучатель затем автоматически передвигается к следующему участку целевой области и процесс соникации повторяется вплоть до завершения обработки всего очага. Обычно одна процедура лечения состоит из приблизительно 15-200 отдельных соникаций, которые выполняются в течение 2-3 ч. В последнее время ФУЗ-МРТ хирургическая терапия изучается как метод воздействия контролируемым источником термальной энергии с целью проведения коагуляции доброкачественных и злокачественных опухолей [8].

В арсенале компании InSightec Ltd. имеются установки для проведения ультразвуковой абляции доброкачественных и злокачественных опухолей предстательной железы, молочных желез, фибромиомы матки, опухоли мозга, метастазов кости и некоторых других.

В настоящее время компания InSightec Ltd. проводит мультицентровые клинические исследования использования ФУЗ-МРТ хирургической терапии для лечения опухолевых заболеваний предстательной железы. Проводимую процедуру лечения можно подразделить на три этапа:

1. этап подготовки больного к процедуре ФУЗ-МРТ терапии,
2. непосредственно сама ФУЗ-МРТ терапия,
3. процедуры, проводимые больному после лечения.

### **1. Проводимые перед началом лечения процедуры.**

Пациент с подозрением на локализованный РПЖ обследуется в отношении возможности проведения ФУЗ-МРТ терапии. В случае возможности проведения данной терапии проводится сбор полных *anamneses vitae et morbi* с целью определения общего состояния здоровья пациента, выявление текущих жалоб и причин, заставивших больного обратиться за помощью. Затем производится сбор анализов крови, посев мочи, ультразвуковое исследование, КТ, чреспроежностная биопсия с гистологическим исследованием полученных образцов, а так же МР-сканирование для подтверждения локализации

злокачественного процесса. Затем проводится картирование простаты и выявление целевых очагов/зон абляции. Далее в течение 48 часов до лечения пациенту рекомендуют придерживаться диеты с низким содержанием клетчатки. Накануне дня проведения терапии пациенту рекомендуется не принимать еду и питье после полуночи.

## **2. Процедура лечения состоит из нескольких этапов.**

### ***А. Непосредственно перед лечением***

1. Пациента осматривает анестезиолог для оценки параметров, необходимых для проведения анестезии.
2. Пациенту проводится очистительная клизма.
3. В уретру устанавливается катетер Фолея или надлобковый катетер.
4. Для предотвращения возможной инфекции, связанной с катетеризацией мочевого пузыря, пациент однократно принимает антибиотик.
5. Затем его размещают на столе для проведения ФУЗ-МРТ терапии, оборудованном ректальным ультразвуковым излучателем.
6. Лечащий врач проводит ректальное исследование.
7. По решению анестезиолога проводят общую или регионарную (то есть, эпидуральную или спинальную), а также местную анестезию (блокада области предстательной железы). В ходе анестезии осуществляют мониторинг жизненно-важных функций с использованием совместимого с МР-сканером оборудования.
8. Пациента размещают на столе для ФУЗ-МРТ терапии в положении лежа на левом боку, колени направлены ко лбу; через анальное отверстие вводят ректальный датчик.
9. Далее пациента переводят в положение для проведения терапии (то есть, лежа на спине с немного приподнятыми ногами); датчик подключают к системе позиционирования. В баллон вводят дополнительное количество воды.
10. Для верификации положения излучателя относительно простаты проводят его локализацию с помощью МРТ. При необходимости проводят изменение положения излучателя и повторную локализацию.

### ***Б. Для планирования терапии:***

Получают высококачественные МР-изображения в режиме T2w или, при клинической необходимости, в соответствии с другими протоколами МРТ. Для подтверждения наличия акустического соединения между прямой кишкой и охлаждающим балло-

ном проводят визуализацию и получают T1w аксиальные изображения. Для установки исходного значения для термометрии на 37 °С определяют температуру воды в ректальном охлаждающем баллоне. После того, как исходное значение будет установлено, система ExAblate начнет циркуляцию холодной дегазированной воды в баллоне, что обеспечит надежную защиту стенки прямой кишки. Далее врач выявляет локализованные очаги опухоли или зоны на полученных изображениях и очерчивает область для терапии на МР–снимках одной плоскости (предпочтительно, аксиальной), верифицируя эту область на других срезах (сагиттальном и коронарном). Область воздействия будет включать также слой здоровой ткани вокруг опухоли толщиной 5 мм, где применимо. В случае если на МРТ опухоль не визуализируется, врач очерчивает одну или две выбранных зоны, пользуясь координатами, полученными при биопсии с картированием. Врач также обозначает на снимках следующие области, важные с точки зрения безопасности: стенку прямой кишки, уретру, нервные и сосудистые узлы, а также сфинктеры. Края области лечения должны проходить не ближе 5 мм от сфинктеров уретры и не ближе 3 мм от прямой кишки, уретры, а также нервных и сосудистых узлов. Также должна быть очерчена капсула простаты, что будет использовано для отслеживания движений пациента и планирования терапии системой. После этого программное обеспечение рассчитает планируемые соникации с направлением прохождения импульса, указанным для каждой. Врач проверяет соникации и, при необходимости, вносит некоторые изменения. Центральная точка опухоли обрабатывают низкой термальной дозой излучения, то есть, проводится субкоагуляционная соникация для того, чтобы еще раз подтвердить правильность выбора целевой области на пациенте. При необходимости параметры целевой области и расположения излучателя могут быть изменены. Если на этом этапе выяснено, что провести ультразвуковое лечение пациенту невозможно, то пациента извлекают из МР-сканера. Продолжая процесс терапии, проводят передачу акустической энергии на лечебной мощности под контролем термометрии для подтверждения соответствия термальной дозы той дозе, что была рассчитана системой. При необходимости для того, чтобы достичь необходимого для проведения коагуляции нагрева, выполняют коррекцию уровня мощности.

### ***В. Далее начинается лечение.***

В соответствии с планом проводится соникация целевой области. Результат воздействия каждой соникации оценивается с помощью МР-термометрии. В ходе процедуры для достижения максимальной температуры тканей (между 65°С и 85°С) в зоне целевой абляции проводится коррекция мощности акустического сигнала. Соникации

будут повторяться до тех пор, пока не будет обработана вся целевая область. Общая целевая продолжительность процедуры (то есть, абляции или соникации) составляет не более 180 минут.

Критерии прекращения соникации:

1. отсутствие возможности визуализации фокального обрабатываемого очага,
2. возникновение кровоизлияния,
3. двигательное беспокойство пациента
4. жалобы пациента на непереносимую боль в случае частичной/местной анестезии,
5. трудности наведения излучателя на целевой очаг.

После завершения лечебной процедуры проводится заключительное МР-сканирование. Для оценки проведенной абляции тканей выполняются режимы T2–взвешенных изображений и T1–сканирование с контрастом. Врач извлекает ректальный излучатель, и пациента переводят в палату для восстановления и наблюдения в течение необходимого периода.

3. **Дальнейшее наблюдение** включает в себя непосредственное наблюдение после лечебной процедуры, и начнется в послеоперационной палате. В результате осмотра оценивается состояние здоровья пациента после терапии, а также показатели безопасности. В конце процедуры удаляется катетер Фолея, в случае задержки мочи проводится повторная катетеризация. Полноценный курс антибактериальной терапии назначается только пациентам с положительным результатом посева мочи до лечения. Пациенты, ранее принимавшие альфа-блокаторы, продолжают их прием. В зависимости от клинической необходимости после лечебной процедуры пациенту будут назначены нестероидные противовоспалительные препараты и анальгетики.

ФУЗ-МРТ хирургическая терапия у пациентов с локализованным раком предстательной железы дает возможность воздействовать только на опухолевый очаг ткани железы, позволяя сохранить, таким образом, функцию предстательной железы. Данная процедура является в меньшей степени травматическим вмешательством, по сравнению с простатэктомией.

### **Список литературы**

1. John G. Lynn, Raymond L. Zwemer, Arthur J. Chick, August E. Miller A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology. J Gen Physiol. 1942 November 20; 26(2): 179–193
2. John G. Lynn and Tracy J. Putnam Histology of cerebral lesions produced by focused ultrasound Am J Pathol. 1944 May; 20(3): 637–649.

3. [Madersbacher S](#), [Djavan B](#), [Marberger M](#). Minimally invasive treatment for benign prostatic hyperplasia. [Curr Opin Urol](#). 1998 Jan;8(1):17-26.
4. [Gelet A](#), [Chapelon JY](#), [Bouvier R](#), [Pangaud C](#), [Lasne Y](#). Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results. [J Urol](#). 1999 Jan;161(1):156-62.
5. [Gelet A](#), [Chapelon JY](#), [Bouvier R](#), [Souchon R](#), [Pangaud C](#), [Abdelrahim AF](#), [Cathignol D](#), [Dubernard JM](#). Treatment of prostate cancer with transrectal focused ultrasound: early clinical experience. [Eur Urol](#). 1996;29(2):174-83.
6. Thüroff S, Chaussy C, Vallancien G, Wieland W, Kiel HJ, Le Duc A, Desgrandchamps F, De La Rosette JJ, Gelet A. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. [J Endourol](#). 2003 Oct;17(8):673-7.
7. Lewa, C. J. and Z. Majewska. Temperature relationships of proton spin-lattice relaxation time T1 in biological tissues. [Bulletin of Cancer \(Paris\)](#) (1990) 67: 525-532.
8. [Gianfelice D](#), [Khiat A](#), [Boulanger Y](#), [Amara M](#), [Belblidia A](#). Feasibility of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery as an adjunct to tamoxifen therapy in high-risk surgical patients with breast carcinoma. [J Vasc Interv Radiology](#) 2003 Oct;14(10):1275.



**ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ СЕМИНАР:  
«ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ»**

**ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ  
МАРКЕРОВ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ЦИТОСТАТИКАМ  
У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ**

*Жабина А.С.<sup>1</sup>, Проценко С.А.<sup>1</sup>, Иевлева А.Г.<sup>1</sup>, Телетаева Г.М.,  
Моисеенко В.М.<sup>2</sup>, Имянитов Е.Н.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГУ НИИ онкологии им.Н.Н.Петрова Росмедтехнологий;  
<sup>2</sup>ГОУ ДПО СПбМАПО Росздрава, Санкт-Петербург

**Задачи исследования**

Оценить экспрессию маркеров чувствительности к химиотерапии у пациентов различными солидными опухолями.

**Методы исследования**

В работу включены парафиновые блоки пациентов, страдающих НМРЛ (n=486); КРР (n=262); РМЖ (n=55); раком шейки матки (n=19); почки (n=35); плоскоклеточным раком головы и шеи (n=15); желудка (n=51); яичников (n=25); меланомой кожи (n=58); саркомами мягких тканей (n=52). С 2006 года по 2009 год на данной панели рассмотрен спектр экспрессии ферментов DPD, TP, TS, ERCC1, β-тубулина. Измерение экспрессии перечисленных генов произведено посредством ПЦР-РВ по методике, разработанной в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова.

**Результаты**

Комбинация маркеров чувствительности к фторпиримидинам (низкие уровни DPD, TS, и низкий/высокий TP) отмечена у пациентов НМРЛ в 30,9%, КРР в 41,9%, РМЖ в 31,1%, раком почки в 41,1%, плоскоклеточным раком головы и шеи в 14,3%, раком желудка в 42,5%, меланомой кожи в 39,5% случаев.

Маркер чувствительности к препаратам платины (низкий уровень ERCC1) встречался у пациентов НМРЛ в 68,8%, КРР в 57,1%, РМЖ в 55,0%, раком почки в 70,8%, плоскоклеточным раком головы и шеи в 50,0%, раком желудка в 87,9%, меланомой кожи в 63,6% случаев. Маркер, являющийся косвенным показателем чувствительности к препаратам таксанового ряда (низкий уровень β-тубулина) выявлен у пациентов НМРЛ в 72,7% случаев, КРР в 75%, РМЖ в 66,7%, раком почки в 92,3%, раком желудка в 86,6%, меланомой кожи в 73,5%.

## **Выводы**

Экспрессия маркеров в опухолевой ткани носит гетерогенный характер. Значительная разнородность экспрессии предиктивных маркеров свидетельствует с одной стороны о бесперспективности эмпирического подхода к выбору терапии, а с другой о необходимости их определения у всех больных. Информация о молекулярно-генетических особенностях опухоли может позволить индивидуализировать выбор препарата. Объективные данные об информативности молекулярно-генетических маркеров могут быть получены на основе проведения рандомизированных клинических исследований.

## ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО С МУТАЦИЕЙ EGFR

*Моисеенко Ф.В., Иванцов А.О., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н.,  
Проценко С.А., Моисеенко В.М.*

ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

В 2000 году в России выявлено более 63 000 случаев НМРЛ. При этом число больных, погибающих ежегодно от этого заболевания, увеличилось за 20-летний период на 40% и достигло, по данным на 2000 год, 58 900. При рассмотрении демографической ситуации обращает на себя внимание факт, что НМРЛ является одной из наиболее частых и агрессивных опухолей человека. Так, процент умерших от этого заболевания составляет 30,8% от всех злокачественных опухолей среди мужчин и 6,6% среди женщин, занимая в структуре смертности соответственно первое и четвертое места. В связи с биологическими особенностями этого заболевания более чем в 75% случаев опухоль выявляется на неоперабельной стадии, тогда основой лечения является лекарственная терапия, а 5-летняя выживаемость не превышает 1-5%.

Впервые рациональность использования цитотоксической терапии была показана в 1980-х гг., когда результаты рандомизированных исследований с использованием препаратов платины подтвердили увеличение общей выживаемости больных неоперабельным НМРЛ. Дальнейшее совершенствование противоопухолевых препаратов позволило достичь медианы общей выживаемости 12 мес. Однако использование комбинированных режимов, в том числе – и на основе новейших препаратов, таких как пеметрексед, сопровождается значительно более высокой частотой выраженных осложнений относительно симптоматического лечения.

В настоящее время основным направлением развития лекарственной терапии НМРЛ является индивидуализация терапии, в том числе за счет использования таргетных препаратов на основании определения биомаркеров чувствительности.

Принципиальным уровнем регуляции активности сигнальных каскадов является внутриклеточный тирозин-киназный домен. Предпосылкой для выявления специфических изменений этого домена у определенной группы больных НМРЛ послужил тот факт, что эффективность низкомолекулярных ингибиторов тирозин-киназы, и, в частности, гефитиниба, оказалась на порядок выше у никогда некуривших больных женского пола, а также представителей азиатской расы. Так, было показано, что из 227 образцов, прошедших скринирование на наличие мутаций, таковые были выявлены в 40% случаев. Среди носителей мутаций 59% составляли женщины, а 66% – никогда не курившие.

На настоящий момент выявлено несколько активирующих мутаций *EGFR*, приводящих к постоянному фосфорилированию этого фермента и, соответственно, выделению факторов активации нижележащих сигнальных молекул независимо от сигналов, поступающих от рецептора.

Наиболее часто встречаются изменения в 18-21 экзонах, которые составляют более 90% всех возможных изменений. Поиск больных с наличием генетических альтераций *EGFR* приобрел новое значение после того, как в нескольких исследованиях была показана феноменально высокая для НМРЛ эффективность монотерапии тирозинкиназными ингибиторами этого рецептора – до 70%.

В проведенном нами исследовании впервые для популяции больных аденокарциномой легкого РФ была показана частота мутаций *EGFR*. В исследование был включен гистологический материал, полученный в результате хирургического лечения 192 больных аденокарциномой легкого. Образцы оценивались на наличие наиболее частых вариантов мутаций – делеций в экзоне 19 и точковых мутаций в экзоне 21. Проведенный скрининг на наиболее частые мутации показал, что они наблюдаются у 19,8% больных. При этом, как и в аналогичных исследованиях, чаще встречались делеции в 19 экзоне – 65,8%, а миссенс-мутации – 34,2%, что соответствует таковой в Западной Европе и Северной Америке. В результате корреляционного анализа нами было показано, что в российской популяции статистически чаще мутации встречаются у женщин и никогда некуривших, что также подтверждает данные международных исследований.

При анализе корреляции между курением в анамнезе и возникновением мутации установлено, что значительно чаще последние выявлялись у никогда некуривших (31%), чем у курильщиков – 8% (OR=0,19; 95%-ный CI 0,08-0,45;  $p<0,001$ ). При проведении аналогичного исследования влияния пола на возникновение мутации в зависимости от курительного статуса статистически значимых зависимостей выявлено не было. Так, для некуривших мужчин относительно женщин риск возникновения мутаций в целом, делеций в 19 экзоне и мутаций в 21 экзоне составил 0,943 (95%-ный CI 0,37-2,42;  $P=0,904$ ), 0,95 (95%-ный CI 0,32-2,79;  $P=0,927$ ), 0,96 (95%-ный CI 0,23-3,99;  $P=0,952$ ) соответственно. Для куривших мужчин частота мутаций в целом, делеций в 19 экзоне и мутаций в 21 экзоне составил 0,866 (95%-ный CI 0,1-7,97;  $P=0,915$ ), 0,488 (95%-ный CI 0,5-4,8;  $P=0,536$ ), 1,036 (95%-ный CI 0,99-1,08;  $P=0,534$ ) соответственно.

Параллельно с проведением ретроспективного определения частоты мутаций *EGFR*, производился набор пациентов в проспективную часть работы. Основной целью исследования было определение эффективности терапии gefitinibом у больных неоперабельным неплоскоклеточным раком легкого, не получавших ранее системного

лечения. Вторичными целями было определение времени до прогрессирования, общей выживаемости, а также токсичности данного лечения.

Для проведения лечения были использованы стандартные критерии включения. В работе производилось определение двух наиболее частых изменений EGFR, а именно делеций в экзоне 19 и точковых мутаций в 21 экзоне. Оценка эффективности лечения производилась с помощью критериев RECIST.

Включенные в исследование пациенты получали гефитиниб 250 мг/сут внутрь постоянно. Больные продолжали прием препарата до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности, решения врача о прекращении приема препарата или до отказа больного от дальнейшего лечения.

Оценка токсичности проводимого лечения производилась каждые две недели согласно критериям токсичности CTCAE v.3.0.

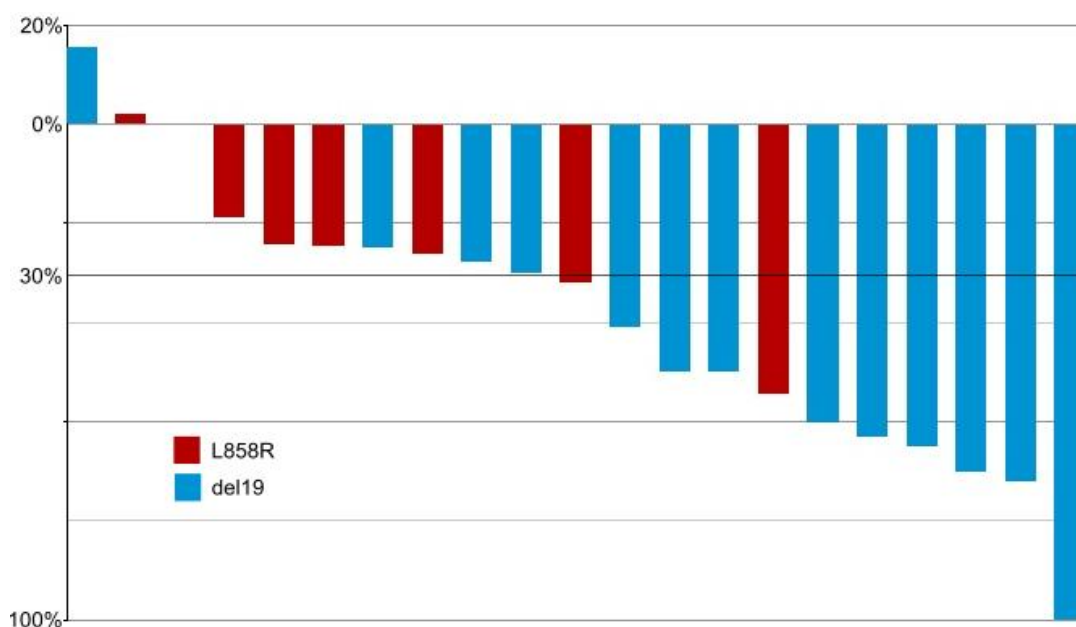
Определение необходимого для получения статистически значимых результатов количества больных производилось с помощью минимакс дизайна Саймона. Для подтверждения минимальной разницы в эффективности с 30% для общей популяции больных согласно литературным данным до 50% у селектированной группы больных с уровнем статистической значимости 0,005 и силой 0,90 необходимо было включить в исследование 22 больных.

В исследование было включено 25 больных немелкоклеточным раком легкого. У 17 больных (68%) была выявлена делеция в 19 экзоне, а у 8 – миссенс мутация в 858 последовательности (32%).

У всех больных, получавших лечение, наблюдались те или иные побочные явления, таким образом, частота токсических явлений всех степеней составила 100%. Максимальной степенью токсичности у получавших лечение пациентов была 3-я – у 4 из 25, что соответствовало частоте 16%. У 3 больных на фоне лечения наблюдалась кожная токсичность 3-ей степени, а у 1 – диарея. Угревидная сыпь наблюдалась у 76% больных. Степень этого вида токсичности по большей части была от легкой до умеренной – у 16 из 25 больных. С целью профилактики усиления кожной токсичности, согласно стандартным рекомендациям, при 2 степени токсичности больные с профилактической целью начинали применение 3% тетрациклиновой мази. В случае перехода сыпи в 3 степень использовался тетрациклин в дозе 200 мг/сут и антигистаминные препараты. Вторым наиболее частым осложнением являлась диарея – у 50% больных. Проявление этого осложнения носило более отсроченный характер и проявлялось через 4-6 нед. после начала. С целью купирования диареи применялся лоперамид по стандартной схеме, смекта и линекс.

В проведенном нами исследовании частота объективных ответов при терапии гефитинибом составила 48% (12 из 25), что включает в себя 44% (11 из 25) частичных регрессов заболевания и 4% (1 из 25) полных регрессов. Здесь необходимо отметить, что совокупная клиническая эффективность данного лечения составила - 100%, так как у оставшихся 52% больных на фоне лечения наблюдалась стабилизация заболевания.

Схематически регресс суммы максимальных диаметров измеряемых очагов по данным компьютерной томографии, у обследованных пациентов представлен на рис. 1. По оси абсцисс на представленной гистограмме процент регресса опухоли, по оси ординат – отдельные клинические случаи. Красным цветом отмечены больные с делецией в 19 экзоне, а синим – с миссенс-мутацией в 21 экзоне. Как можно заметить, практически у всех больных получавших гефитиниб отмечалось уменьшение максимального размера опухоли.



**Рис. 1.** Изменение размеров измеряемых очагов.

Схематическое представление изменения размеров опухоли в процентах по критериям RECIST у больных НМРЛ получавших гефитиниб (n=21).

По оси ординат – процент изменения размеров опухоли, на оси абсцисс представлены отдельные случаи заболевания.

У всех больных, получавших лечение в рамках исследования, оценены время до прогрессирования опухоли и общая выживаемость. Медиана времени до прогрессирования опухоли составила 186 дней (95%-ный ДИ, максимально – 601; минимально – 39), а медиана общей выживаемости – 474 дня (95%-ный ДИ, максимально – 739; минимально – 39). Обращает на себя внимание высокая частота метастатического поражения головного мозга, у этих больных при прогрессировании заболевания – 45%.

На основании полученных результатов был проведен статистический внутригрупповой анализ.

Произведенное исследование показало, что ответ опухоли на проведенное лечение не зависел от возраста, веса на момент начала лечения, пола, гистологической формы опухоли, варианта мутации *EGFR*. Выявлены следующие статистически значимые предиктивные факторы, влияющие на ответ опухоли на лечение: курительный статус ( $p < 0,001$ ) и степень максимальной токсичности за период лечения ( $p < 0,001$ ). Таким образом, отсутствие курения в анамнезе и более сильная специфическая токсичность коррелируют с выраженным эффектом от лечения гефитинибом.

При анализе корреляции времени до прогрессирования опухоли у больных НМРЛ с мутацией *EGFR*, получавших лечение гефитинибом в рамках нашего исследования, с полом, возрастом, курительным статусом, числом зон метастазирования, состоянием больных на момент начала лечения, вариантом мутации *EGFR*, максимальной токсичностью статистически значимых значений получено не было.

С тех пор как параллельно двумя группами было показано наличие мутаций *EGFR*, проведено большое число исследований, включивших более 3000 больных. В совокупности полученные данные говорят о том, что мутированный вариант гена встречается у 17% больных аденокарциномой легкого.

Во всех проведенных исследованиях было показано, что уменьшение опухоли и длительный клинический эффект коррелируют с наличием той или иной мутации. При этом суммарная частота объективных ответов у больных с мутированным вариантом гена составляла от 50 до 70%, а время до прогрессирования опухоли в некоторых исследованиях достигало 21,7 мес. Значение полученных результатов сложно переоценить, так как частота объективных ответов при применении стандартных для этой локализации цитостатиков не превышает 40%, а время до прогрессирования опухоли 5,5 мес.

Проведенное нами проспективное исследование эффективности гефитиниба в первой лечебной линии у больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого с мутацией *EGFR* является первым, проведенным в странах Восточной Европы, и одним из 4 исследований, проведенных на неазиатской популяции больных. Наблюдаемая в ходе лечения частота объективных ответов оказалась несколько ниже, чем в аналогичных западных исследованиях – 48% против 55-80%. Однако, частота клинического эффекта, включившего в себя также и уменьшение размеров опухоли в пределах стабилизации заболевания, и составившая 100%, сопоставима с результатами других западных, а также азиатских авторов. Мы подтвердили, показанное ранее для европейской популяции больных, значительное увеличение времени до прогрессирования опухоли на фоне терапии гефитинибом относительно цитостатической терапии – 8,9 мес. против 6 мес. для различных схем.

Несмотря на отсутствие в нашей работе контрольной группы больных с мутацией *EGFR*, получавших лечение стандартной химиотерапией первой линии, результаты представляются крайне важными с точки зрения увеличения времени до прогрессирования опухоли у таких больных, а также улучшения качества жизни.

Высокая эффективность, длительное время до прогрессирования опухоли на фоне терапии гефитинибом у больных *HMPЛ* с мутацией *EGFR* делают данное направление лекарственного лечения крайне перспективным. В тоже время, полученные на настоящий момент данные о результатах использования эрлотиниба и гефитиниба, а также наличие большого числа других доступных препаратов для блокирования многих участников сигнальных каскадов показывают оправданность и перспективность дальнейшего поиска молекулярных биомаркеров чувствительности и при солидных опухолях других локализаций.



## **ВЫБОР ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА НА ОСНОВЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ**

*Н.М. Волков, Е.Н. Сустицын, А.Г. Иевлева, А.О. Иванцов, И.И. Семенов,  
Д.Е. Мацко, С.А. Проценко, Е.Н. Имянитов, В.М. Моисеенко*

ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий»,  
Санкт-Петербургская Медицинская Академия Последипломного Образования,  
Санкт-Петербург

В настоящее время не существует единого стандарта химиотерапии первой линии для диссеминированного рака желудка. Рекомендован к применению ряд комбинаций, обладающих эквивалентной эффективностью и несколько различными профилями токсичности. Так, NCI предлагает в качестве стандартных режимов химиотерапии следующие комбинации:

**CF** (цисплатин + 5-фторурацил)

**ELF** (этопозид + лейковорин + 5-фторурацил)

**ECF** (эпирубицин + цисплатин + 5-фторурацил)

**FAMTX** (метотрексат + 5-фторурацил + доксорубицин)

На сегодняшний день в Европе наиболее часто применяются режимы CF и ECF. Также заслуживает внимания режим DCF, включающий в себя доцетаксел в комбинации с цисплатином и фторурацилом, который в исследовании III фазы оказался более эффективным по сравнению со стандартным режимом CF. Однако в связи с высокой токсичностью этой комбинации применение ее в качестве стандарта химиотерапии рака желудка оспаривается рядом исследователей. Выбор оптимального режима химиотерапии на сегодняшний день основывается на предпочтениях клиники, общем состоянии и показателях лабораторных анализов пациента. Подобный эмпирический подход в некоторых случаях позволяет избежать выраженной токсичности, но не повышает ожидаемую эффективность лечения.

Одним из путей улучшения результатов терапии больных является индивидуализация лечения на основании молекулярных факторов, прогнозирующих эффективность тех или иных цитостатиков. Для опухолей желудка единственным маркером, для которого доказана клиническая значимость, является HER2/neu. По данным исследования III фазы ToGA частота амплификации этого онкогена в опухолях больных раком желудка и кардиоэзофагеальным раком составила 22,1%. Причем лечение трастузумабом в комбинации со стандартной химиотерапией у больных этой группы повышало частоту объективных эффектов до 47,3% по сравнению с 34,5% для стандартной химиотерапии ( $p=0.0017$ ), а также медиану выживаемости до 13,5 мес. против 11,1 мес. соответственно ( $p=0.0048$ ).

На основании этого исследования добавление трастузумаба к химиотерапии первой линии при HER2/neu<sup>+</sup> опухолях стало одной из опций для рака желудка. Значительно более сложным представляется поиск маркеров эффективности стандартных цитостатиков. Это обусловлено комплексностью механизмов реализации их эффекта, включающих пути метаболизма препаратов в организме, в том числе и в опухолевых клетках, трансмембранный транспорт цитостатиков, взаимодействие препаратов с мишенью, механизмы апоптоза и репарации, запускаемые в клетке.

Кроме того, затруднена оценка значимости маркеров в клинике. Ведь применение монокимиотерапии при раке желудка на сегодняшний день считается целесообразным лишь в определенных клинических ситуациях (у ослабленных больных, при наличии сопутствующей патологии), тогда как чаще всего проводится полихимиотерапия, и оценить вклад отдельных цитостатиков в эффективность лечения не всегда удастся. Основу стандартных режимов химиотерапии рака желудка составляют препараты платины и фторпиримидины. В связи с этим наибольшее внимание в фармакогенетических исследованиях уделяется маркерам эффективности именно этих препаратов. Показана предиктивная значимость некоторых молекулярных маркеров при раке желудка (табл. 1).

Таблица 1

Некоторые маркеры эффективности цитостатиков, изучаемые при раке желудка (по литературным данным).

Маркер	Биологическая функция	Цитостатики	Предиктивное значение экспрессии маркера
<i>TS</i>	Синтез нуклеиновых кислот, мишень действия фторпиримидинов	5-фторурацил, S1	Негативное
<i>DPD</i>	Катаболизм фторпиримидинов	5-фторурацил, капецитабин, S1	Негативное
<i>OPRT</i>	Конверсия 5-фторурацила в активный метаболит	5-фторурацил, капецитабин, S1	Позитивное
<i>GADD45A</i>	Репарация ДНК, контроль клеточного цикла	Цисплатин	Негативное
<i>ERCC1</i>	Репарация ДНК	Цисплатин	Негативное
<i>P53</i>	Регуляция апоптоза	Фторпиримидины, цисплатин, антрациклины	Негативное
<i>GSTP</i>	Инактивация соединений металлов, в т.ч. препаратов платины	Цисплатин	Негативное
<i>Bcl-2</i>	Антиапоптотический фактор	5-фторурацил, цисплатин	Негативное

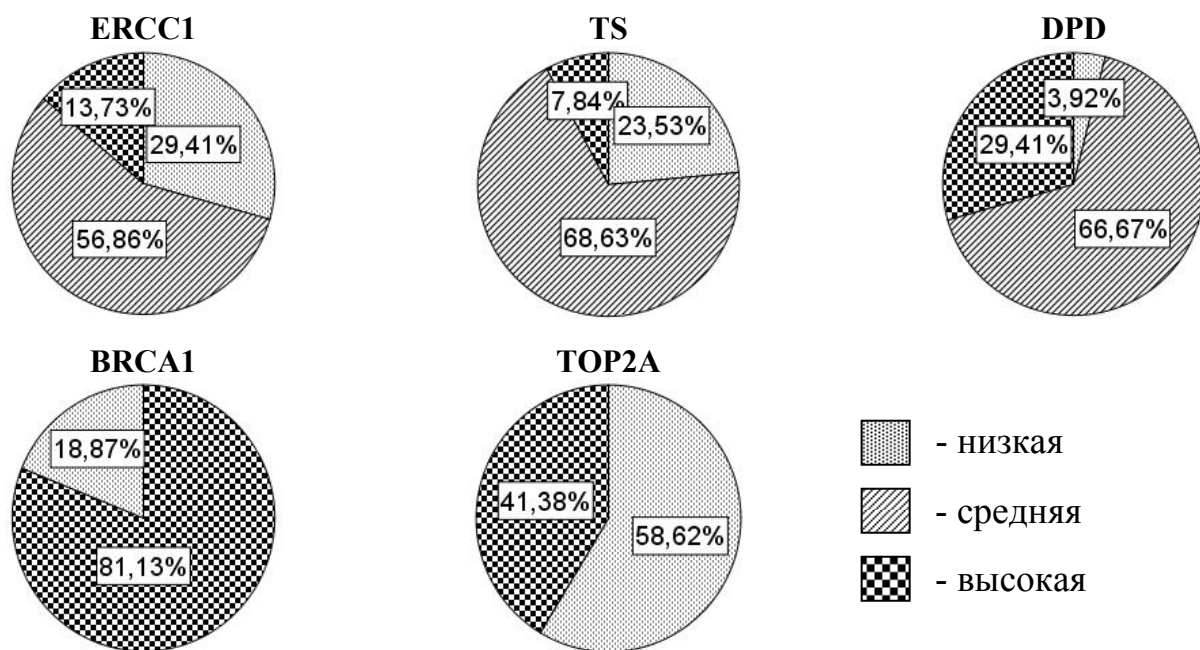
Однако данные, полученные в различных исследованиях экспрессии молекулярных маркеров чувствительности к цитостатикам при раке желудка, зачастую противоречивы, что обусловлено, прежде всего, их относительной предиктивной значимостью. Для внедрения индивидуального подхода к выбору терапии в клиническую практику необходимо расширение спектра предиктивных маркеров и поиск более значимых факторов.

До последнего времени предметом дискуссий остается роль антрациклинов в схемах химиотерапии, применяемых при раке желудка. Выявление факторов, определяющих эффективность этой группы цитостатиков, позволило бы определить их место в химиотерапии рака желудка и дифференцированно подходить к назначению в схемах лечения.

Среди предполагаемых молекулярных факторов чувствительности к антрациклинам экспрессия гена топоизомеразы-2-альфа (TOP2A), являющейся мишенью для этих препаратов. Значимость этого маркера исследовалась при раке молочной железы. При опухолях желудка таких данных на настоящий момент в доступной литературе не обнаружено.

В исследованиях при раке легкого, молочной железы показана предиктивная значимость для терапии препаратами платины и антрациклинами экспрессии гена *BRCA1*, одного из ключевых участников репарации повреждений ДНК. Низкая экспрессия этого гена характерна для опухолей, чувствительных к указанным цитостатикам. Кроме того, носительство мутаций этого гена, известное как причина наследственного рака молочной железы и яичников, по данным некоторых исследований повышает, в том числе, и риск рака желудка, как у женщин, так и у мужчин. Последнее позволяет предположить значимость этих мутаций в генезе отдельных случаев опухолей данной локализации. В нашем исследовании проведен ретроспективный анализ профиля экспрессии молекулярных маркеров у 55 больных диссеминированным раком желудка, получавших первую линию химиотерапии по схеме CF (25 человек) и ECF (30 пациентов). Среди них 27 мужчин и 28 женщин. Средний возраст 58 лет (35÷78). Оценка эффективности терапии проводилась по критериям RECIST. Кроме того, оценивалась клиническая эффективность лечения, которая определялась как частота объективных эффектов и длительной стабилизации процесса (в течение не менее 24 нед.). Для исследования молекулярных маркеров использовались архивные парафиновые блоки. Определение экспрессии мРНК *ERCC1*, *TS*, *DPD*, *BRCA1*, *TOP2A* (только у больных, получавших химиотерапию по схеме ECF) производилось путем ПЦР-РВ. Классификация по уровням экспрессии мРНК *ERCC1*, *TS*, *DPD* производилась по шкалам, разработанным на основании предыдущих собственных исследований. Пороговые значения между высокой и низкой экспрессией *BRCA1* и *TOP2A* устанавливались на основании максимального различия эффективности лечения между группами по критерию  $\chi^2$ . Тест на наличие мутации *BRCA1 5382insC*, наиболее распростра-

ненной в российской популяции, проводили аллель-специфической ПЦР–РВ. Частота объективных эффектов в исследуемой группе больных составила 34,5% (1 – полный регресс и 18 – частичный регресс), клиническая эффективность – 60%. Медиана времени до прогрессирования в исследуемой группе составила 5,9 мес. Уровни экспрессии всех маркеров не зависели от пола, возраста, степени дифференцировки опухоли, локализации опухоли в желудке. Частоты различных уровней экспрессии маркеров ERCC1, TS и DPD представлены ниже.



Достоверных различий в эффективности терапии и времени до прогрессирования в зависимости от экспрессии мРНК известных маркеров ERCC1, TS, DPD выявлено не было. Результаты, полученные при исследовании экспрессии генов *BRCA1* и *TOP2A* представлены в табл. 2.

Таблица 2

Различия в эффективности химиотерапии в зависимости от экспрессии *BRCA1* и *TOP2A*.

Показатель	<i>BRCA1</i> (53 больных, ECF+CF)		p	<i>TOP2A</i> (29 больных, только ECF)		p
	высокая	низкая		высокая	низкая	
Экспрессия						
Количество больных	43	10		12	17	
Частота объективных эффектов	11 (25,6%)	6 (60%)	p=0,036	5 (41,7%)	1 (5,9%)	p=0,019
Клиническая эффективность	22 (51,2%)	9 (90%)	p=0,025	8 (66,7%)	8 (47,1%)	p=0,296
Медиана времени до прогрессирования	5,8 мес.	7,5 мес.	p=0,145	5,9 мес.	6,4 мес.	p=0,341

Из данных табл. 2 видно, что низкая экспрессия *BRCA1* определяет группу больных с достоверно более высокой частотой объективных эффектов и длительных стабилизаций на фоне стандартной химиотерапии по схемам CF или ECF. Больные с высокой экспрессией *TOP2A* более чувствительны к химиотерапии с включением антрациклинов, чем больные с низкой экспрессией маркера. Кроме того, трое больных, в опухолях которых отмечено сочетание высокой экспрессии *TOP2A* и низкой экспрессии *BRCA1*, ответили на лечение. При данном числе пациентов различия во времени до прогрессирования оказались статистически недостоверными.

Эти данные свидетельствуют о предиктивной значимости указанных маркеров при раке желудка и целесообразности назначения больным с высокой экспрессией *TOP2A* химиотерапии по схеме ECF, а больным с низкой экспрессией *BRCA1* либо ECF, либо CF. В случаях же прогностически неблагоприятного значения экспрессии обоих маркеров представляется целесообразным рассмотрение вопроса о назначении альтернативных режимов, например, DCF. В этом случае становится очевидной актуальность поиска предиктивных маркеров для терапии таксанами. В исследуемой группе было обнаружено 2 случая (3,6%) носительства мутации *BRCA1* 5382insC. Причем в опухолевой ткани отмечена потеря аллеля «дикого типа, что подтверждает возможную ключевую роль дисфункции *BRCA1* в генезе рака желудка у этих больных. Одна пациентка получала химиотерапию в режиме CF, другая – по схеме ECF. У обеих больных был отмечен частичный регресс, а время до прогрессирования оказалось больше, чем в общей группе – 10,7 мес. и 21,9 мес. соответственно. Фактором, определяющим высокую чувствительность к цитостатикам у этих больных, без сомнения, является нарушение механизмов репарации ДНК в опухоли за счет потери функции *BRCA1*, в связи с чем эти пациентки были исключены из анализа экспрессии остальных маркеров. Эти данные подтверждают целесообразность скрининга мутаций *BRCA1* у больных раком желудка, особенно, в случаях наличия опухолей молочной железы и яичников в семье пациентов. Принимая во внимание результаты исследований, проведенных при *BRCA*-ассоциированном раке молочной железы, можно предположить высокую чувствительность *BRCA*-ассоциированного рака желудка к цисплатину в монорежиме, а также, в перспективе, к активно изучаемым в настоящее время ингибиторам PARP.

Таким образом, исследование экспрессии *BRCA1* и *TOP2A*, а также выявление носительства мутаций *BRCA1* среди больных раком желудка позволяет выделить группу пациентов (не менее 38% от всех больных РЖ) с высокой вероятностью (в 2-8 раз выше) эффекта химиотерапии комбинациями препаратов платины и фторпиримидинов с антрациклинами или без них. Однако вопрос об индивидуальном выборе химиотерапии в случаях неблагоприятного значения этих маркеров остается открытым.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОНОТЕРАПИИ ЦИСПЛАТИНОМ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ОПУХОЛЮ НЕИЗВЕСТНОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ С МУТАЦИЕЙ *BRCA1*

Н.В. Брежнев<sup>1</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>1; 2</sup>, А.Г. Ивлева<sup>1</sup>, А.П. Соколенко<sup>1</sup>,  
Е.Н. Суспицын<sup>1</sup>, С.А. Проценко<sup>1</sup>, В.М. Моисеенко<sup>1; 2</sup>

<sup>1</sup>ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Росмедтехнологии»

<sup>2</sup>ГОУ ДПО СПбМАПО Росздрава, Санкт-Петербург

Одним из путей улучшения результатов терапии злокачественных новообразований является индивидуализация лечения, основанная на идентификации молекулярно-биологических маркеров. Одним из маркеров чувствительности к препаратам платины является *BRCA1*.

*BRCA1* – ген, участвующий в нуклеотидной эксцизионной репарации, основной ролью которой является восстановление структуры ДНК после повреждающего воздействия производных платины. Механизм действия данной группы препаратов связан с нарушением функции нитей ДНК и образованием внутри- и межспиральных сшивок. При наличии мутации *BRCA1* клетка теряет способность к восстановлению поврежденных нитей ДНК, тем самым обуславливая высокую эффективность препаратов платины.

В литературе встречается достаточное число доклинических исследований о высокой чувствительности *BRCA1*-ассоциированных опухолей к производным платины. Однако клинические материалы ограничены (Byrski T. et al., 2009) сообщением Byrski и соавт., которые наблюдали полный патологический регресс у 10 из 12 больных (83%) раком молочной железы, подвергшихся неoadъювантной терапии препаратом цисплатин в монорежиме. В настоящее время мы имеем собственные клинические наблюдения применения монотерапии цисплатином у больных с наличием мутации *BRCA-1*.

*Пациентка Ш., 1946 г.р., в 2006 году диагностирован инвазивный протоковый рак правой молочной железы T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. После радикальной правосторонней мастэктомии проведен курс адъювантной лучевой терапии. Рецепторы эстрогена (ER) и прогестерона (PR) исследовались биохимическим методом, и соответствовали позитивному уровню (48 и 47 фмоль/мг). Основываясь на этих данных, с адъювантной целью назначен летрозол 2,5 мг в сутки. При контрольном обследовании спустя 20 мес. приема препарата зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде появления 2 очагов в левом легком. Проведено иммуногистохимическое исследование архивного материала, выявлено негативное окрашивание для рецепторов эстрогена, прогестерона и HER2. Проведена терапия в режиме эпирубицин (60 мг/м<sup>2</sup>) и*

доцетаксел ( $75 \text{ мг/м}^2$ ) каждые 21 день. После 6 циклов терапии достигнута стабилизация, пациентка отпущена под наблюдение. 2 месяцами позже было выявлено увеличение очагов в легких, однако в связи с отсутствием клинических проявлений заболевания пациентка вновь была отпущена под наблюдение. При следующем обследовании зарегистрировано дальнейшее прогрессирование.

Пациентка не имела каких-либо характерных клинических признаков синдрома семейного рака<sup>1</sup>, вследствие чего она изначально не рассматривалась как носитель поврежденного BRCA. Однако при молекулярно-генетическом исследовании обнаружена мутация BRCA1 5382 *msC*. На основании полученных результатов начата монотерапия цисплатином  $100 \text{ мг/м}^2$ , по окончании 6 цикла зарегистрирована частичная регрессия – уменьшение очага в нижней доле левого легкого с 47 мм до 21 мм в диаметре. При контрольном обследовании через 2 мес. отмечено прогрессирование и назначена 3-я линия терапии капецитабином.

**Пациентка Л.**, 70 лет, находится на лечении с мая 2009 г. с диагнозом: опухоль невыясненной первичной локализации с метастазами в шейно-надключичные, забрюшинные лимфатические узлы.

Из анамнеза: увеличение шейно-надключичных лимфатических узлов появилось в декабре 2008 г., 11.02.09. выполнено иссечение надключичных лимфатических узлов слева. Гистологическое исследование определило метастаз железистого рака. Выполнено иммуногистохимическое исследование – выявленная морфология и иммунофенотип может соответствовать раку яичников, молочной железы и придатков кожи. По данным КТ органов грудной брюшной полости и малого таза – конгломераты значительно увеличенных поясничных лимфатических узлов от чревного ствола до бифуркации аорты. Максимальные размеры конгломерата  $10 \times 5 \text{ см}$ , аорта проходит в центре конгломерата.

Результаты обследования не позволили определить локализацию первичной опухоли. В целях дифференциальной диагностики решено произвести молекулярно-генетическое исследование: определение BRCA, KRAS мутации.

Больная госпитализирована в отделение трансплантации костного мозга и биотерапии для проведения лекарственного лечения. Учитывая результаты иммуногистохимического, молекулярно-генетического исследования, решено начать монохимиотерапию цисплатином. При оценке эффекта после 2 циклов терапии зарегистрирован выраженный частичный регресс – отмечается значительное уменьшение раз-

<sup>1</sup>ранний возраст возникновения заболевания, наличие первично-множественных опухолей с вовлечением, как яичников, так и молочной железы, наличие рака у кровных родственников.

*меров забрюшинных лимфатических узлов, максимальные размеры 24×15 мм. Проведено еще 4 цикла терапии. После окончания терапии, спустя 6 мес. зарегистрировано прогрессирование.*

Очевидно, что эмпирический подход к выбору противоопухолевой терапии не совершенен. Новые данные о функционировании опухолевой клетки, выявление мишеней для воздействия лекарственных препаратов, недостаточная эффективность цитостатиков заставляют искать пути индивидуализации на основе молекулярных маркеров.

В целом, первый опыт использования монотерапии цисплатином при раке молочной железы и опухоли невыявленной первичной локализации у больных с наличием мутации *BRCA1* подтверждает факт предпочтительного использования подобной тактики.



## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕТРОНОМНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ОПУХОЛЯХ

В.А. Чубенко, С.А. Проценко, А.Н. Стуков, И.В. Аникин, А.О. Иванцов,  
А.Б. Моисеенко, А.В. Корнилов, В.М. Моисеенко

ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург  
ГОУ ДПО СПбМАПО Росздрава, Санкт-Петербург

### Введение

На сегодняшний день, несмотря на появление значительного числа новых противоопухолевых препаратов, ингибиторов тирозинкиназ, моноклональных антител, пятилетняя выживаемость больных диссеминированными солидными новообразованиями не превышает 20% [Pasquier E. et al., 2010].

С другой стороны, выраженная токсичность стандартной терапии приводит к редукции терапевтической дозы цитостатиков и увеличению временных интервалов между циклами химиотерапии, что снижает эффективность проводимого лечения.

В связи с этим ведется поиск молекулярно-генетических мишеней в опухолевых клетках с целью индивидуального подхода терапии злокачественных опухолей, и предпринимаются попытки изменения стратегии лечения.

Один из вариантов – воздействие цитостатиками на сосудистое русло в опухоли, так называемая, метрономная терапия [de Vos et al., 2004]. Это один из вариантов «*dose-dense*» терапии, в котором химиопрепараты назначаются через определенные короткие промежутки времени (часы, дни, недели) в низких дозах.

Кумулятивная доза назначенных препаратов может быть значительно меньше, чем при использовании стандартного лечения, что приводит к снижению токсичности и, соответственно, сокращению потребности в поддерживающей терапии (антиэметики, колониестимулирующие факторы, гемотрансфузии) [Kerbel R. et al., 2008].

Впервые, в 1991 году, в работах R. Kerbel с соавт. было показано, что одной из мишеней воздействия цитостатиков может быть не только геном злокачественной клетки, но и, учитывая их дедифференцировку и постоянную пролиферацию, эндотелиоциты в опухолевых сосудах.

В дальнейшем, два независимых исследования на экспериментальных моделях опухоли, резистентных к стандартной терапии, продемонстрировали эффективность постоянного введения низких доз химиопрепаратов, предполагая их антиангиогенное действие [Klement G. et al., 2000; Browder T. et al., 2000].

Это послужило, впоследствии, проведению большого числа предклинических (*in vitro et in vivo*) и клинических исследований метрономной терапии [Pasquier E. et al., 2010].

Однако до настоящего времени остается ряд нерешенных вопросов:

- механизм действия низких доз цитостатиков (антиангиогенный, прямой противоопухолевый, иммунный),
- оптимальная биологическая доза метрономной терапии,
- оптимальный режим введения химиопрепаратов,
- «место» метрономной терапии в клинике (линия терапии, «поддерживающий» режим, комбинация со стандартным лечением – «chemo-switch» режим, или биотерапией, а также адоптивная терапия),
- критерии эффективности метрономной терапии с точки зрения увеличения продолжительности жизни больных.

Мы проанализировали эффективность метрономного режима введения иринотекана на предклиническом и клиническом этапах.

### **Материалы и методы**

Работа была разделена на 2 этапа – экспериментальный и клинический.

В эксперименте были использованы мыши линии FVB/N в возрасте 2-3 месяцев.

Всем животным была произведена подкожно в наружный отдел левого бедра перевивка спонтанной опухоли мышей чистой линии FVB/N, несущих ген рака молочной железы человека HER2/neu, и рандомизация на 3 группы:

- 1) контрольные мыши (10 мышей);
- 2) подопытные мыши - иринотекан внутривентриально 100 мг/кг 1 раз в неделю № 5 (10 мышей) - стандартный режим терапии;
- 3) подопытные мыши - иринотекан внутривентриально 0,9 мг/кг ежедневно – метрономный режим (10 мышей).

Два раза в неделю в течение двух месяцев производилась оценка динамики объема опухоли и взвешивание животных.

В дальнейшем все мыши были прослежены до конца жизни.

Изучение эффективности и токсичности метрономной терапии иринотеканом у больных диссеминированным колоректальным раком проводилось в рамках нерандомизированного исследования II фазы и было осуществлено на основании наблюдений за 30 больными, находившимися на обследовании и лечении в отделении биотерапии и трансплантации костного мозга ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий» в период с 2007 по 2010 год.

Диагноз злокачественной опухоли был верифицирован гистологически у всех больных (табл. 1).

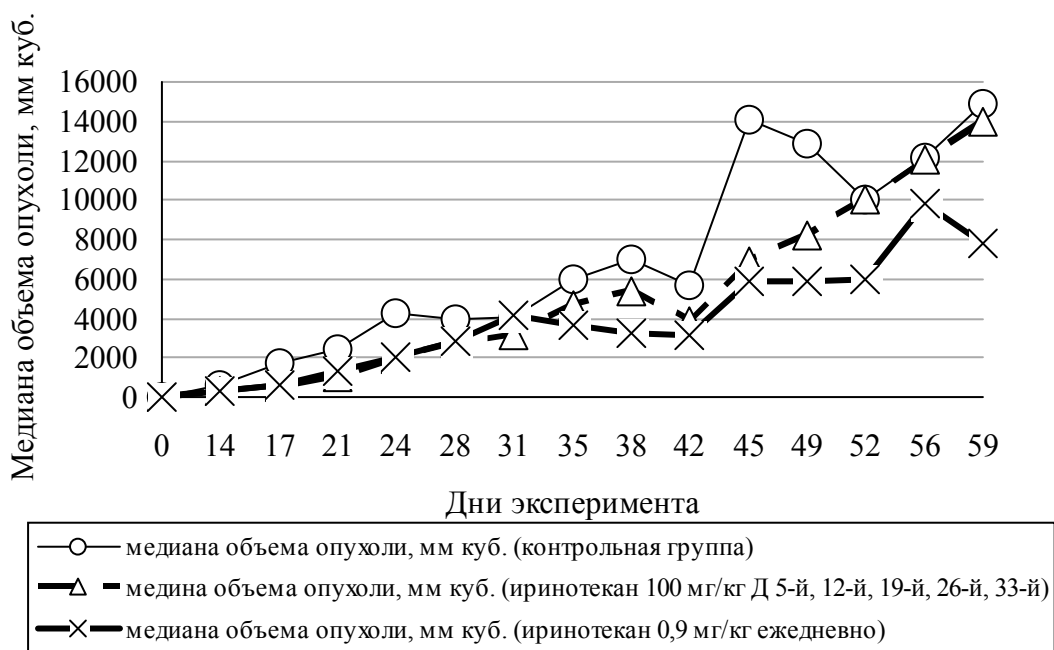
Таблица 1

Характеристика больных диссеминированным колоректальным раком, получавших метрониномную терапию

Показатель		Иринотекан 2,8 мг/м <sup>2</sup> /сут. в/в
Возраст, медиана (лет)		60
Колебания возраста (лет)		32-73
Пол	Мужской	13 (43,3%)
	Женский	17 (56,7%)
Общее состояние	0	18 (60%)
	1	6 (20%)
	2 и более	6 (20%)
Линия терапии	1	1 (3,3%)
	2	9 (30%)
	3 и более	20 (66,7%)
Локализация метастатических очагов	печень	2 (7%)
	легкие	2 (7%)
	л/у	1 (3,3%)
	Множественное поражение	25 (82,7%)

Обязательным условием для включения пациента в исследование являлось добровольное подписание им специальной формы информированного согласия до начала любых специфических процедур и обследований.

Выраженность осложнений оценивалась в соответствии с критериями NCI CTCAE v.3, 2006. Модификация дозы введения иринотекана производилась в зависимости от степени выраженности побочных эффектов лечения и предусматривала только отмену препарата.



**Рис. 1.** Динамика роста перевиваемой опухоли молочной железы трансгенных мышей HER2/neu на фоне стандартного и метрономного режимов введения иринотекана.

### Результаты

Стандартный режим введения иринотекана 100 мг/кг еженедельно №5 приводит к достоверному уменьшению объема опухоли с 14-го по 31-й дни эксперимента. При этом максимальное торможение роста было зарегистрировано в 17-й день исследования и составило 73,5% ( $p=0,0001$ ). Затем, несмотря на прекращение введения препарата, также наблюдалась тенденция к достоверному уменьшению объема опухоли до 45 дня опыта. Впоследствии был отмечен ускоренный рост новообразования до значений контрольного объема опухоли и далее кинетические кривые роста в контрольной группе и на фоне стандартного введения иринотекана практически не различались. В подопытной группе, получавшей ежедневное введение иринотекана, достоверное различие объемов опухоли наблюдалось практически на всем протяжении эксперимента, т.е. на фоне метрономного введения цитостатика опухоль не достигала своего контрольного значения (рис. 1). Максимальное торможение роста опухоли на фоне лечения было выявлено в 17-й день эксперимента.

Медиана продолжительности жизни мышей линии FVB/N с перевиваемой опухолью молочной железы в контрольной группе составила 56 сут., в группе стандартного введения иринотекана – 24 сут., в группе метрономного введения цитостатика – 34 сут. Средняя продолжительность жизни между группами статистически не различалась. Максимальная продолжительность жизни мышей наблюдалась в группе метрономного введения иринотекана (83 дня).

Учитывая принципиальную возможность пролонгированного режима введения цитостатика влиять на объем опухолевой массы в организме и теоретическое обоснование увеличения продолжительности жизни, мы провели клиническое исследование II фазы для оценки эффективности и токсичности метрономного режима введения иринотекана у больных диссеминированным колоректальным раком.

Анализ эффективности был проведен у 22 (73%) пациентов. Остальные 8 больных не были прослежены вследствие продолжения терапии либо отказа от последующего наблюдения. Мы не зарегистрировали полных и частичных регрессий опухоли.

Стабилизация процесса была отмечена у 10 (45%) больных, прогрессирование – у 12 (55%). При этом стабилизация опухоли на фоне метрономного введения иринотекана не зависит как от линии терапии, так и от использования данного цитостатика в стандартных предыдущих схемах лечения.

Основным маркером эффективности метрономного режима введения иринотекана, с нашей точки зрения, было время до прогрессирования опухоли, как возможный суррогатный маркер общей выживаемости больных.

Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Медиана времени до прогрессирования опухоли на фоне метрономного режима введения цитостатиков у больных диссеминированным КРР

Показатель		Иринотекан 2,8 мг/м <sup>2</sup> /сут. в/в
Медиана времени до прогрессирования, дни (мин/макс)	2 линия терапии	103 (90/107)
	3 и более линии терапии	118 (50/365)

Данные о токсичности метрономных режимов введения цитостатиков представлены в табл. 3.

## Токсичность метрономного режима введения иринотекана

Признак	I степень	II степень	III степень
Лихорадка	1	0	0
Астения	1	0	0
Алопеция	1	0	0
Аллергическая реакция	0	0	1
Озноб	2	0	0
Тошнота	7	0	0
Рвота	1	0	0
Диарея	3	0	0
Нейтропения	0	0	0
Повышение трансаминаз	0	1	0
<b>ВСЕГО</b>	<b>16 (73%)</b>	<b>1 (5%)</b>	<b>1 (5%)</b>

Как видно из табл. 3, пролонгированное введение иринотекана приводило к развитию побочных эффектов, в основном, I и II степени, т.е. клинически незначимой, за исключением аллергической реакции III степени у 1 пациента.

Она проявлялась ознобом, цианозом лица, затруднением дыхания и была купирована введением глюкокортикоидов и антигистаминных препаратов. Описанное осложнение возникло у пациента в период с 6 по 12 неделю лечения и послужило причиной отмены препарата.

### Обсуждение

На сегодняшний день предполагается, что в основе противоопухолевого эффекта метрономной терапии лежит ее антиангиогенное действие. Оно включает селективное подавление пролиферации и активацию апоптоза эндотелиальных клеток, нарушение миграции эндотелиоцитов, повышение экспрессии эндогенных ингибиторов ангиогене-

за (тромбоспондин-1), снижение числа клеток-предшественников эндотелиоцитов. Кроме того, изучаются иммунологические механизмы действия метрономной терапии (снижение Т-регуляторных клеток,  $CD4^+CD25^+$ ), ее возможное влияние на стволовые клетки и опухолевые клетки, которое приводит к торможению их деления в фазе  $G_0$ . В нашей работе проведен эксперимент на модели перевиваемой опухоли молочной железы у трансгенных мышей HER2/неу, в котором мы оценили эффективность стандартного и метрономного введения иринотекана, с точки зрения торможения опухоли и продолжительности жизни животных. Данный цитостатик выбран на основании недостаточно выраженной его активности в отношении рака молочной железы (т.е. подразумевается универсальный механизм действия метрономной терапии), литературных данных, низкой малой токсичной дозы и возможного пролонгированного режима введения.

Оказалось, что еженедельное введение препарата приводит к торможению роста опухоли только на фоне лечения. Подобное наблюдение связано, вероятно, с изменением способности к репопуляции клеток в опухоли. Отмена препарата вследствие достижения максимально переносимой дозы приводила к выраженной пролиферативной активности клеток и росту опухоли. Метрономное введение иринотекана вызывало торможение роста опухоли во время всего эксперимента, что, опять же может быть, вероятно, связано с изменением кинетики роста новообразования в виде формирования фазы «плато». К сожалению, увеличения продолжительности жизни животных в данном эксперименте получено не было, вследствие, по-видимому, токсичности из-за высокой дозы препарата, которая использовалась в пролонгированном режиме введения.

Учитывая экспериментальные данные, мы провели клиническое исследование II фазы оценки эффективности и токсичности метрономного режима введения иринотекана у больных диссеминированным колоректальным раком, резистентных к стандартной терапии. В качестве основного маркера эффективности метрономной терапии мы выбрали продолжительность стабилизации процесса, предполагая, что данный показатель наиболее полно отражает влияние пролонгированного режима цитостатика на кинетику роста опухоли и является суррогатным маркером продолжительности жизни пациентов.

Оказалось, что медиана продолжительности эффекта у больных, получавших иринотекан в метрономном режиме в качестве 3 и более линии терапии диссеминированного рака толстой кишки, сопоставима и даже несколько выше результатов, полученных при использовании цетуксимаба и иринотекана (119 суток) и симптоматического лечения (52 суток). При этом токсичность исследуемого режима не превышала I-II степени, за исключением развития аллергической реакции III степени у трех пациентов после 2 месяцев лечения.

## **Выводы**

Метрономный режим введения цитостатиков является новым перспективным рациональным подходом лечения диссеминированных солидных опухолей, влияющим на кинетику их роста. Клиническая эффективность метрономного режима введения иринотекана в качестве III и более линии терапии составляет 45%. Подобная эффективность проявляется увеличением медианы времени до прогрессирования у больных диссеминированным колоректальным раком до 118 дней, по сравнению с 52 днями на фоне симптоматического лечения. При этом спектр токсических реакций метрономного режима введения цитостатиков характеризуется незначительной частотой осложнений.



# ОПЕРАБЕЛЬНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНО ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*С.М. Портной, С.Н. Блохин, К.П. Лактионов, И.Ю. Коротких,  
Х.С. Арсланов, О.Д. Ким, А.В. Василевская*

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

### Цель

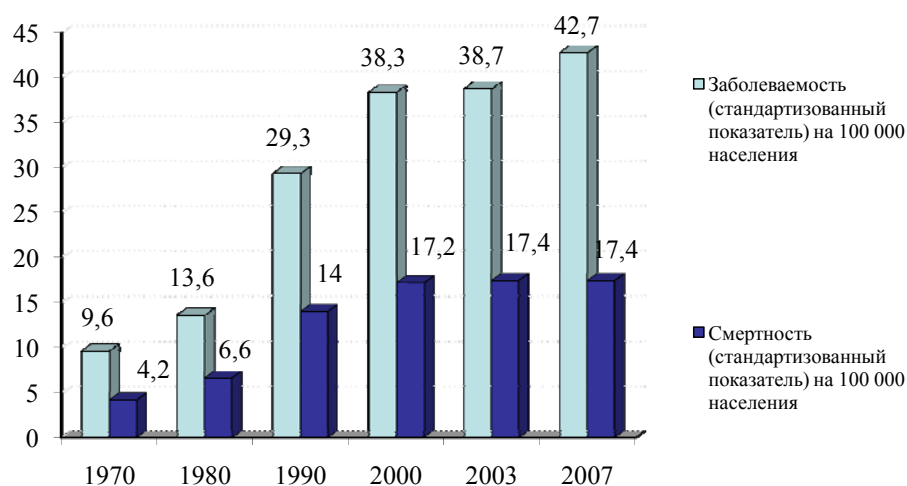
Сообщения: анализ современных тенденций в хирургическом лечении рака молочной железы (РМЖ).

### Определение

Под первично операбельным РМЖ мы понимаем рак I-II стадий.

### Заболеваемость и смертность

В России в структуре онкологической заболеваемости женщин РМЖ занимает 1 место. Заболеваемость и смертность от этой болезни за 30 лет выросли в 4 раза: в 1970 г. стандартизованные показатели заболеваемости и смертности на 100 000 населения составляли 9,6 и 4,2 [1]; в 2000 – 38,3 и 17,2 соответственно. За следующие 7 лет можно отметить дальнейший рост заболеваемости, и стабилизацию смертности (см. рис. 1). В 2007 г. в России РМЖ диагностирован у 51865 женщин, умерли от этой болезни 23064 больные [2].



**Рис. 1.** РМЖ в РФ: 4-кратный рост за 30 лет: что дальше?

### *Органосохраняющее лечение*

Наряду с модифицированной радикальной мастэктомией в настоящее время органосохраняющее лечение РМЖ стало одним из общепринятых стандартов местного лечения. В России до сих пор существуют проблемы с внедрением этого метода в практику, с одной стороны, – необъяснимый консерватизм, когда органосохраняющие операции не выполняются вовсе; с другой стороны, – неумелое применение метода, сопровождающееся необычайно высокой частотой местных рецидивов (20,68% за 3 года, 6). В РОНЦ РАМН органосохраняющие операции выполняют с 1970-х годов, когда В.В.Вишнякова представила радикальную резекцию – органосохраняющую операцию при латеральных локализациях небольших (до 3 см) опухолей. Операция заключалась в клиновидном иссечении  $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{4}$  объёма молочной железы, включающего опухоль, единым блоком с кожей, фасцией большой грудной мышцы и клетчаткой I-III уровней по Berg [7].

Можно выделить три типа органосохраняющих операций:

- 1) Широкие клиновидные резекции (радикальная резекция, квадрантэктомия).
- 2) Лампэктомия – экономная резекция опухоли с простейшими техническими решениями, повышающими косметичность.
- 3) Онкопластические резекции – в полной мере используют технику пластических операций для восстановления формы железы и дефицита объема (перевернутый «Т», β-пластика, перемещение лоскутов, эндопротезирование и др.).

Для нас период выполнения онкопластических резекций начинается с 1990-х гг., когда была предложена операция, использующая технику перевернутого «Т», при нижних локализациях опухоли [8; 9].

Основным и универсальным требованием к органосохраняющим операциям является онкологическая безопасность, что подразумевает невысокую частоту местных рецидивов и отсутствие провокации отдаленного метастазирования.

Таблица 1 иллюстрирует влияние некоторых факторов на повышение частоты местного рецидива опухоли. Для органосохраняющих операций характерна более высокая частота местных рецидивов, чем для радикальных мастэктомий. Более того, у больных, имевших местный рецидив, повышается вероятность диссеминации опухоли. Возможна двоякая трактовка этих результатов:

- a) рецидивная опухоль является источником диссеминации опухоли,
- b) к началу лечения болезнь уже была диссеминированной, местный рецидив является только маркёром активности опухолевого процесса, следовательно, объём операции, проведение лучевой терапии не имеют значения для выживаемости больных.

Как писали В.Fisher et al.: «Связь между местным рецидивом и отдаленным метастазированием не является причинной. Отдаленные метастазы возникают с равной частотой как у больных с органосохраняющей операцией, так и с мастэктомией. Местный рецидив – предсказатель риска, а не причина отдаленных метастазов» [10].

Такое заключение справедливо только для адекватных операций. Отсутствие опухоли по краю резекции – важнейший показатель адекватности органосохраняющей операции. Meric F и соавт. [22] было показано, что так называемые «позитивные» края резекции являются не только фактором, повышающим вероятность местного рецидива.

Таблица 1

Факторы, повышающие вероятность местного рецидива при выполнении органосохраняющих операций

Фактор	Частота местного рецидива и номер ссылки
Размер опухоли >2 см	В 1,64 раза больше [11]
Мультицентрический рост	В 2,7 раза больше [12]
Распространенный внутрипротоковый рост	В 2,6 раза больше [12] в 4,1 раза больше [13] 0% при «негативных» краях [14]
«Позитивные» края резекции	В 3,8 раза выше, чем при «негативных» краях [14] 33-40% без буста; 4-12% с бустом 18-20 Гр [15]
Метастатическое поражение подмышечных лимфатических узлов	46,5% против 29,2% без лучевой терапии за 10 лет [16]
Возраст до 35-40 лет	19% [17] в 4,09-2,41 раза больше, чем в других возрастных группах [18] в 3,15 раза больше, чем в других возрастных группах [12]; в 2,9 раза больше, чем в других возрастных группах [13]; 17-8% при 10 летнем наблюдении [15]
Наследственный РМЖ	30% при 10 летнем наблюдении [19] Равноценна с больными без отягощения наследственности [20]
Мутация <i>BRCA1</i> или <i>BRCA2</i>	ипсилатеральных – 49%, контралатеральных – 42% при 12 летнем наблюдении [21]
Отсутствие лучевой терапии	~ в 3 раза повышается вероятность местного рецидива [16]

У больных с «позитивными» краями в 3,7 раза повышается вероятность развития отдаленных метастазов и в 3,9 раза – вероятность смерти от РМЖ, по сравнению с больными, не имеющими элементов опухоли по краю резекции (см. табл. 2).

Еще один фактор, компрометирующий адекватность органосохраняющих операций, – наличие опухолевых клеток в перитуморальных сосудах. По нашим данным наличие этого фактора, особенно при отсутствии адьювантной химиотерапии, повышало вероятность развития отдаленных метастазов у больных после органосохраняющих операций [23].

Органосохраняющие операции заслуженно являются одним из стандартов лечения раннего РМЖ, однако они не всегда могут обеспечить эффективность, равную эффективности модифицированной РМЭ. Тщательный отбор больных, контроль краев резекции, проведение лучевой терапии – компоненты, позволяющие проводить адекватное органосохраняющее лечение. Дополнительные возможности органосохраняющего лечения возникают при проведении неоадьювантной терапии в случаях с относительно крупными опухолями, не позволяющих сразу выполнить органосохраняющую операцию.

Таблица 2

Дополнительные факторы, повышающие вероятность диссеминации опухоли при органосохраняющих операциях

Фактор	Относительный риск развития отдаленных метастазов
Возраст до 35 лет	Более чем в 2 раза по сравнению с РМЭ [24]. Тенденция к снижению безрецидивной выживаемости по сравнению с РМЭ [ $p=0,2230$ ], без ухудшения общей выживаемости [25]
«Позитивные» края резекции	В 3,7 раза больше [22]
Опухолевые клетки в перитуморальных сосудах	В 2,6 раза больше [23]
Отсутствие лучевой терапии	Повышение показателя 15-летней смертности от РМЖ на 5,1-7,1% [16]
Рецидив по типу отечно-инфильтративной формы рака	Развитие отдаленных метастазов в 15,1 чаще [26] Летальность в 7,8 раза больше [27]

Нередко оспаривается возможность органосохраняющего лечения при **центральной локализации** опухоли. На наш взгляд, существуют три проблемы при выполнении органосохраняющих операций по поводу РМЖ центральной локализации.

1. После резекции центрального отдела железы простое ушивание раны легко приводит к выраженной деформации органа, чтобы добиться удовлетворительного косметического результата, необходимо знание специальных технических приемов.
2. Удаление соска и ареолы наносит дополнительный косметический ущерб.
3. Рак Педжета из-за его внутритуморального распространения является в абсолютном большинстве случаев неприемлемой моделью для органосохраняющих операций. Однако совсем не стоит распространять характеристики рака Педжета на другие опухоли центральной локализации.

В табл. 3 представлены отдаленные результаты органосохраняющего лечения РМЖ центральной локализации. Относительно верхней части таблицы можно сказать, что частота местных рецидивов соответствует таковой после органосохраняющих операций РМЖ других локализаций. Нижняя часть таблицы относится к органосохраняющему лечению при раке Педжета. Как известно, гистологически рак Педжета характеризуется внутриэпидермальным распространением больших круглых или овальных опухолевых клеток с обильной бледной цитоплазмой и большими плеоморфными и гиперхромными ядрами. В настоящее время большинство авторов считают, что клетки рака Педжета являются клетками протокового рака, распространяющимися из подлежащих протоков молочной железы в эпидермис соска. Эта позиция подтверждается наличием подлежащего внутрипротокового рака или инфильтративного протокового рака почти у всех больных [28]. Значительное внутрипротоковое распространение рака Педжета является причиной высокой частоты местных рецидивов (14-40% за 5-6 лет).

Таблица 3

Частота рецидивов при органосохраняющих операциях по поводу РМЖ центральной локализации по С.М. Pezzi et al. [29] с добавлениями.

Источник	Общее n больных	n больных с удалением САК	Частота ипсилатерального рецидива (%)	Средняя длительность прослеженности в годах
[30]	70	3	8,6	5
[31]	98	10	6,1	9,03
[32]	37	20	0	4,08
[33]	25	0	4,8	4
[29]	15	15	7	2,7
[34]	41	41	0	4,2
При раке Педжета				
[35]	20	3	15	7,5
[36]	10*	10	40	4,7
[37]	30	22	14	5,2
[38]	10	5	20	5,08
[28]	61	61	5,2	6,4
Примечание: САК – сосковоареолярный комплекс; * – без лучевой терапии				

Только в исследовании Европейской организации по исследованию и лечению рака [28] отмечена приемлемая частота рецидивов, присущая в целом органосохраняющему лечению РМЖ, – 5,2% за 6 лет. При каком отборе пациентов, и каком варианте лечения можно достичь таких результатов? В исследование включались больные (n=61), не имеющие инвазивного рака, у большинства (97%) не было сопутствующего узла в железе. Всем пациенткам производилось удаление сосково-ареолярного комплекса с конической резекцией ткани центрального отдела железы. Подлежащий внут-

рипротоковый компонент не должен был распространяться за 5 см от соска, края резекции не должны были иметь опухолевое поражение. Всем больным проводилась лучевая терапия на молочную железу в стандартной дозе 50 Гр. Можно добавить, что столь ранняя форма рака Педжета представляет собой большую редкость. Группа больных, соответствующая перечисленным критериям, была набрана в рамках кооперированного исследования, в котором принимали участие 14 европейских онкологических центров, за 11 лет (1987–1998). Получается, что в одном институте больная с такими характеристиками опухоли появлялись в среднем 1 раз за 2,5 года.

Отношение онкологов к **реконструктивным операциям после мастэктомии** на протяжении XX века значительно эволюционировало. Изначально считалось, что избыточный объем оперативного вмешательства может привести к активизации «дремлющих» опухолевых клеток, подавлению иммунитета и, вследствие этого, – развитию рецидива болезни. К концу прошлого века одномоментная реконструкция молочной железы стала применяться достаточно широко, без явных признаков повышения частоты рецидива рака. В настоящее время, когда компоненты пластической хирургии стали частью онкологических операций по поводу РМЖ, возросла необходимость в максимально точной оценке онкологической безопасности таких операций. Кроме того, важно уточнить, насколько успешно реконструкция устраняет психологическую проблему.

Для оценки онкологического риска операций, включающих первичную реконструкцию молочной железы (экспандером – 14, лоскутом на широчайшей мышце спины с использованием эндопротеза – 18, поперечным ректоабдоминальным лоскутом – 92), мы сравнили течение болезни у 124 таких больных и больных, леченных с применением онкологической операции без реконструкции (n=379). Группы были сравнимы по частоте основных показателей, влияющих на прогноз (Т, N, возраст), и методам противоопухолевого лечения.

Мы не наблюдали повышения частоты местных рецидивов и частоты рецидива болезни в целом у больных с одномоментной реконструкцией, кривые безрецидивной выживаемости и общей выживаемости были идентичны в сравниваемых группах, многофакторный анализ не выявил влияния реконструктивной операции на рецидивирование рака [39].

У наших больных, перенесших РМЭ с первичной реконструкцией молочной железы (n=45) оценивалось психологическое состояние. Группа сравнения – больные РМЖ, оперированные в объеме РМЭ без реконструкции (n=50). У пациенток с реконструкцией депрессия наблюдалась реже; достоверно выше были показатели по шкалам: «общительность», «радость», «активность», «счастье», «удовлетворенность професси-

ей», «возможности для отдыха и развлечений» по сравнению с женщинами контрольной группы [40]. Таким образом, реконструктивные операции не ухудшают течение болезни и значительно улучшают психологическое состояние женщин.

Важным компонентом современного хирургического лечения РМЖ является технология интраоперационного исследования сигнального лимфатического узла. По результатам исследования можно предсказывать отсутствие метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов и воздержаться от их удаления. Технология достаточно изучена и широко применяется в мире, входит в стандарты лечения, рекомендуемые экспертами Конференции по лечению рака молочной железы в Сан-Галлене [41], однако не освоена в России из-за технической неоснащённости.

В целом первично операбельный РМЖ в большинстве случаев излечивается благодаря применению комплекса лечебных мероприятий: операции, лучевой терапии, лекарственной терапии. При планировании операций необходимо иметь целью не только высокий онкологический результат, но и максимально высокое качество жизни пациентки.

### Список литературы

1. Злокачественные новообразования в СССР и союзных республиках: (стат. справ.) в 2 частях / под ред. Н.Н.Трапезникова, Г.Ф.Церковного, Б.В.Билетова и др. – М.: Медицина, 1989.
2. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007г. / под ред. М.И.Давыдова, Е.М.Аксель // Вестн. РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. – 2009. – Т. 20, №3, прилож. 1. – 156с.
3. Аксель Е.М., Двойрин В.В. Статистика злокачественных новообразований (заболеваемость, смертность, тенденции, социально-экономический ущерб, продолжительность жизни) М.: ВОНЦ АМН СССР. – 1992. – 308с.
4. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2001 г. /под ред. М.И.Давыдова, Е.М.Аксель. – ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. – М.: Мед. информ. агентство, 2003. – 296 с.
5. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования молочной железы: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность // Маммология. – 2006. – N 1. – С. 9–13.
6. Добренский М.Н. Персональное сообщение. – 2004.
7. Вишнякова В.В. О возможности уменьшения объёма оперативного вмешательства в радикальном лечении рака молочной железы // Вестник АМН СССР. – 1976, № 2. – С. 57-61.
8. Блохин С.Н., Портной С.М. Способ хирургического лечения рака молочной железы по С.Н.Блохину и С.М.Портному. – РФ N 2092112. Зарегистрирован 10.10.1997. Приоритет с 7.10.93.
9. Portnoj S.M., Blokhin S.N, Laktionov K.P. et al. May be, the best breast conserving operation (BCO) // XVI-th Int Cancer Congr. New Delhi. – 1994, PSBR2-12.
10. Fisher B., Anderson S., Fisher E. et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy // Lancet. – 1991. – Vol. 338, N 8763. – P. 327–331.
11. Whelan T., Clark R., Roberts R. et al. Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomized trial. Investiga-

12. Touboul E., Buffat L., Belkacemi Y. et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1999. – Vol. 43, N 1. – P. 25–38.
13. Voogd A.C., Peterse J.L., Crommelin M.A. et al. Histological determinants for different types of local recurrence after breast-conserving therapy of invasive breast cancer. Dutch Study Group on local Recurrence after Breast Conservation (BORST) // *Eur. J. Cancer.* – 1999. – Vol. 35. – Vol. 13. – P. 1828–1837.
14. Leong C., Boyages J., Jayasinghe U.W. et al. Effect of margins on ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy for lymph node-negative breast carcinoma // *Cancer.* – 2004. – Vol. 100, N 9. – 1823–1832.
15. Perez C.A. Conservation therapy in T1-T2 breast cancer: past, current issues, and future challenges and opportunities // *Cancer J.* – 2003. – Vol.9, N6. – P. 442–453.
16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 2087–2106.
17. Kurtz J.M., Spitalier J.M., Amalric R. et al. Mammary recurrences in women younger than forty // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1988. – Vol. 15, N 2. – P. 271–276.
18. Elkhuisen P.H., Vijver M.J., Hermans J. et al. Local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer: high incidence in young patients and association with poor survival // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1998. – Vol.40, N4. – P. 859–867.
19. Seynaeve C., Verhoog L.C., Bosch L.M. et al. Ipsilateral breast tumour recurrence in hereditary breast cancer following breast-conserving therapy // *Eur. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 40, N 8. – P. 1150–1158.
20. Vlastos G., Mirza N.Q., Meric F. et al. Breast-conservation therapy in early-stage breast cancer patients with a positive family history // *Ann. Surg. Oncol.* – 2002. – Vol. 9, N 9. – P. 912–919.
21. Haffty B.G., Harrold E., Khan A.J. et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1\2 status // *Lancet.* – 2002. – Vol.359, N 9316. – P. 1471–1477.
22. Meric F., Mirza N.Q., Vlastos G. et al. Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy // *Cancer.* – 2003. – Vol. 97, N 4. – P. 926–33.
23. Портной С.М., Лактионов К.П. Лечение первично операбельного рака молочной железы // *Рак молочной железы / под ред. Н.Е.Кушлинского, С.М.Портного, К.П.Лактионова* – М.: Изд. РАМН, 2005. – С. 267-288.
24. Velde C.J.H., Sprundel T.C., Hage J. et al. Mastectomy: the preferred treatment in young women? // 4-th European Breast Cancer Conference, Hamburg, 16-20 March 2004. *Abstr.book* // *Eur. J. Cancer.* 2004. – Vol.2, N 3, Suppl. Abstr. 36.
25. Портной С.М. Онкологические аспекты органосохраняющего лечения рака молочной железы // XII Российский онкологический конгресс Москва, 18-20 ноября 2008: Материалы конгресса. – М., 2008. – С. 63–66.
26. Shen J., Hunt K.K., Mirza N.Q. et al. Predictors of systemic recurrence and disease-specific survival after ipsilateral breast tumor recurrence // *Cancer.* – 2005. – Vol. 104, N 3. – P. 479–490.
27. Dalberg K., Mattsson A., Sandelin K. et al. Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early-stage breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* – 1998. – Vol. 49, N 1. – P. 69–78.



28. Bijker N., Rutgers E.J., Duchateau L. et al. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a Prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Study of 61 Patients // *Cancer*. – 2001. – Vol.91. – P.472-477.
29. Breast Conservation Surgery Using Nipple-Areolar Resection for Central Breast Cancers // *Arch Surg*. – 2004. – Vol.139. – P.32–37.
30. Fowble B., Solin L.J., Schultz D.J. et al. Breast recurrence and survival related to primary tumor location in patients undergoing conservative surgery and radiation for early-stage breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1992. –Vol.23. – P.933–939.
31. Haffty B.G., Wilson L.D., Smith R. et al. Subareolar breast cancer: long-term results with conservative surgery and radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – Vol. 33. – P.53–57.
32. Bussieres E., Guyon F., Thomas L., et al. Conservation treatment in subareolar breast cancers // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 1996. – Vol.22. – P.267–270.
33. Dale P.S., Giuliano A.E. Nipple-areola preservation during breast-conserving therapy for subareolar breast carcinomas // *Arch. Surg.* – 1996. – Vol.131. – P.430–433.
34. [Tausch C.](#), [Hintringer T.](#), [Kugler F.](#) et al. Breast-conserving surgery with resection of the nipple-areola complex for subareolar breast carcinoma // [Br. J. Surg.](#) – 2005. – Vol.92, N11. – P.1368–1371.
35. Fourquet A., Campana F., Vielh P. et al. Paget's disease of the nipple with detectable breast tumor: conservative management with radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1987. – Vol.13. – P.1463–1465.
36. Dixon A.R., Galea M.H., Ellis I.O. et al. Paget's disease of the nipple // *Br. J. Surg.* – 1991. – Vol.78. – P.722–723.
37. Pierce L.J., Haffty B.G., Solin L.J. et al. The conservative treatment of Paget's disease of the breast with radiotherapy // *Cancer*. – 1997. – Vol.80. – P.1065–1072.
38. Kollmorgen D.R., Varanasi J.S., Edge S.B. et al. Paget's disease of the breast: a 33-year experience // *J. Am. Coll. Surg.* – 1998. – Vol.187. – P.171–177.
39. Портной С.М., Блохин С.Н., Арсланов Х.С. и др. Оценка онкологического риска одномоментных реконструктивных операций при раке молочной железы // *Вопр. онкол.* – 2008, №6. – P. 720–723.
40. Ткаченко Г.А., Арсланов Х.С., Поддубная И.В. и др. Влияние реконструктивно-пластических операций на качество жизни больных раком молочной железы в отдаленном периоде // *Вопр.онкол.* – 2008, №6. – С. 724–728.
41. Goldhirsch J.N., Ingle R.D., Gelber J. et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009 // *Ann. Oncol.* – 2009. – Vol.20, N 8. – P. 1319–1329.

# **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ**

## **ОСОБЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ**

### **ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ**

*Бельцевич Д.Г., Лысенко М.А.*

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Феохромоцитома – нейроэндокринная опухоль, продуцирующая биологически-активные вещества (адреналин, норадреналин, дофамин).

Феохромоцитома (в т.ч. надпочечниковой локализации) является частным случаем параганглиом – опухолей, которые могут выявляться в любых местах скопления тел вторых нейронов вегетативной нервной системы (параганглиях). Параганглии бывают как паравертебральными, так и паравазальными и располагаются от основания черепа до малого таза. Мозговой слой надпочечников так же по своей сути является параганглием.

В международной номенклатуре в настоящий момент принят термин «синдром феохромоцитомы/параганглиомы».

Эндокринологический научный центр обладает беспрецедентным опытом диагностики и лечения более 1000 больных феохромоцитомой. Приведенные в статье данные отражают, в том числе, и результаты многолетних исследований, проводимых в центре в области генетических и клинических особенностей хромаффинных опухолей, в сфере периоперационного ведения этой тяжелой категории больных, длительного наблюдения за больными и членами их семей при наследственных формах заболевания.

#### ***Эпидемиология***

Наиболее объективно показатели популяционной частоты заболевания отражены в межклинических аутопсийных исследованиях, в соответствии с которыми на 100 тыс. вскрытий феохромоцитома выявляется в 20-150 наблюдениях (в среднем – 50 наблюдений). При экстраполивании секционной статистики США и Австралии на численность населения России количество больных в нашей стране может составить около 70 тыс. человек.

По сводным литературным данным в 30-60% наблюдений диагноз феохромоцитомы устанавливается посмертно, при этом у 50% больных с недиагностированной опухолью феохромоцитома не являлась причиной смерти. На современном этапе развития диагностики, на этапе постановки прижизненного диагноза клинические проявления артериальной гипертензии и многообразные метаболические расстройства примерно у половины пациентов с феохромоцитомой могут не определяться.

### Этиология

По данным проспективных и ретроспективных генетических исследований на больших выборках пациентов с хромаффинными опухолями выявлено, что до 25-30% больных имеют генетические дефекты, передающиеся по аутосомно-доминантному типу. Именно эти мутации ответственны за фенотипическую реализацию феохромоцитом.

В 32-38% наблюдений отмечается мутация хромосомных участков, ответственных за синтез сукцинатдегидрогеназы, D или В субъединицы (*SDHD* или *SDHB*). Заболевание проявляется возникновением как надпочечниковых опухолей, так и функционирующих параганглиом, как правило – множественных, выявляемых на протяжении всего позвоночного столба. У 30-35% больных с семейными формами заболевания феохромоцитомы выявляются в рамках болезни фон Хиппеля-Линдау – мутация происходит в *VHL*-гене 3 хромосомы. Фенотипическими проявлениями заболевания могут быть гемангиомы сетчатки, гемангиобластомы и нейробластомы центральной нервной системы, рак почки, карциноид поджелудочной железы. Феохромоцитомы выявляются лишь у 10-20% пациентов. Мутации в гене *VHL* приводят к разным типам заболевания:

- тип 1 низкий риск развития феохромоцитомы;
- тип 2 – высокий риск развития феохромоцитомы;
  - 2А – гемангиобластомы, феохромоцитомы;
  - 2В – высокий риск развития рака почки, феохромоцитомы, гемангиобластомы;
  - 2С – феохромоцитомы без гемангиобластом и почечно-клеточного рака.

Феохромоцитомы, встречающиеся у пациентов с болезнью фон Хиппеля-Линдау часто имеют двустороннюю и/или вненадпочечниковую локализацию.

Таблица 1

Клинико-лабораторные особенности наследственных феохромоцитом.

Клинический признак	Наследственный синдром			
	VHL	SDH	MEN II	NF-I
Аутосомно-доминантный тип наследования	+	+	+	+
Фенотипическая пенетрантность	15%	15-40%	85%	20-35%
Двустороннее поражение надпочечников	60%	40%	80%	+
Вненадпочечниковое поражение	30%	70%	–	до 50%
Ранняя манифестация	++	+++	+–	–
Тип преимущественной секреции	НА	НА	А	А-НА
Злокачественный потенциал	+	+++	–	+

Из-за низкой пенетрантности и изолированной встречаемости признаков при болезни фон Хиппеля-Линдау выявить семейный характер заболевания на основании анамнеза крайне сложно, даже поставив перед собой такую цель. По этим причинам единственным надежным средством в диагностике наследственного характера заболевания является генетическое исследование.

У 20-25% больных с наследственным поражением выявляется сочетание феохромоцитомы с медуллярным раком щитовидной железы (МРЩЖ) в рамках синдромов МЭН 2 типа. При этом заболевании происходит мутация *RET*-онкогена 10 хромосомы (10-16 экзоны) ответственного за синтез тирозинкиназы. При синдромах МЭН 2 типа фенотипическая пенетрантность феохромоцитомы является высокой, поэтому, как правило, семейный анамнез заболевания прослеживается легко.

8-14% наблюдений генетически детерминированных феохромоцитом выявляются при болезни Реклингхаузена (нейрофиброматоз I типа). Мутация происходит в участке 17q-11. Синдром нейрофиброматоза I типа диагностируется по типичным кожным проявлениям, имеющим высокую (100%) фенотипическую пенетрантность, необходимости в верификации генетического диагноза при наличии у таких больных феохромоцитомы нет. В табл. 1 приведены данные о клинико-лабораторных особенностях наследственных феохромоцитом.

### ***Патогенез клинических проявлений***

Феохромоцитомы обычно дебютируют признаками, связанными с избыточной продукцией катехоламинов и их системным действием на органы и системы с преобладанием, как правило, сердечно-сосудистых изменений. Далеко не всегда гемодинамические колебания при феохромоцитоме являются прямым следствием увеличенной выработки катехоламинов непосредственно опухолью. Одним из неспецифических факторов, является наличие значительного депо катехоламинов в окончаниях симпатических нервов. Норадреналин, выделяемый этими окончаниями, действует на рецепторы эфферентных клеток в синапсе. Любая стимуляция симпатической системы может стимулировать криз, вызванный нейрогенными эффектами норадреналина, выброшенного из синаптического депо, а не из хромоаффинной опухоли.

Наиболее частым и основным клиническим проявлением феохромоцитомы является **гемодинамический криз**, который характеризуется внезапным повышением систолического артериального давления до 200-250 мм. РТ. ст., сопровождается появлением безотчетного страха, ощущением внутренней дрожи. Отмечается бледность кожных покровов, или, напротив, покраснение лица.

Характерным симптомом нарушений периферической микроциркуляции во время приступа является появление «мраморного» кожного рисунка, более выраженного при частых гипертензивных кризах. Пароксизм артериальной гипертензии практически всегда сопровождался профузной потливостью. Гемодинамический криз может сопровождаться тошнотой, рвотой, резкими болями в животе.

У части больных основным симптомом при гипертоническом кризе являются боли в области сердца. Одно из самых постоянных проявлений – сердцебиение до 140-180 ударов в минуту, значительно реже – нормосистолия или брадикардия. У некоторых пациентов пароксизм артериальной гипертензии сопровождается нарушением ритма (возникновение частой предсердной и/или желудочковой экстрасистолии, пароксизма синусовой тахикардии, пароксизма мерцательной аритмии).

Характерным проявлением гипертонического криза при феохромоцитоме является его кратковременность и, так называемая «самокупируемость». В послеприступном периоде у большинства больных отмечается нормализация цвета кожных покровов, исчезновение или уменьшение потливости, болевого синдрома, ощущений внутренней дрожи, страха. У части больных отмечается императивный позыв на мочеиспускание, обильное мочеотделение (моча, как правило, светлая).

Одним из ведущих синдромов при феохромоцитоме является **снижение объема циркулирующей жидкости**. В результате повышения периферического сосудистого сопротивления и эффекта прекапиллярного шунтирования происходит централизация кровообращения. Весомым компонентом в формировании гиповолемии является выход жидкости из сосудистого русла в «третье пространство». Это происходит из-за изменения проницаемости сосудистой стенки вследствие формирования фибромускулярной дисплазии при длительном сосудистом спазме. Немаловажными моментами, влияющими на возникновение гиповолемии, являются повышенная потливость и хронические запоры. Гиповолемия, оказывая «маскирующее» влияние на результаты измерения периферического артериального давления, зачастую приводит к диагностическим ошибкам и неправильным лечебным решениям. Синдром гиповолемии в значительной степени ответственен за нарушения микроциркуляции в жизненно важных органах.

В патогенезе изменений со стороны сердечно-сосудистой системы важную роль играет **токсическая катехоламинавая миокардиодистрофия**. Одним из самых частых заблуждений, которое приводит к позднему выявлению феохромоцитомы, является гипердиагностика ишемии миокарда.

Необходимо отметить, что как электрокардиографические, так и лабораторные признаки разрушения миокардиоцитов не являются специфичными.

На основании этих признаков невозможно сделать вывод о причине миокардиодистрофии, связана ли она с нарушением проходимости коронарных сосудов или имеет значение непосредственное токсическое воздействие на миокардиоциты. Основной причиной кардиотоксических изменений при гиперкатехоламинемии является внутриклеточное нарушение действия ферментов, ответственных за процесс фосфорилирования. Высокая постнагрузка на фоне некоронарогенной миокардиодистрофии или некроза миокарда может привести к возникновению острой левожелудочковой недостаточности (сердечной астме, отеку легких). При длительном анамнезе феохромоцитомы и прогрессирующем кардиосклерозе на фоне гипертрофии миокарда возникает концентрическая, а затем дилатационная кардиомиопатия, неизбежно приводящая к хронической сердечной недостаточности. Пароксизмы нарушения сердечного ритма являются у этих больных фактором высокого риска внезапной сердечной смерти.

На фоне учащения эпизодов выброса катехоламинов в кровеносное русло и увеличения интенсивности секреции, может возникнуть **состояние «неуправляемой гемодинамики»**, при котором происходит частая и беспорядочная смена эпизодов повышенного и пониженного артериального давления, которое практически не корректируется медикаментозно или отмечается парадоксальный ответ на введение препаратов. Основным признаком состояния «неуправляемой гемодинамики» считают тенденцию к прогрессирующей гипотонии. Главной угрозой при состоянии «неуправляемой гемодинамики» является развитие катехоламинового шока.

Из имеющих клиническое значение патофизиологических эффектов при феохромоцитоме необходимо обратить внимание на возникновение «вторичного» **диабета или нарушения толерантности к глюкозе**, что обусловлено ускорением гликогенолиза в печени, уменьшением выработки инсулина за счет стимуляции  $\alpha$ -адренорецепторов поджелудочной железы.

### ***Лабораторная диагностика***

Ранее наиболее широко используемым методом диагностики феохромоцитом было определение мочевой экскреции катехоламинов и их метаболитов (адреналин, норадреналин, ванилилминдальная кислота), так же использовалось измерение уровня катехоламинов в плазме. В настоящий момент, в свете новых представлений о метаболизме катехоламинов эти методы не находят своего применения. Известно, что катехоламины внутри хромаффинных клеток метаболизируются в неактивные метилированные производные (адреналин в метанефрин, норадреналин в норметанефрин, дофамин в метокситирамин). Этот процесс обусловлен облигатной экспрессией в опухолевых

хромаффинных клетках фермента катехоламин-О-метил-трансферазы (КОМТ), в норме метилирующего адреналин и норадреналин в синапсах и мозговом слое надпочечников. Внутриопухольный процесс метилирования катехоламинов происходит постоянно, и не зависит от времени выброса активных катехоламинов в сосудистое русло. В связи с этим, «золотым стандартом» в диагностике феохромоцитомы является определение метанефрина и норметанефрина в плазме или в суточной моче.

По данным многочисленных исследований чувствительность метода составляет почти 99%, а специфичность 85–89%. Высокая отрицательно-прогнозирующая ценность метода позволяет утверждать, что отрицательный результат достаточен, чтобы исключить феохромоцитому.

У пациентов с феохромоцитомой отсутствие повышения хотя бы одного показателя (норметанефрина выше 400 нг/л (2.2 нмоль/л) или метанефрина выше 236 нг/л (1.2 нмоль/л) чрезвычайно редко.

Поскольку метанефрины непрерывно производятся в клетках опухоли и не связаны с выбросом активных фракций катехоламинов, сбор мочи и забор крови на фракционированные метанефрины производится независимо от эпизодов повышения АД.

Ложноположительные результаты могут быть вызваны использованием лекарственных препаратов (ацитомифен, трициклические антидепрессанты, феноксibenзамин, L-ДОПА, мочегонные средства в высокой дозе), другими веществами (кофе, никотин, рентгенконтрастное вещество, злаковые) или состояниями (застойная сердечная недостаточность, стресс, депрессия, панические расстройства), которые могут влиять на саму методику исследования катехоламинов или на их метаболизм.

Таким образом, отрицательный результат исследования катехоламинов на фоне приема вышеперечисленных препаратов, веществ и состояний является, в своем роде, высокочувствительным тестом. Напротив, при приеме ингибиторов КОМТ, применяющихся для лечения болезни Паркинсона, возможно получение ложноотрицательного результата, что связано с влиянием на метаболизм катехоламинов.

С учетом преобладающего типа секреции необходимо корректировать показания к генетической диагностике. При изолированном повышении метанефрина и нормальном уровне норметанефрина практически отсутствует вероятность вненадпочечниковой локализации опухоли, актуально исследование *RET*, поиск мутации *VHL* и *SDH* не показан. И, напротив, при изолированном повышении норметанефрина и нормальном уровне метанефрина практически отсутствует вероятность синдрома МЭН 2 типа, секвенирование *RET* не показано, необходимо исследование *VHL* и *SDH*. При смешанном типе секреции необходимо исследование всего спектра возможных мутаций.

### *Топическая диагностика*

При КТ и МРТ феохромоцитомы выявляются, как образования в проекции надпочечника гетерогенной структуры, округлой или овальной формы, в части наблюдений выявляются кальцинаты. Чувствительность методов достигает 96-98%. Средняя нативная плотность феохромоцитом при КТ составляет 25-40 ед. Н. При МРТ на T2-взвешенных изображениях отмечается высокая интенсивность сигнала.

Для топической диагностики наибольшие трудности представляют случаи вненадпочечникового расположения хромаффинном. Обязательными исследованиями при неясной локализации опухоли является УЗИ сердца (перикарда), мочевого пузыря, магнитно-резонансная томография с исследованием паравертебральных и парааортальных зон на аксиальных срезах. Для выявления внутригрудных опухолей, как правило, достаточно рентгенографии и компьютерной томографии грудной клетки.

Несмотря на высокую чувствительность КТ и МРТ анатомический подход к топической диагностике неспецифичен, в некоторых наблюдениях крайне важна идентификация хромаффинной природы опухоли. В настоящее время наибольшая специфичность функциональной топической диагностики отмечена при применении сцинтиграфии метайодбензилгуанидином, меченым изотопом  $I^{123}$  (МИБГ- $I^{123}$ ).

ПЭТ при феохромоцитоме требует применения специфических радионуклидов: 6- $[^{18}F]$ -фтордопамин,  $[^{18}F]$ -дигидроксифенилаланин (ДОФА),  $[^{11}C]$ -гидроксиэфедрин, или  $[^{11}C]$  – адреналин. Последние исследования продемонстрировали превосходство этих методов по сравнению с сцинтиграфией с МИБГ- $I^{123}$  и МИБГ- $I^{131}$ . В качестве методов первого ряда топической диагностики не рекомендованы таковые методы накопительной диагностики – октреоскан и ПЭТ с  $[^{18}F]$  фтордезоксиглюкозой.

**Лечение.** Для проведения стабилизирующей предоперационной подготовки у больных с феохромоцитомой необходимо в первую очередь оценить тяжесть состояния пациента и определить приоритеты и критерии адекватности предстоящего лечения.

Для лечения больных феохромоцитомой применяются как  $\alpha$ -, так и  $\beta$ -адреноблокаторы, при этом длительность действия препаратов, селективность их действия, находятся в самом широком диапазоне.

Основным применяемым  $\alpha$ -блокатором является доксазозин – селективный пролонгированный  $\alpha_1$ -адреноблокатор для перорального применения, воздействует на весь спектр  $\alpha_1$ -адренорецепторов резистивных сосудов. Период полувыведения до 22 ч. Эффективная доза достигается через 2-3 часа. Назначается в дозе от 4 до 20 мг в день на 1-2 приема с начальной дозы 2-4 мг в сутки. При отсутствии гиповолемии препарат не вызывает гипотензии в межприступном периоде.



В отличие от препаратов из группы  $\alpha$ -адреноблокаторов с симптоматическим механизмом действия, применение  $\alpha$ -метилпаратирозина (метирозин, демсер) – основано на блокировании синтеза тирозинкиназы, регулирующей синтез катехоламинов. Назначается в начальной дозе 250 мг×4 раза в день с последующим возможным увеличением дозы до 4 г в сутки. Из побочных эффектов необходимо отметить различный спектр психостенических проявлений, в связи с чем использование препарата в качестве основного средства предоперационной подготовки ограничено.  $\alpha$ -метилпаратирозин считается средством выбора при лечении метастазов феохромоцитомы.

В сочетании с применением гипотензивных средств одним из основных этапов предоперационной подготовки является достижение  $\beta$ -блокирующего эффекта при наличии тахикардии или нарушений ритма. При существующем избытии препаратов этой группы предпочтение отдается кардиоселективным средствам. Назначение  $\beta$ -блокаторов возможно после достижения  $\alpha$ -блокирующего эффекта. При несоблюдении этого условия не исключено парадоксальное ухудшение течения кризовой гипертонии, что связано с нивелированием  $\beta_2$ -дилатирующего эффекта адреналина.

Необходимо акцентировать внимание на типичных ошибках при проведении предоперационной подготовки. Одной из них является отмена или снижение дозы  $\alpha$ -адреноблокаторов при постуральной гипотонии или тахикардии. Эти проявления связаны с исходным, патогенетически обусловленным дефицитом объема циркулирующей жидкости, а не прямым действием препаратов. В начале лечения необходимо соблюдение строгого постельного режима в течение 2-3 дней, после чего происходит компенсация гиповолемии. Купировать гипотонию путем введения жидкости без применения  $\alpha$ -адрено-блокаторов нецелесообразно. Дозу препарата необходимо ежедневно постепенно повышать до достижения вышеуказанных критериев эффективности лечения. Наличие исходной гипотонии зачастую ошибочно считают противопоказанием к применению  $\alpha$ -адреноблокаторов. Тем не менее, наиболее тяжелой категорией больных являются пациенты со стойкой гипотонией или тенденцией к ней в межприступном периоде. У этих больных пероральные  $\alpha$ -адреноблокаторы пролонгированного действия являются средством выбора, которое позволяет избежать состояния «неуправляемой гемодинамики» и катехоламинового шока.

Критерии подготовленности к оперативному вмешательству:

- уменьшение (исчезновение) гипертензивных приступов;
- купирование гиповолемического синдрома (клинически и по результатам предоперационного измерения центрального венозного давления);
- нивелирование нарушений ритма;
- коррекция метаболических расстройств.

***Методом выбора в лечении феохромоцитомы  
является эндоскопическое удаление опухоли***

Открытые доступы применяются, как правило, при рецидивном характере опухоли, большом размере образований (>8-10 см). Ключом к решению проблемы эндоскопических вмешательств при феохромоцитоме, является адекватность предоперационной подготовки, правильный контроль за интраоперационной гемодинамикой с одной стороны, и совершенствования эндоскопической техники – с другой. При соблюдении этих условий становятся возможным более длительные манипуляции в условиях повышенного внутрибрюшного давления.

***Объем оперативного вмешательства***

При наследственном характере феохромоцитомы органосохраняющая тактика позволяет сохранить корковую функцию. Тем не менее, альтернативой является местный рецидив опухоли. Оперативное лечение в условиях рубцового процесса несет в себе бóльшую вероятность осложнений, чем при первичных операциях.

Патогенетической причиной рецидива феохромоцитом является высокая фенотипическая пенетрантность поражения мозгового слоя надпочечников у больных с герминальными мутациями. Даже если количество резидуального мозгового вещества надпочечников минимально – существует высокая вероятность рецидива (около 25%). Неизбежность оставления ткани мозгового слоя надпочечника при органосохраняющих операциях обусловлено конгруэнтностью расположения мозгового и коркового вещества надпочечников.

***Прогноз***

Среди основных причин периоперационной смертности являются осложнения гиперкатехоламинемии в условиях отсутствия или неадекватности предоперационной подготовки. Серьезной проблемой является ложный рецидив феохромоцитомы, связанный не с метастатическим процессом, а с метахронным (часто вненадпочечниковым) ростом генетически детерминированных опухолей. С учетом того, что около 25-30% больных с феохромоцитомами имеют генетически обусловленную форму заболевания, ситуация представляется крайне непростой. Если при синдроме МЭН 2 типа локализация опухолевого процесса ограничивается, как правило, мозговым слоем надпочечников, при мутациях *SDH-B*, *SDH-D* и *VHL* локализация поражения может быть вненадпочечниковой и множественной. Зачастую такое распространенное поражение интерпретируется как метастатическое поражение, и пациенты ошибочно считаются инкурабельными.

В течение 5 лет после операции по поводу феохромоцитом выживают обычно более 95% больных, а частота рецидивов не достигает 10%.

Наиболее эффективным, до последнего времени, считалось лечение метастазов феохромоцитомы с помощью МИБГ- $I^{131}$ . Количество наблюдений с регрессированием размеров опухоли и увеличением продолжительности жизни достигает в этих сообщениях до  $\frac{2}{3}$  пролеченных больных.

В хромоаффинных опухолях выявлена экспрессия соматостатиновых рецепторов – появилась уникальная возможность целевого назначения радионуклидов, связанных с аналогами соматостатина. При феохромоцитоме/параганглиоме экспрессия рецепторов отмечена в 80% наблюдений.

Многообещающими являются сообщения о возможности применения при распространенных злокачественных формах феохромоцитомы радиотаргетной терапии с радиоизотопами  $^{177}\text{Lu-DOТА-octreotate}$  и  $^{90}\text{Y-DOТА-octreotate}$  (полный и частичный ответ достигается до 35% наблюдений, стабилизация опухолевого роста до 75%).

Симптомы катехоламиновой секреции могут быть купированы адренергическими блокаторами или  $\alpha$ -метилпаратирозином. Очевидно, что эти средства не оказывают влияния на рост опухоли и метастазирование.

Стандартная химиотерапия дает неутешительные результаты. Большинство режимов использует препараты, используемые для лечения нейробластом. Ответ на химиотерапию приблизительно 50 % и может длиться годами; однако, химиотерапия не имеет лечебного действия, если полного удаления опухоли не выполнено. Радиотерапия, прежде всего, эффективна в лечении костных метастазов.

Возможно, что уникальные генетические характеристики феохромоцитомы будут, в конечном счете, использоваться в лечении агрессивных форм этой болезни.

## **ТЕЗИСЫ**

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ**

**ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ**

**ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ**

**ОПУХОЛИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ**

**ОБЩАЯ ОНКОЛОГИЯ**

**ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ**

**ТОРАКАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ**

**АБДОМИНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ**

**ОНКОПРОКТОЛОГИЯ**

**ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ**

**ОНКОУРОЛОГИЯ**

**РАЗНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ**

**И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИИ**

### **СОСТАВ КОМИССИИ ПО РЕЦЕНЗИРОВАНИЮ ТЕЗИСОВ:**

**проф. ГАРИН А.М.**

**к.м.н. ГУБИНА Г.И.**

**к.м.н. МАЛЫГИН С.Е.**

**д.м.н. МАНЗЮК Л.В.**

**проф. МАТВЕЕВ В.Б.**

**к.м.н. НЕЧУШКИНА В.М.**

**д.м.н. ОСМАНОВ Е.А.**

**проф. ПОЛОЦКИЙ Б.Е.**

**к.м.н. РОМАНОВ И.С.**

**к.м.н. ТАМРАЗОВ Р.И.**

**к.м.н. ТРОФИМОВА О.П.**

**д.м.н. ХАРАТИШВИЛИ Т.К.**

## ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ

### ОПЫТ АМБУЛАТОРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ БЕВАЦИЗУМАБА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЯЗАНСКОМ ОНКОДИСПАНСЕРЕ

Володина Л.Н., Григорьев А.В., Юханов С.В., Максимова Т.Н., Осадец А.Л.

Рязанский областной клинический онкологический диспансер

*Задача исследования.* Установить токсичность и эффективность бевацизумаба при проведении амбулаторного лечения у больных диссеминированным раком молочной железы.

*Материалы и методы/* Противоопухолевое лечение с использованием бевацизумаба получали больные с морфологически верифицированным диссеминированным раком молочной железы в возрасте от 30 до 72 лет (средний возраст составил 53 года).

*Результаты.* В 2008 – 2010 году противоопухолевую терапию с включением бевацизумаба в поликлиническом отделении Рязанского онкодиспансера получали 9 пациенток с диссеминированным РМЖ. Более половины больных (6 женщин) получали для лечения комбинацию бевацизумаба в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели или 15 мг/кг каждые 3 недели с паклитакселом в дозе 175 мг/м<sup>2</sup> каждые 3-4 недели. У 3 пациенток данное лечение назначалось как первая линия терапии, а у 6 – как 2 и более линия терапии. Длительность лечения составила от 3-х до 10 месяцев (от 6 до 18 введений авастина). Объективный эффект соответствовал стабилизации по критериям объективного ответа и был наиболее выражен в случае экссудативного плеврита и при метастатическом поражении кожи в зоне молочной железы. При проведении амбулаторной биохимиотерапии в указанные сроки не отмечено каких-либо клинически значимых изменений лабораторных показателей в сравнении с монокимиотерапией паклитакселом. Из-за токсичности лечение было прекращено у 2-х пациенток. В одном случае это были рецидивирующие носовые кровотечения в пределах 2 степени токсичности (определенно связанные нами с введениями бевацизумаба). В другом случае отмечалось ухудшение сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и нейропатия в пределах 1 степени токсичности, более вероятно связанные с введениями паклитаксела. Прекращение биохимиотерапии у остальных пациенток было обусловлено достижением стабилизации опухолевого процесса в течение 4-6 месяцев и возможностью перевода больных на менее дорогое поддерживающее лечение. «Светлый» промежуток стабилизации после отмены бевацизумаба продолжался от 1,5 до 6 месяцев.

*Выводы:* Применение бевацизумаба в комбинированной лекарственной терапии диссеминированного рака молочной железы улучшает результаты лечения больных и сопро-

вождается небольшой частотой токсических реакций. Препарат может быть использован в амбулаторных условиях.

## **РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ВТОРАЯ ЛИНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ**

Вялова К.В.<sup>1</sup>, Жаркова О.В.<sup>1</sup>, Брежнева Е.В.<sup>1</sup>, Карасева В.В.<sup>2</sup>,

Хайленко В.А.<sup>2</sup>, Миронова Е.Б.<sup>3</sup>, Колесников Я.М.<sup>1</sup>

ГУЗ ОКОД, г. Кемерово<sup>1</sup> РГМУ, г. Москва<sup>2</sup> КБ № 81 ФМБА России, г. Северск<sup>3</sup>

*Цель исследования:* Изучить эффективность и токсичность препарата трастузумаб, а также возможность его амбулаторного применения во второй линии терапии больных метастатическими формами рака молочной железы с гиперэкспрессией Her2-neu.

*Материалы и методы:* Гиперэкспрессия Her2-neu является неблагоприятным прогностическим фактором в лечении рака молочной железы. В ГУЗ ОКОД г. Кемерово с 2005 года внедрена методика иммуногистохимического определения рецепторов Her2-neu в клетках рака молочной железы. В группу больных метастатическим раком молочной железы было включено 26 пациенток. Введение трастузумаба осуществлялось в стандартном режиме, на фоне проведения курсов химиотерапии с включением таксанов. После завершения химиотерапии введение трастузумаба продолжалось еженедельно в дозе 2 мг/кг до прогрессирования. На данный момент прогрессирование зарегистрировано у 13 пациенток. Шесть больных после прогрессирования продолжили лечение трастузумабом в комбинации с капецитабином 2500мг/м<sup>2</sup>, внутрь, 14 дней, интервал 2 недели, семерым женщинам, в силу ряда обстоятельств, трастузумаб был отменен и лечение продолжено капецитабином в монорежиме 2500мг/м<sup>2</sup>, внутрь, интервал 2 недели.

*Результаты:* В группе больных, получавших трастузумаб в комбинации с капецитабином, зарегистрирована частичная регрессия у 3 больных, стабилизация – у 2 пациенток. Медиана времени до прогрессирования составила 7,5 месяцев. В группе больных, получавших капецитабин в монорежиме, частичных регрессий не зарегистрировано, стабилизация достигнута у 4 пациенток. Медиана времени до прогрессирования составила 4 месяца. Осложнения лекарственной терапии в виде ладонно-подошвенного синдрома, нейтропении, диареи были связаны с применением капецитабина и не требовали отмены препарата.

*Выводы:* Таким образом, амбулаторное применение трастузумаба в комбинации с капецитабином во второй линии таргетной терапии у больных метастатическим раком мо-

лочной железы улучшает результаты лечения и увеличивает время до прогрессирования.

## **ДВЕ ПРОГРАММЫ ХИМИОТЕРАПИИ В КОМБИНАЦИИ С БЕВАЦИЗУМАБОМ В ЛЕЧЕНИИ ДИССЕМИНИРОВАННОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**

Жаркова О.В.<sup>1</sup>, Миронова Е.Б.<sup>3</sup>, Карасева В.В.<sup>2</sup>, Хайленко В.А.<sup>2</sup>, Кадникова О.Д.<sup>3</sup>, Фектистова П.С.<sup>4</sup>, Сизинцев А.В.<sup>1</sup>, Колесников Я.М.<sup>1</sup>

ГУЗ ОКОД, г. Кемерово<sup>1</sup> РГМУ, г. Москва<sup>2</sup>

КБ № 81 ФМБА России, г. Северск<sup>3</sup> ОД, г. Нижневартовск<sup>4</sup>

*Задача исследования:* Изучить эффективность и токсичность бевацизумаба в комбинации с двумя программами химиотерапии у больных метастатическими формами колоректального рака.

*Материалы и методы:* С 2006 года в ГУЗ ОКОД при лечении диссеминированных форм колоректального рака применяется антиангиогенный препарат бевацизумаб. Две группы больных получали лечение по следующим программам: первая группа - оксалиплатин 100мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 день, лейковорин 20мг/м<sup>2</sup> + 5-фторурацил 500мг/м<sup>2</sup> внутривенно с 1 по 5 дни, интервал между курсами 3 недели. Лечение по этой программе получили 22 человека. Вторая группа (24 пациента) получала лечение по программе оксалиплатин 50мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1,8,15 дни, капецитабин 2000мг/м<sup>2</sup> внутрь с по 14 дни. Интервал между курсами 2 недели. Все пациенты получали бевацизумаб в дозе 5мг/кг в 1 и 15 дни курса. Группы были идентичны по основным прогностическим факторам: пол, возраст, объективный статус больных к началу лечения, характер распространенности процесса. У всех больных диагноз подтвержден морфологически. Каждому больному было проведено не менее 4 курсов химиотерапии по одной из представленных выше программ.

*Результаты лечения:* Эффективность лечения оценивалась в соответствии с критериями ВОЗ у всех 46 больных, получивших не менее 4 курсов лечения. Общая эффективность программы ОХА/5-FU/LV/BEV составила 40,9±8,6%, из них 4,54±5,1% полных регрессий. Общий эффект терапии в группе ОХА/CAП/BEV составил 45,83±8,6% (11 больных), из них полной регрессии удалось добиться у четырех пациентов, что составило 16,66±5,6%. Медиана времени до прогрессирования в первой группе больных составила 8,3 месяца, во второй – 9,8 месяцев. В группе ОХА/CAП/BEV двое из четырех пациентов с изолированными метастазами в печень были прооперированы после 3-х

месяцев лечения по указанной программе, возникшие у пациентов послеоперационные осложнения не были связаны с предшествующей терапией бевацизумабом. Токсичность химиотерапии проявлялась диареей, ладонно-подошвенным синдромом, однако, клинически значимых осложнений, требующих прекращения терапии, зарегистрировано не было.

*Заключение:* Таким образом, амбулаторное применение бевацизумаба в комбинации с различными режимами химиотерапии у больных колоректальным раком ободочной кишки сопровождается низким риском осложнений и увеличивает время до прогрессирования, что позволяет надеяться на улучшение отдаленных результатов лечения данной категории пациентов.

## **ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА МЕТОДОМ ГЕМОИММУНОСТИМУЛЯЦИИ**

Жукова Н.В., Манихас Г.М., Антимоник Н.Ю.

Городской клинический онкологический диспансер, г. Санкт-Петербург;

Кафедра онкологии ФПО Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им.И.П.Павлова

*Задача исследования:* Повысить эффективность профилактики осложнений химиотерапевтического лечения рака желудка путем введения в комплекс профилактических мероприятий метода гемоиммуностимуляции.

*Материалы и методы:* В клиническое исследование включено 30 пациентов, 14 мужчин и 16 женщин, в возрасте от 39 до 67 лет (медиана возраста 55,5 лет), госпитализированных в СПб ГУЗ ГКОД в период с 2009 по 2010 год с диагнозом местнораспространенный рак желудка. Всем пациентам в анамнезе проведено радикальное хирургическое удаление новообразования. В плане второго этапа комплексного лечения пациенты получали ПХТ в режиме: цисплатин  $75 \text{ мг/м}^2$  + 5ФУ  $750 \text{ мг/м}^2$ . Все пациенты были разделены на 2 группы (n = 15). **I группа** - пациентам первой группы на фоне проведения химиотерапии проводилась гемоиммуностимуляция по разработанной нами методике: первое введение препарата «ГЛУТОКСИМ®» (ЗАО «ФАРМА ВАМ») 3 % - 2,0 мл производилось за 1 час до начала введения химиопрепаратов, внутримышечно. Дальнейшие введения препарата осуществлялись на 2 день химиотерапии и далее через день до начала следующего цикла ПХТ. **II группа (контрольная)** – пациентам второй группы проведение профилактических мероприятий с использованием гемоиммуно-



стимулирующей терапии не проводилось.

*Результаты:* Для оценки эффективности проводимых профилактических мероприятий произведен контроль гематологических показателей (уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови) на 8, 15, 22 день цикла химиотерапии. При анализе полученных результатов зарегистрировано достоверное снижение частоты возникновения анемий и тромбоцитопений на фоне применения гемостимулирующей терапии (на 22 день 2 цикла химиотерапии анемия зарегистрирована у 53,3% пациентов I группы и 67,7% пациентов контрольной группы; тромбоцитопения - у 13,3% и 26,7% соответственно). Кроме того, снижение гематологических осложнений у пациентов первой группы позволило провести запланированное количество циклов (№ 4) у 89,5 %, в отличие от пациентов II группы, в которой завершили лечение только 57 %. Также произведена оценка влияния препарата «ГЛУТОКСИМ®» как метода гемоиммуностимуляции на качество жизни пациентов во время проведения ПХТ (основываясь на опросниках качества жизни).

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗЫ В ВЫБОРЕ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЁГКОГО**

Конев А.В., Смолин А.В., Халярова Д.Д., Соловей Т.Г.,

Николаева С.Н., Шаманская Ю.Е.

ФГУ Главный военный клинический госпиталь им.Н.Н.Бурденко, г.Москва

*Задача исследования:* Оценить возможность использования клинических предикторов ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) для выбора лечебной тактики у больных немелкоклеточным раком лёгкого (НМКРЛ).

*Материал и методы:* В ГВКГ им Н.Н. Бурденко с ноября 2006 г по июль 2010 г проведено лечение эрлотинибом во 2-й и 3-й линии 56 больным НМКРЛ. Оценено 56 пациентов (30 – аденокарцинома (53%), из них 2 – бронхиолоальвеолярный рак (БАР), 26 – плоскоклеточный рак (ПРЛ) (47%). Мужчин – 34 (60,7%), женщин – 22 (39,3%). У 31 больного (55,3%) эрлотиниб использовался в качестве 2-й линии, у 16 - ти (28,6%) – в 3-й линии, у 7 (12,5%) в 4-й линии, у 2 (3,6%) в 5-й линии терапии. Никогда не курили – 33 (58,9%), курили в анамнезе, но бросили – 9 (16,1%), продолжают курить 14 (25%) пациента. Все больные были европейской расы. Медиана возраста – 67 лет. Общесоматический статус ECOG 0-2. В группу больных с 3-мя факторами отрицательного про-

гноза ответа на терапию включено 16 пациентов, с 2-мя и менее вышеописанными факторами включено 40 пациентов. Эрлотиниб применялся в дозировке от 100 до 150 мг\сутки. Изучали уровень объективного ответа, медиану времени до прогрессирования. Оценку эффективности производили с использованием компьютерной томографии, на основании RECIST критериев.

*Результаты:* Медиана времени до прогрессирования у больных с двумя и менее факторами отрицательного прогноза была в 2 раза выше, чем у пациентов с 3-мя факторами отрицательного прогноза (8 и 4,1 месяца соответственно,  $P=0,01$ ). Медиана ОВ в группе с 2-мя отрицательными факторами составила 31 мес., с 3 и более – 6,5 мес. ( $P=0,002$ ). В группе больных с 2-мя и менее отрицательными факторами прогноза ответа на терапию, полный регресс (ПР) отмечен у 2-х больных (5%), частичный регресс (ЧР) у 8-ми (20%), СЗ – у 16-ти (40%), прогрессирование заболевания (ПрЗ) – 14-ти (35%). Объективный ответ (ПР+ЧР) составил 25%. Общая эффективность (ПР+ЧР+СЗ) - 65%.

В группе больных с 3-мя отрицательными факторами прогноза ответа на терапию ИТК, ПР не отмечено, ЧР достигнут у 3-х (18,8%), СЗ – у 9-ти (56,2%), ПЗ – 4 (25%). Общая эффективность (ПР+ЧР+СЗ) - 75%.

*Выводы:* Данные нашего исследования указывают, что простые факторы прогноза, такие как данные световой микроскопии, анамнез курения, раса, пол позволяют эффективно отбирать больных для терапии эрлотинибом.

## **КАПЕЦИТАБИН В ТЕРАПИИ АНТРАЦИКЛИН- И ТАКСАНРЕЗИСТЕНТНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Манзюк Л.В., Артамонова Е.В., Коваленко Е.И., Сатирова Е.Ф.

РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Москва

В настоящее время антрациклины и таксаны являются основой химиотерапии рака молочной железы (РМЖ). Их широкое использование в неоадьювантных, адьювантных режимах и в первой линии терапии серьезно осложняет выбор тактики лечения при дальнейшем прогрессировании болезни. Тем не менее, имеется ряд высокоэффективных цитостатиков и лекарственных режимов, последовательное использование которых, позволяет в течение длительного времени контролировать рост опухоли. При этом на первый план выходит необходимость поддержания хорошего качества жизни пациенток в процессе проведения многомесячной, и даже многолетней химиотерапии. С нашей точки зрения, из ряда цитостатиков наибольшие преимущества имеет препа-

рат капецитабин (Кселода), который сочетает высокую противоопухолевую активность с удобством применения и возможностью для пациенток продолжать привычный образ жизни.

В отделении изучения новых противоопухолевых лекарств РОНЦ РАМН проведено изучение капецитабина и его комбинаций в терапии антрациклин- и таксанрезистентного метастатического РМЖ.

*Материалы и методы:* В исследование включено 83 пациентки: 38 предлеченные антрациклинами (группа А) и 45 – антрациклинами и таксанами (группа В). Использованы следующие режимы: митомицин С + капецитабин (основой для разработки комбинации послужили экспериментальные данные о том, что митомицин С увеличивает концентрацию тимидинфосфорилазы в опухолевых клетках в 4-6 раз и может, таким образом, потенцировать эффект капецитабина), винорельбин + капецитабин, таксотер + капецитабин (только после антрациклинов) и капецитабин в монорежиме, всего проведено 410 циклов ХТ.

*Результаты:* Общая эффективность лечения в группах А и В существенно не различалась и составила 26,3% и 28,9% соответственно, контроль роста опухоли – 78,9% и 71,1%. Медиана времени до прогрессирования была достоверно больше у больных, ранее получавших только антрациклины – 24 нед. [95%ДИ 21.2-40.3 нед.] по сравнению с антрациклинами и таксанами – 16 нед. [95%ДИ 13.7-24.0 нед.],  $p=0.009$ . Режимы характеризовались предсказуемой и управляемой токсичностью, побочных эффектов 4 степени не зарегистрировано.

*Заключение:* Капецитабин и комбинации на его основе являются одним из вариантов выбора в терапии антрациклин- и таксанрезистентного метастатического РМЖ.

## **ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ С ТЕМОДАЛОМ В ДВУХ РЕЖИМАХ**

Осинов И.К., Мусабаева Л.И., Чойнзонов Е.Л., Нечитайло М.Н.

НИИ онкологии СО РАМН, г.Томск

*Задача исследования:* Оценить гематологическую токсичность двух режимов химиолучевой терапии (ХЛТ) с Темодалом у больных злокачественными глиомами головного мозга.

*Материалы и методы:* У 55 больных (37 мужчин и 18 женщин), средний возраст –  $45,5 \pm 2,6$  лет, с диагнозом АА – 30 больных и МГБ – 25 на первом этапе выполнено суб-

тотальное удаление опухоли, а на втором этапе химиолучевая терапия с Темодалом в двух режимах. ДГТ проводилась в стандартном режиме РОД – 2,0 Гр, до СОД – 56 – 60 Гр. В I – группе - 35 больных, которым проводилась ХЛТ с Темодалом в режиме 200 мг/м<sup>2</sup>/сут (280 – 400 мг/сут) 2 курса, и АХТ по схеме 5 дней каждые 28 дней до 6 курсов (1400 – 2000 мг/курс). Во II – группе - 20 больных, которым проводилась ХЛТ с Темодалом в режиме 75 мг/м<sup>2</sup>/сут (120 - 140 мг/сут) в течение всего курса ЛТ (5040-5880 мг) и далее АХТ в режиме 200 мг/м<sup>2</sup>/сут, по схеме 5 дней каждые 28 дней, до 6 курсов.

Исследование периферической крови проводилось еженедельно и на 21 сутки после начала циклов ХТ Темодалом. Оценка гематологической токсичности по шкале CTC-NCIC.

*Результаты:* Снижение числа лейкоцитов (менее 4,0 x 10<sup>9</sup>/л) и тромбоцитов (менее 75 x 10<sup>3</sup>/л) у больных I и II группы происходило к 4 – 5 курсу АХТ. У 30% больных II группы снижение показателей тромбоцитов и лейкоцитов наблюдалось к окончанию курса ХЛТ до II степени токсичности. Гематологическая токсичность проводимого лечения по шкале CTC-NCIC представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Степень токсичности по шкале CTC-NCIC	Лейкопения		Тромбоцитопения	
	Группа I	Группа II	Группа I	Группа II
Gr - 1	8 (22,8 %)	5 (25 %)	2 (5,7 %)	1 (5%)
Gr - 2	2 (5,7 %)	1 (5 %)	1 (2,8 %)	1 (5%)
Gr - 3	0	0	0	0
Gr - 4	0	0	2 (5,7 %)	1 (5%)

*Выводы:* Гематологическая токсичность I – II степени встречалась одинаково часто у больных исследуемых групп, не зависимо от применяемых режимов ХЛТ. Гематологическая токсичность IV степени наблюдалась в 5% случаев, при применяемых режимах ХЛТ с Темодалом, и требовала коррекции дозы ХТ, а в одном случае специализированного лечения в гематологическом отделении.

## **МУЛЬТИТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Смирнова И.А., Аминов Г.Г., Жарикова И.А., Белохвостова А.С., Енилеева А.А.

*Актуальность:* Рак молочной железы является актуальной проблемой современной онкологии. На сегодня смертность от этого заболевания в Европе составляет 38,4 на 100

тыс. женщин. Одной из причин высокой смертности является позднее выявление этой опухоли, 1V стадия диагностируется в 30-40% случаев. Существуют значительные отличия течения опухоли в пределах различных подгрупп местно-распространенного РМЖ. Имеющиеся режимы лечения не позволяют добиться значительного числа полных морфологических регрессов и существенно изменить отдаленные результаты лечения. Необходимо искать новые эффективные комбинации препаратов и максимально индивидуализировать терапию.

*Задачи исследования:* Оценить эффективность применения комбинации авастина и герцептина в сочетании с химиотерапией у больных местно-распространенным раком молочной железы, повысить безрецидивную и общую выживаемость пациентов.

*Материалы и методы:* В период с 2006 по 2009 года в исследование включено 174 больных. Основная группа - 90 больных с гистологически верифицированным местно-распространенным HER 2 позитивным раком молочной железы. Возраст пациентов составил от 35 до 65 лет. Из них 52,2% составляли женщины с III b стадией заболевания, 27,8% - III c и 20% - III a. В контрольную группу вошли 84 больные местно-распространенным раком молочной железы, показатели возраста и стадии опухоли были сопоставимы с основной группой. Режимы введения таргетных препаратов стандартные: Герцептин в дозе 6 мг/кг в/в капельно каждые 21 день, с нагрузочной дозой 8 мг/кг, Авастин в дозе 15 мг/кг в/в капельно каждые 3 недели. В основном, в лечение использовались стандартные схемы химиотерапии, включающие таксаны.

*Результаты:* При проведении сравнительного анализа у больных HER 2- позитивным раком молочной железы в основной (с таргетной терапией) и контрольной (без таргетной) группах рассматривали непосредственные и отдаленные результаты лечения. Непосредственные результаты лечения оценивали по клиническому (CR) и патоморфологическому регрессу опухоли (pCR). Так в основной группе в 68,9 % случаев был достигнут полный клинический регресс опухоли, в 57,8% – полный морфологический регресс ( $p < 0,05$ ). При этом 2-х летняя безрецидивная выживаемость была достигнута у 72,6% больных, а общая 2-х летняя выживаемость – 82,5% ( $p < 0,005$ ). Для сравнения, в контрольных группах эти показатели составили 35,4 и 54,7% соответственно. Полученные результаты позволяют сделать выводы, что использование данной комбинации позволяют не только повысить эффективность лечения прогностически неблагоприятных больных, но и достоверно увеличить время безрецидивной и общей выживаемости.

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭПРЕКСА И АРАНЕСПА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ ИНДУЦИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ**

Снеговой А.В., Манзюк Л.В., Османова Л.И.

РОНЦ имН.Н.Блохина РАМН, г.Москва

*Задачи исследования:* Оценить эффективность эпоэтинов при анемии индуцированной химиотерапией.

*Материалы и методы исследования:* Включено 29 пациентов получающих химиотерапию по поводу различных злокачественных опухолей. Тяжелая анемия с исходным уровнем гемоглобина (Hb) ниже 8 г/дл отмечен у 4 (14%), умеренная анемия (Hb <10>8 г/дл) – у 25 больных (80%). Перед началом лечения у всех пациентов определена сывороточная концентрация общего железа, степень насыщения трансферина, С-реактивного белка, фолатов, витамина В<sub>12</sub> и железосвязывающей способности сыворотки крови. Эпрекс вводился подкожно в дозе 150 МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю или в дозе 450 МЕ/кг массы тела 1 раз в неделю (16 больным). Аранесп вводился по 500 мкг – 1 раз в 3 недели подкожно (13 больным). В 41% случаев (12 пациентов) потребовалось дополнительное назначение железа (Венофер).

*Результаты:* 8 пациентов из 16 (50%), получавших Эпрекс, достигли целевого уровня Hb в течение 16 недель терапии. 7 пациентов из 13 (54%), получавших Аранесп, достигли целевого значения Hb в различные сроки: за 8 недель – 2, за 12 недель – 2, за 16 недель – 3 больных. Общая эффективность эпоэтинов составила 51% (15/29). Из осложнений отмечен тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей у 2 больных (6,8%).

*Вывод:* Эпоэтины (Эпрекс, Аранесп) позволяют добиться повышения уровня Hb у 50% больных с анемией индуцированной химиотерапией.

## **ТАРГЕНТАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**

Соловьев В.И., Семкина Е.Н.

Областной онкологический клинический диспансер;

Государственная медицинская академия, г.Смоленск

*Задача исследования:* Установить эффективность лечения больных распространенным колоректальным раком.

*Материалы и методы:* Лечение получали больные с верифицированным диагнозом ко-

лоректального рака, которым назначали бевацизумаб в дозе 5 мг/кг каждые 2 недели в сочетании с полихимиотерапией по схемам FOLFOX, XELOX, FL. Длительность терапии авастинном составляла от 3-х до 26 курсов. Возраст больных варьировал от 26 до 79 лет. Средний возраст составил 57,7 лет. Мужчин было 51%, женщин – 49%. Все пациенты имели распространенную форму колоректального рака, в том числе: 19,2% - метастазы в легкие; 59,6% - в печень; 14,8% - в забрюшинные лимфатические узлы, 6,4% - множественные метастазы. Из общего количества пролеченных пациентов 31,9% (15 человек) имели первично-распространенный процесс, остальные – прогресс заболевания после радикального лечения.

*Результаты:* В период с января 2008 г. по июль 2010г. таргетную терапию авастинном получили 47 пациентов, из них 68,1% ранее получали полихимиотерапию в адъювантном режиме. Объективный противоопухолевый эффект составил 68,1% (6 полных и 26 частичных регрессий). Прогресс заболевания зарегистрирован у 8 пациентов, что составило 17,0%. Из побочных эффектов у 21,2% отмечалась контролируемая артериальная гипертензия II – III степени; у 6,1% - носовые кровотечения; у 8,5% - кровоточивость десен. У данных пациентов терапия авастинном проводилась на фоне посимптомного лечения. Выживаемость без прогрессирования составила 10,8 месяцев. В настоящее время лечение авастинном продолжают 16 пациентов.

*Выводы:* Таким образом, применение таргетной терапии дает реальную возможность пациентам с распространенным колоректальным раком на увеличение продолжительности жизни при удовлетворительном его качестве.

## **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ИРЕССА В КАЧЕСТВЕ 1 ЛИНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ У ВОЗРАСТНЫХ И ОСЛАБЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ**

Стрыгина Е.А., Казанцева М.В., Давиденко И.С.

Клинический онкологический диспансер ДЗ Краснодарского края

*Задача исследования:* Оценить эффективность и переносимость препарата иресса у ослабленных и возрастных больных немелкоклеточным раком легкого (НРЛ) с метастатическим поражением головного мозга в 1 линии лекарственного лечения.

*Материал и методы:* Обобщены результаты лечения пациентов с НРЛ с метастазами в головной мозг, получавших в качестве 1 линии препарат иресса. В исследование было

включено 6 пациентов с июля 2007г. Средний возраст пациентов составил 61 год. Из них: 4 пациента с распространенным, изначально неоперабельным НРЛ и 2 пациента после оперативного лечения, имеющие первое прогрессирование не ранее чем 12 месяцев после оперативного лечения. У 3-х пациентов кроме метастазов в головной мозг, выявлены метастазы в кости и у одного - в печень. Перед началом лечения у всех пациентов этой группы имелась неврологическая симптоматика, и статус Карновского определялся как 70-80%. Морфологически: аденокарцинома у 4 пациентов, плоскоклеточный рак у 2-х. Из 6 пациентов 5 – женщины, 1 мужчина. 5 пациентов получали ирессу более 1 года. Эффективность лечения оценивалась по данным КТ через 3 месяца, но еще раньше наступало улучшение общего состояния.

*Результаты:* Неврологическая симптоматика значительно уменьшалась или пропадала вовсе после 0,5 – 1,5 месяцев от начала лечения. После 6-8 месяцев лечения наблюдалось прогрессирование процесса за счет появления новых очагов в других органах при стабильных метастазах в головном мозге. При этом иресса не отменялась. Так, 1 пациенту при прогрессировании, доза ирессы была увеличена в 2 раза – 250 мг 2 раза в сутки, отмечена стабилизация через 2 месяца лечения отсутствием изменений в переносимости препарата. 4 пациентам была назначена полихимиотерапия на фоне продолжения таргетной терапии. Во всех случаях достигалась стабилизация процесса.

*Выводы:* Учитывая высокую эффективность ирессы при НРЛ с метастазами в головной мозг, хорошую переносимость, быстрое улучшение качества жизни на длительный период, значительное увеличение медианы выживаемости при метастатическом поражении головного мозга - 7 месяцев, можно говорить об ирессе как о препарате выбора лекарственного лечения распространенного НРЛ в 1 линии. Значимо, что, применяя ирессу, пациентам, которым нецелесообразно назначение полихимиотерапии в связи с общим состоянием в 1 линии, во 2 линии лекарственного лечения становилось возможным проведение ПХТ.

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТАКСАНОВ В ХИМИОТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Чурилова Л.А., Скрыбина Л.С., Кремлева О.А., Россоха Е.И., Маркосян С.И.,  
Матяш О.А., Лубенников В.А., Лазарев А.Ф.

Алтайский филиал РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН;  
ГУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер, г.Барнаул



*Актуальность:* Метастатический рак молочной железы (МРМЖ) плохо поддается стандартной терапии. Средняя продолжительность жизни больных после выявления метастазов составляет 2 года. В связи с этим основной задачей проводимого лечения является улучшение качества жизни пациентов и увеличение выживаемости.

*Материалы и методы исследования:* Нами пролечены 23 пациентки МРМЖ T1-3N1-2M1 комбинацией препаратов таутакс (доцетаксел) 75 мг/м<sup>2</sup> + веро-эпирубицин 60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 день через 21 день. У 12 (52,2%) пациенток опухоль характеризовалась положительными тестами на HER2-неу, а у 17 (73,9%) на рецепторы эстрогена и прогестерона. Все пациентки имели висцеральные метастазы: у 17 (73,9%) - в печень и у 6 (26,1%) - в легкие. Пациентки ранее получали полихимиотерапию в нео-и/или адьювантном режимах, не содержащую антрациклиновые антибиотики. Среднее число предшествующих химиотерапевтических циклов 6. Перед лечением общее состояние пациенток по шкале ECOG ≤ 1-2. Больные МРМЖ получили 4-6 циклов химиотерапии по предложенной схеме (всего 134). Метастатические очаги исследовались до лечения и после 2, 4, 6 циклов химиотерапии посредством ультразвукового исследования и компьютерной томографии. Общий и биохимический анализы крови исследовались на 7 день каждого цикла.

*Результаты:* В процессе лечения нами были отмечены негематологические осложнения: тошнота/рвота 2 ст. – 2 (1,5%) эпизода, стоматит – 5 (3,7%), аллопеция – 23 (100%). Из гематологических осложнений наблюдали лейкопению 2 ст. – 15 (11,2%) эпизодов, 3 ст – 5 (3,7%), нейтропению 1 ст. – 6 (4,5%), 2 ст – 5 (3,7%), 3 ст. – 5 (3,7%). Нейтропения хорошо корригировалась колониестимулирующими факторами (граноцит, нейпоген, лейкостим). Тошнота и рвота купировались антагонистами 5НТЗрецепторов. Объективный лечебный эффект (полная + частичная регрессия опухоли) составил 18 (78,3%) наблюдений, стабилизация – 5 (21,7%). Трудовую деятельность в обычном режиме во время лечения и по настоящее время продолжают 9 (39,1%) пациенток. Все больные активно нами наблюдаются.

*Выводы:* Изученная нами комбинация препаратов таутакс (доцетаксел) + веро-эпирубицин у больных МРМЖ высокоэффективна, хорошо переносится и позволяет проводить лечение в амбулаторном режиме.

## **ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ**

### **ТРЕХЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ В**

## КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РМЖ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ФАКТОРАМИ ПРОГНОЗА

Великая В.В., Жогина Ж.А., Мусабаева Л.И.

НИИ онкологии СО РАМН, г.Томск

*Задача исследования:* Изучить эффективность комплексного лечения у больных с высоким риском местного рецидива РМЖ с применением нейтронной терапии на послеоперационный рубец.

*Материалы и методы:* Под наблюдением находилось 36 пациенток РМЖ  $T_{2-4}N_{1-3}M_{0-1}$  с высоким риском развития местно-регионарного рецидива. У 7 (20 %) из 36 больных имелись отдаленные метастазы в кости, легкие. Комплексное лечение больных включало: 4-8 курсов ПХТ в нео- и адьювантном режиме по схемам CMF/FAC, радикальную или условно-радикальную мастэктомию, послеоперационную ДГТ на зоны регионарного лимфоттока в СОД-40-44 Гр, антиэстрогенную терапию по показаниям. С учетом неблагоприятных факторов прогноза на область послеоперационного рубца проводилась нейтронная терапия в режиме: 2 раза в неделю, 3 сеанса, 2 поля облучения размерами  $8 \times 6-10 \times 10$  см<sup>2</sup>, РОД - 1,4-1,76 Гр, на кожу - 1,75-2,2 Гр. Суммарная очаговая доза составила 16,7–25 изоГр, на кожу- 25,6-32 Гр по изоэффекту. Медиана наблюдения - три года.

*Результаты:* Общая переносимость нейтронной терапии у больных была удовлетворительной. Лишь в 2 случаях (6 %) отмечался влажный элидермит и в 3 (8 %) случаях из 36 пациенток - лучевые пневмофиброзы. Коррекция лучевых повреждений нормальных тканей проводилась назначением магнитолазерной и симптоматической терапии - с положительным эффектом. Трехлетняя безрецидивная выживаемость больных РМЖ составила 100 %, безметастатическая и общая выживаемость –  $78,9 \pm 7,2$  % и  $91,2 \pm 5,9$  % соответственно. Для оценки эффекта нейтронного облучения использовалась модель ВДФ с учетом влияния гетерогенности жировой, легочной, костной тканей на распределение дозы. Планируется ретроспективно провести оценку суммарных изоэффективных доз с помощью линейно-квадратичной модели (ЛКМ), что позволит конкретизировать характер реакции опухоли и нормальных тканей на дозу излучения в ранние и поздние сроки наблюдения, а также сопоставить эти данные с показателями ВДФ. Для биологической индикации и количественной оценки радиационного воздействия нейтронного излучения на организм человека, проводится цитогенетическое исследование хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови больных.

*Выводы:* Таким образом, при комплексном лечении больных РМЖ T<sub>2-4</sub>N<sub>1-3</sub>M<sub>0-1</sub> с применением нейтронной терапией на послеоперационный рубец и ДГТ на зоны лимфооттока достигнуты удовлетворительные трехлетние результаты.

## **БРАХИТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПИЩЕВОДА НАЗО-ЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ ДОСТУПОМ НА АППАРАТЕ «МУЛЬТИСОРС»**

Кривобоков В.В., Бочаров А.Н., Бублик М.В., Сирота Л.Д.

Краевой онкологический диспансер №1 ДЗ Краснодарского края

*Задача исследования:* Разработать простую, эффективную, хорошо переносимую пациентом методику брахитерапии злокачественных опухолей пищевода с учетом возможности применения тонких проводников источника ионизирующего излучения аппарата «Мультисорс» для снижения трудоемкости метода, исключения из процесса укладки смежных специалистов – эндоскопистов, рентгенологов, медикаментозной подготовки больного.

*Материал и методы:* Применяли назальный доступ к опухоли пищевода. Больному до начала лечения устанавливали фиксированный назогастральный зонд, пропускающий проводник радиоактивного источника. По сравнению с ранее применявшимися для брахитерапии аппаратами, проводники источников «Мультисорс» более компактны, что и позволило существенно модернизировать методику по сравнению с ранее предлагаемыми, снижению трудозатрат. Укладка выполняется одним радиологом и заключается в ведении индивидуально размеченного проводника источников в назогастральный зонд на нужную глубину, подключению его к хранилищу источников.

*Результаты:* В условиях 1-го радиологического отделения по такой методике пролечено 5 пациентов с локальным раком пищевода. Во всех случаях больным проводился курс сочетанной ЛТ статическим методом на аппарате ТераТрон; дозу подвели двухпольным способом и методом секторного качания до СОД 40 Гр. После трехнедельного перерыва и стихания лучевых реакций выполнен курс внутриволостной ЛТ. Больные на 2 этапе те при ВПЛТ питаются естественным способом, через рот, механически щадящей пищей, назогастральные зонды были убраны сразу после окончания ВПЛТ.

*Заключение:* Нами предложена простая и эффективная методика лечения рака пищевода, позволяющая радикально и без тяжелых лучевых повреждений со стороны органов грудной полости, спинного мозга, как в случае с радикальной ДГТ, пролечить больных, с учетом подведения максимально возможных доз. Использование ВПЛТ и соче-

танной ЛТ позволяет улучшить результаты лечения и качество жизни больных за счет снижения частоты и тяжести лучевых реакций и осложнений. Методика проста и эффективна, не требует дополнительных затрат. Переносится удовлетворительно, без особенностей.

## **ПРИМЕНЕНИЕ ЛОКАЛЬНОЙ РАДИОЧАСТОТНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ ПРИ ПОЗДНИХ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ**

Курпешева А.К., Пасов В.В., Курпешев О.К., Бойко И.Н., Шахова С.Г.

Медицинский радиологический научный центр РАМН, г.Обнинск

*Задачи исследования:* Установить эффективность локальной гипертермии при лечении поздних лучевых повреждений.

*Материалы и методы:* Для проведения локальной гипертермии в клинике МРНЦ РАМН используются электромагнитные поля сверхвысокочастотного (СВЧ) и ультравысокочастотного (УВЧ) диапазонов. Температуру нагрева на поверхности кожи, в полости нагреваемых органов поддерживали в слабом ( $39\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ) или умеренном ( $40\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ) режиме. Сеансы проводились только больным с 3-летним безрецидивным периодом, при расположении зоны нагрева в достаточном удалении от места бывшего первичного опухолевого очага и регионарных лимфоузлов. Локальная термотерапия с 1987 года проведена 116 больным с различными проявлениями поздних лучевых повреждений: лучевой фиброз кожи и подкожной клетчатки (80 больных), легких (11 больных), внутритазовый фиброз (6 больных), лимфедемы конечностей (19 больных). Курс термотерапии состоял из 6-12 сеансов, которые проводили 2 или 3 раза в неделю.

*Результаты:* Клинико-инструментальные исследования поврежденных облучением органов и тканей показали, что после термотерапии наступает полное или частичное купирование болевого синдрома, рассасывание сопутствующих воспалительных процессов, размягчение и снижение плотности фиброзов, а также уменьшение, вплоть до исчезновения пигментации кожи, улучшение вентиляционной функции легких и уменьшение объема отечности конечности у больных вторичной лимфедемой. Реографические данные периферического кровообращения в конечностях после проведенного лечения свидетельствовали о возрастании реографического индекса, снижении тонуса сосудов и систолидиастолического показателя, что в целом подтверждало улучшение кровообращения в них.

*Выводы:* Таким образом, термотерапия вследствие улучшения местного кровотока и,

по-видимому, повышения активности фибробластов, способствует рассасыванию сопутствующих воспалительных процессов, а также фиброзированных тканей у больных с поздними лучевыми повреждениями. Непосредственно локальное гипертермическое воздействие в слабом или умеренном температурном режиме не провоцирует развитие рецидивов и метастазов.

## **ВОЗМОЖНОСТИ ПАЛЛИАТИВНОЙ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ГЕНЕРАЛИЗАЦИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КОСТИ**

Метелев В.В.

ФГУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, г.Санкт-Петербург

*Задача исследования:* Изучение возможностей дистанционной лучевой терапии (ЛТ) в комбинации с гормонотерапией (ГТ) у больных раком предстательной железы (РПЖ) с множественными метастазами в кости.

*Материал и методы:* С 1992 по 2001 год в ФГУ РНЦРХТ проведена паллиативная дистанционная ЛТ у 107 больных морфологически верифицированным РПЖ с множественными метастазами в кости (T1-4N0-1M1v) в возрасте от 43 до 78 лет. Облучение осуществлялось в комбинации с гормонотерапией. Контрольная группа больных, у которых единственным методом лечения была ГТ, состояла из 76 пациентов. На первом этапе больным проводилось предложенное нами сегментарное облучение таза (облучение сегмента тела с захватом всех костей таза) в режиме традиционного фракционирования до суммарной очаговой дозы (СОД) 20 Гр. На втором этапе объем облучения сокращался до локорегионарного, с доведением СОД на простату и регионарные лимфоузлы до 44-46 Гр. Локальное облучение предстательной железы осуществлялось третьим этапом в разовой очаговой дозе (РОД) 3 Гр ежедневно до СОД изоэффективной «радикальной» терапевтической дозе 66-72 Гр. При наличии болевого синдрома или угрозе патологических переломов в зоне костных метастазов вне таза, их облучение проводилось параллельно с локорегионарным или локальным облучением укрупненными фракциями в РОД 3-6 Гр ежедневно до СОД изоэффективной 30-60 Гр в зависимости от локализации метастазов.

*Результаты:* Непосредственные и отдаленные результаты показали, что при генерализации РПЖ по костям, паллиативная дистанционная ЛТ с сегментарным облучением таза с последовательным сокращением объемов облучения до локорегионарного и ло-

кального облучения простаты не только улучшает качество жизни больных (непосредственный положительный эффект был достигнут у 93,5% больных, в том числе полная отмена анальгетических препаратов у 71% пациентов), но и увеличивает ее продолжительность. 60% больных РПЖ с костными метастазами (M1b) пережили 3-летний срок, а 27,5% – 5-летний, в то время как в контрольной группе ГТ в самостоятельном плане – 11,3% и 3,8% соответственно ( $p < 0,001$ ).

*Выводы:* Паллиативная дистанционная ЛТ с последовательным сокращением объемов облучения у больных с генерализацией РПЖ в кости не только улучшает качество жизни пациентов, но и увеличивает ее продолжительность.

## **ВАРИАНТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МЕТОДИКА, ДОЗЫ, ЛУЧЕВЫЕ РЕАКЦИИ**

Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Жогина Ж.А.

НИИ онкологии СО РАМН, г.Томск

*Задача исследования:* Определить частоту и характер лучевых реакций в условиях применения различных вариантов ИОЛТ у больных РМЖ.

*Материал и методы:* В НИИ онкологии СО РАМН больным РМЖ T1-2 N0-1M0 после органосохраняющей операции (ОСО) проводится - ИОЛТ электронным пучком энергией 6 МэВ однократной дозой 10 Гр (24,8 Гр по изоэффекту), на ложе удаленной опухоли и дополняется дистанционной гамма – терапией (ДГТ) в стандартном режиме фракционирования дозы, СОД в области мишени - ложа удаленной опухоли - составляет 60Гр. Расчет курсовой дозы ИОЛТ и ДГТ ведется по формулам с использованием математической модели в пределах толерантности нормальных тканей (100 усл. ед. ВДФ). В исследованиях зарубежных ученых дозы ИОЛТ варьируют в пределах 8-21Гр на ложе удаленной опухоли. В большинстве случаев ИОЛТ однократной дозой от 8 до 12 Гр применяют в сочетании с ДГТ. При этом расчеты дозы проводят по линейно-квадратичной модели (ЛКМ). Так доза ИОЛТ – 10 Гр биологически эквивалентна 17 Гр по коэффициенту 10 для ранних и 26 Гр соответственно по коэффициенту 3 для поздних осложнений нормальных тканей с послеоперационной гамма - терапией на оставшуюся часть молочной железы. Итальянские авторы использовали однократную дозу ИОЛТ – 21 Гр (60Гр по изоэффекту) на ложе удаленной опухоли в качестве курса лучевой терапии.

*Результаты:* В НИИ онкологии при смешанном облучении (ИОЛТ и ДГТ) у больных

РМЖ в конце лечения наблюдали преходящие острые лучевые реакции I-II степени выраженности оставшейся молочной железы и только в 7,0 % случаев имели место отек и гиперемия кожи молочной железы в течение 3 месяцев. В отдаленный период наблюдения лучевых повреждений не наблюдали. В Милане при использовании ИОЛТ в дозе 12Гр и ДГТ в разовой дозе 2,85 Гр за 13 фракций (СОД -37,05 Гр), что по ЛКМ составляло для ранних лучевых реакций - 47,6 Гр, для поздних -72,2 Гр, у больной после операции развился некроз в зоне операции, у другой - некроз в области рубца. После однократной дозы ИОЛТ - 21Гр частота развития фиброза в области рубца составляла - 20 %.

*Выводы:* Таким образом, при методике смешанного облучения ИОЛТ 10 Гр с ДГТ в стандартном режиме у больных РМЖ наблюдали преходящие лучевые реакции различной степени выраженности. В условиях применения после ОСО больших однократных доз ИОЛТ, как считают зарубежные исследователи, необходим более длительный период наблюдения за больными РМЖ на предмет отдаленных лучевых повреждений.

## **ПОЗДНИЕ ЛУЧЕВЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОСЛЕ БРАХИТЕРАПИИ И СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Пасов В.В., Сычева И.В., Курпешева А.К., Бойко И.Н.

Медицинский радиологический научный центр РАМН, г.Обнинск

*Задача исследования:* Оценить последствия проведения сочетанной лучевой (СЛТ) и брахитерапии рака предстательной железы.

*Материалы и методы:* С 2005 года в отделении хирургического и консервативного лечения лучевых повреждений наблюдались 25 больных с местными лучевыми повреждениями органов малого таза, которые развились после проведения брахитерапии (8 больных) и СЛТ (17 больных) рака предстательной железы. У 2-ух пациентов на момент последней госпитализации выявлен биохимический рецидив, в остальных случаях – ремиссия основного заболевания.

*Результаты:* В результате обследования у 7 пациентов (28.0%) выявлен лучевой геморрагический ректит; у 3 (12.0%) - эрозивно-геморрагический ректит, у 9 больных (36.0%) - язвенно-некротический ректит; у 9 (36.0%) - лучевой геморрагический цистит; стриктура уретры простатического отдела уретры сформировалась - у 6 (24.0%), микроциститис – у 1 (4.0%), пузырно-прямокишечный свищ – у 6 (24.0%), пенетрация язвы

прямой кишки в семенные пузырьки – у 1 (4.0%), эпидидимит – у 1 (4.0%), нарушение потенции в 100% случаев (гормонотерапия не проводилась). Всем пациентам проводилось комплексное консервативное лечение, которое включало противовоспалительные, гемостатические, вазоактивные, обезболивающие, противоотечные, иммуномодулирующие, антиоксидантные и фибролитические препараты. Четырем больным выполнена уретротомия (16.0%), 7 (28.0%) - сформирована колоностома, 1 (4.0%) - литотрипсия камня мочевого пузыря и 2 (8.0%) - цистостома. Анализ частоты развития местных лучевых повреждений показал, что после проведения брахитерапии осложнений меньше, чем после СЛТ и они менее выраженные. Так язвенно-некротический ректит наблюдался реже в группе после использования брахитерапии, чем при СЛТ - 2 и 7 пациентов, эрозивно-геморрагический ректит - 0 и 3 пациента, пузырно-прямокишечный свищ – 2 и 4 пациента.

*Выводы:* По данным нашего исследования развитие местных лучевых повреждений у больных раком предстательной железы после применения брахитерапии встречается несколько реже, чем при использовании СЛТ. Однако это положение требует дальнейшего изучения на статистически достоверном материале.

## **УДАЧНЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ВНУТРИТАЗОВОГО ЛУЧЕВОГО ФИБРОЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОПЕРАЦИИ БРИКЕРА**

Терехов О.В., Сафиуллин К.Н., Пасов В.В., Евдокимов Л.В., Бойко И.Н.

Медицинский радиологический научный центр РАМН, г.Обнинск

*Задача исследования:* Разработать оптимальные подходы в лечении поздних лучевых повреждений мочевыводящей системы.

*Материалы и методы:* Проведено лечение двух больных с поздними осложненными циститами в сочетании с внутритазовым лучевым фиброзом и сдавлением мочеточников и развитием гидроуретеронефроза. Основными жалобами, предъявляемыми больными были учащённое дневное и ночное мочеиспускание с выраженным болевым синдромом (никтурия доходила до 7-8 раз за ночь). Одна пациентка отмечала неинтенсивное периодическое выделение мочи из влагалища. Из обследования, кроме общеклинических методов, больным проводилась цистоскопия, внутривенная урография и радиоизотопное динамическое исследование функции почек. У одной пациентки с подозрением на пузырно-влагалищный свищ была проведена контрастная цистография, при которой диагноз был подтверждён. В ходе обследования также было установлено, что у



обеих пациенток было выраженное уменьшение объёма мочевого пузыря, который не превышал 100 ml. Данным пациенткам в качестве основного лечения использовалась операция Брикера, в основе которой лежит формирование резервуара из участка подвздошной кишки с последующим пересаживанием в него мочеточников и выведением одного конца резервуара на кожу в виде уростомы. Послеоперационный период протекал без осложнений и составил не более 10 дней.

*Результаты:* В итоге проведенного лечения у всех больных отмечена нормализация биохимических показателей крови, а данные внутривенной урографии и радиоизотопной сцинтиграфии почек приближаются к нормальным.

*Выводы:* Полученные результаты исследования позволяют констатировать, что применение данной методики для лечения осложнённых форм поздних лучевых циститов в сочетании с внутритазовым лучевым фиброзом, сопровождающихся нарушением эвакуаторной функции почек является эффективным. В связи с исчезновением дизурических явлений, больные отмечают значительное улучшение качества жизни.

## **РЕДУКЦИЯ ДОЗЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Хмелевский Е.В., Добровольская Н.Ю., Понкратова Ю.А.

Российский научный центр рентгенорадиологии, г. Москва

*Задачи исследования:* Оценить сравнительную эффективность традиционного и низкодозного постмастэктомического облучения грудной стенки по критериям локального контроля, общей и безрецидивной выживаемости, частоте постлучевых кардиальных осложнений.

*Материал и методы:* Проведено сравнение эффективности лечения 2 групп больных раком молочной железы I-IIIВ стадий, получавших лечение в РНЦРР в 1998-2004 гг: 1 группа – вариант нормодозной (50 Гр за 25 фракций на область грудной клетки) лучевой терапии (129 больных); 2 группа – вариант низкодозной (40 Гр за 20 фракций на область грудной клетки) лучевой терапии (82 больные). Во всех случаях лучевой терапии предшествовала мастэктомия типа Маддена. Облучение регионарных зон у всех пациенток проводилось в стандартных дозах 46-50 Гр одновременно с облучением грудной стенки. Частота и качество неoadъювантной и адъювантной лекарственной терапии в группах не отличались. Медиана наблюдения составила 111 и 95 месяцев в ка-

ждой группе соответственно.

*Результаты:* Частота местно-регионарного прогрессирования в группе нормодозной и низкодозной лучевой терапии составила  $6,2 \pm 2,1$  % и  $3,7 \pm 2,1$  % соответственно ( $p=0,4$ ). Местно-регионарный рецидив развился в среднем через 41 мес. при проведении низкодозной и 21 мес. - в группе нормодозной ЛТ ( $p=0,003$ ). Отдаленные метастазы выявлены у  $34,6 \pm 4,2$  % и  $19,5 \pm 4,4$  % больных в 1 и 2 группе ( $p<0,05$ ). 5-летняя актуаральная БРВ составила  $71,5 \pm 6,4$  % в группе низкодозной и  $53,5 \pm 5,4$  % в группе нормодозной ЛТ ( $p=0,07$ ). 5-летняя общая выживаемость -  $65,3 \pm 5,6$  % и  $72,2 \pm 6,3$  % соответственно ( $p=0,08$ ). Отдаленные кардиальные изменения на ЭКГ у больных с левосторонней локализацией опухолевого процесса отмечены в  $55 \pm 11,1$  % в группе низкодозной и в  $75 \pm 9,7$  % - в группе нормодозной лучевой терапии ( $p<0,05$ ).

*Выводы:* Полученные результаты позволяют говорить об отсутствии статистически значимых различий в общей и безрецидивной выживаемости в группах нормодозного и низкодозного облучения. Предложенная методика редуцированного постмастэктомического облучения грудной клетки, сочетающегося с современными схемами лекарственной терапии, позволяет уменьшить риск кардиотоксичности, не снижая уровня эффективности лечения, характерного для традиционной методики.

## **ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ**

### **АНЕУПЛОИДИЯ И ПОЛИПЛОИДИЯ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА И КРОВИ БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ**

Анкина М.А., Завитаева Т.А., Панферова Т.А., Шахтарина С.В., Даниленко А.А.

Медицинский радиологический научный центр РАМН, г.Обнинск

*Цель исследования:* Присутствие анеуплоидных клеток в крови считается аномальным явлением. В культурах от здоровых индивидуумов таких клеток находят не более 5,9%, при этом гипоанеуплоидных – 5,2%, а гиперанеуплоидных – 0,7%. Полиплоидные клетки с тетраплоидным и большим набором хромосом вообще являются атипичными для культуры крови здоровых индивидуумов и составляют не более 0,23-0,31% от всего числа делящихся клеток. Считается, что анеуплоидия и полиплоидия играют существенную роль в индукции канцерогенеза. Проведен анализ содержания анеуплоидных и полиплоидных клеток в культурах костного мозга и крови больных различными морфологическими типами неходжкинских лимфом (НХЛ) до и после начала лечения, в

различные сроки периодов ремиссии и при рецидивах.

*Материал и методы:* На G-окрашенных препаратах, полученных из 72-ч культуры ФГА-стимулированных лимфоцитов крови и 19-ч культуры костного мозга, помимо диплоидных и псевдодиплоидных ( аберрантных), регистрировали гипоанеу-, гиперанеу - и полиплоидные метафазы. Результаты до лечения получены для 48 , после лечения – 34 больных, из них для 20 – в различные сроки периодов ремиссии (3–84 мес.) и 12 – с 1-3 рецидивами и/ или прогрессией.

*Результаты:* До лечения гипоанеуплоидные и полиплоидные клетки обнаруживались в культурах крови 93,5% и 52,0%, в культурах костного мозга 94,5% и 95,5% больных соответственно. Содержание их варьировало у разных больных, составляя в среднем в культурах крови 21,5% и 7,1%, в культурах костного мозга 24,5% и 33,2% соответственно. Гиперанеуплоидные клетки встречались сравнительно редко, у 15,2% и 11,1% больных (для культур крови и костного мозга соответственно) и были исключены из анализа. После лечения гипоанеуплоидия была характерна для обеих культур всех больных; полиплоидия - для всех культур костного мозга. В культурах же крови полиплоидия выявлялась у большего, чем до лечения, числа больных: 64,7% больных. В ранние сроки ремиссии (2,5-8 мес.) содержание гипоанеуплоидных и полиплоидных клеток снижалось в большинстве культур крови. В культурах костного мозга оно соответствовало результатам до лечения и сохранялось стабильно высоким в более отдаленные сроки ремиссии. В культурах крови в сроки ремиссии 8,5-40 мес. наблюдалось увеличение числа гипоанеуплоидных и полиплоидных клеток, особенно значительное для полиплоидных клеток (17,2%). В сроки ремиссии 48-84 мес. количество гипоанеуплоидных и полиплоидных клеток в культурах крови соответствовало среднему уровню до лечения. При рецидивах и/или прогрессии содержание полиплоидных клеток было несколько более низким, чем при ремиссиях (в среднем в культурах крови 5,4% , в культурах костного мозга 14,5%), что, по-видимому, связано с более интенсивной терапией.

*Заключение:* Цитогенетический контроль лечения больных неходжкинскими лимфомами должен включать полное цитогенетическое исследование клеток крови и костного мозга с учетом анеуплоидных и особенно полиплоидных клеток.

**ЛЕГОЧНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СХЕМ ХИМИОТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В УМЕНЬШЕННЫХ СУММАРНЫХ ОЧАГОВЫХ ДОЗАХ (20–30 Гр)**

Даниленко А.А., Шахтарина С.В., Афанасова Н.В., Павлов В.В.

Медицинский радиологический научный центр РАМН, г.Обнинск

*Задача исследования:* Изучить клинико-рентгенологические данные об изменениях в легких у первичных больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), связанных с химио-лучевой терапией.

*Материал и методы:* В исследование включено 192 больных ЛХ, получивших с 1998 по 2008 гг. химиолучевое лечение, включавшее облучение средостения в уменьшенных суммарных очаговых дозах (20-30 Гр). В зависимости от схемы химиотерапии (ХТ) больные разделены на группы: I гр. (34 чел.)— 4-6 циклов ХТ по схеме СОРР; II гр. (125 чел.) – 4-6 циклов АВВД ± 2 цикла СОРР; III гр. (33 чел.) – 4-6 циклов ВЕА-СОРР-21 ± 2 цикла СВРР. Лучевая терапия проводилась на гамма-терапевтических аппаратах в традиционном режиме фракционирования дозы. Анализ рентгенологических данных органов грудной полости проведен до лечения, в процессе его и на различных этапах (1 — 5 лет) после завершения.

*Результаты:* Изменения в легких, связанные с воздействием цитостатиков, установлены у 49 из 192 чел. (25,5%): в I гр. - у 6 из 34 чел. (17,6%); II гр. – 36 из 125 чел. (28,8%); III гр. – 7 из 33 чел. (21,2%). На рентгенограммах отмечалось диффузное усиление легочного рисунка в обоих легких за счет уплотнения интерстициальной ткани, окружающей расширенные сосуды (41 чел.), появление мелкоочаговой инфильтрации (8 чел.). Клинические проявления имелись только во II гр.- у 4 из 125 (3,2%) больных. Ранние лучевые изменения в легких выявлены у 33 из 192 больных (17,2%): в I гр. - у 6 из 34 чел. (17,6%); II гр. – 21 из 125 чел. (16,8%); III гр. - 6 из 33 чел. (18,2%). Лучевой пульмонит проявлялся клинически у 5 из 192 (2,6%) чел. Поздние лучевые изменения установлены у 73 из 192 чел.(38%): в I гр. – у 10 из 34 чел. (29,4%); II гр. – 47 из 125 чел. (37,6%); III гр. – 16 из 33 чел. (48,5%). Фиброзные изменения у 68 из 73 чел. (93,1%) были I степени, у 5 чел. (6,9%) - II ст.

*Выводы:* Патологические изменения в легких, связанные с воздействием цитостатиков, отмечаются при применении любой из схем химиотерапии I-й линии и, как правило, не сопровождаются клиническими симптомами. Поздние лучевые изменения после химио-лучевого лечения с облучением средостения в СОД 20-30 Гр носят слабо выраженный характер.

**РОЛЬ АВТОМАТИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ РЕТИКУЛОЦИТОВ В ОЦЕНКЕ ГЕМОПОЭЗА У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ**

## ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Матвеева И.И., Чернявская Т.З., Мелкова К.Н.  
РОИЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г. Москва

*Задача исследования:* Оценить активность гемопоэза у онкогематологических больных по данным числа ретикулоцитов и ретикулоцитарных индексов на фоне высокодозной химиотерапии (ВХТ).

*Материалы и методы:* Исследование числа ретикулоцитов и ретикулоцитарных индексов проводилось на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex 2100 у 40 онкогематологических больных (множественная миелома-10, лимфома Ходжкина -14, неходжкинская лимфома-9, острый лейкоз-6, саркома Юинга - 1), получавших ВХТ по различным схемам с последующей аутотрансплантацией клеток-предшественников гемопоэза (ГСК). Исследование проводилось в динамике (1-30 сутки), оценивалось общее число ретикулоцитов в процентах (RTL%), абсолютное число (RTL абс.), ретикулоцитарные индексы: LFR-мелкие формы, MFR-средние, HFR- крупные и IFR - число незрелых Rtl, а также содержание гемоглобина (HGB) в ретикулоците (HE-RET).

*Результаты:* У всех больных на фоне ВХТ, начиная в основном с 4-х суток после ГКС, развилась цитопения с агранулоцитозом, продолжавшемся от 1 до 27 дней, в среднем 11 дней, медиана (М) 9,5 дней. Анемия была умеренной (HGB 80-94 г/л) или легкой (HGB > 95 г/л и < 120 г/л – у мужчин и < 115 г/л – у женщин). Число RTL у практически здоровых составляет: RTL%  $1,0 \pm 0,03\%$  и RTL абс.  $51,7 \pm 1,6 \times 10^9/\text{л}$ . С 4 по 10 день после КПП число Rtl практически было нулевое –  $0,08 \pm 0,02\%$ , М=0,08%. С 10 суток начинается постепенный подъем числа Rtl: на 12 сутки  $0,9 \pm 0,1\%$ , М=0,5%; на 20-25 сутки –  $1,1 \pm 0,1\%$ , М=1,1%; на 30 сутки –  $1,4 \pm 0,4\%$ , М=1,2%. В абсолютных цифрах среднее число Rtl с 4 по 10 день составило  $5,4 \pm 0,8 \times 10^9/\text{л}$  и только на 30-35 день оно приблизилось к нормальным показателям —  $43,2 \times 10^9/\text{л}$  ( $0,5 - 156,4 \times 10^9/\text{л}$ ), М= $29,1 \times 10^9/\text{л}$ . Восстановление числа RTL начиналось с появления незрелых форм (IFR-  $16,3 \pm 0,4\%$ ), тогда как в норме их число не превышает 8% ( $2,0 - 14,0\%$ ). Даже к 30 суткам полного восстановления ретикулоцитарных индексов не было, число LFR ( $75,9 \pm 1,6\%$ ) не достигло нормальных величин ( $91,8 \pm 0,3\%$ ). При восстановлении эритропоэза показатель HE-RET повышается раньше, чем HGB крови.

*Выводы:* Число ретикулоцитов крови и ретикулоцитарные индексы, определяемые на автоматическом анализаторе, хорошо отражают не только степень угнетения эритропоэза, но и степень угнетения гемопоэза в целом.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННОЙ МОЛЕКУЛЫ МІСА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

Кузьмина Е.Г.<sup>1</sup>, Коваленко Е.И.<sup>2</sup>, Клинова А.В.<sup>2</sup>, Абакушина Е.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медицинский радиологический научный центр РАМН, г.Обнинск;

<sup>2</sup>Институт биоорганической химии им.М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН, Москва

Своевременное выявление онкологического заболевания, основанное на молекулярной диагностике опухолевых маркеров, остается по-прежнему актуальным. Один из механизмов ускользания опухолей из-под иммунологического надзора и уничтожения - это сбрасывание трансформированными клетками опухолеассоциированных молекул МІСА ([major histocompatibility complex class I-related chains A](#)). Показано, что МІСА-позитивные опухолевые клетки при взаимодействии с рецептором НК- и Т-лимфоцитов NKG2D лизируются НК-клетками, а сброшенные и попадающие в периферическую кровь молекулы МІСА могут ингибировать функцию НК-клеток.

*Задача исследования:* Определение растворимой формы МІСА в сыворотке крови и спонтанной цитотоксичности мононуклеаров больных злокачественными лимфомами.

*Материалы и методы:* Молекулы МІСА определяли методом ИФА в сыворотке крови 103 человек (27 здоровых и 76 со злокачественными лимфомами). Т-клеточная анапластическая лимфома (Т-АЛ) – 9 случаев, беркиттоподобная лимфома (БЛ) и зрелоклеточная лимфома (ЗКЛ) по 6 случаев, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) -15, фолликулярная лимфома (ФЛ) -7, диффузная В-крупноклеточная лимфома (В-ДККЛ) - 22, лимфоплазмоцитома (ЛПЦ) -11. Цитотоксическую активность мононуклеаров крови определяли в тесте с  $H^3$ -уридином по отношению к клеткам-мишеням К-562 и МОЛТ-4.

*Результаты:* Группа практически здоровых людей подразделилась на 2 подгруппы, в одной из них (19 чел) циркулирующие МІСА-лиганды отсутствовали, а во второй (8 чел) их уровень колебался от 20 до 200МЕ. При злокачественных лимфомах концентрация МІСА-лиганд в сыворотке крови превышала в 3-7 раз уровень позитивного контроля и составляла от 700 до 300 МЕ для разных типов лимфом. Наибольшая концентрация растворимых МІСА-лиганд отмечена при Т-АЛ, далее в порядке снижения В-ХЛЛ, ЗКЛ, ФЛ, В-ДККЛ, ЛПЦ, ЛБ. Спонтанная цитотоксичность мононуклеаров крови больных этих групп была в 2-3 раза ниже значений контрольной группы (ЦИ=40,3±3,9).

*Выводы:* Обнаружено многократное повышение уровня растворимых форм молекул МІСА в сыворотке крови и снижение спонтанной цитотоксичности мононуклеаров крови пациентов со злокачественными лимфомами. Полученные данные расширяют представления об ускользании клеток злокачественных лимфом из-под контроля иммунной системы, а также обнаруживают новые механизмы опухолеобразования и злокачественного роста.

### **ТИМИДИНКИНАЗА-1 (ТК-1), $\beta$ 2-МИКРОГЛОБУЛИН ( $\beta$ 2-МГ) И ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗА (ЛДГ) У ПЕРВИЧНЫХ БОЛЬНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (ЛПЗ)**

Парилова Н.К., Сергеева Н.С., Тюрина Н.Г., Маршутина Н.В.  
ФГУ МНИОИ им.П.А.Герцена Росмедтехнологий, г.Москва

*Задача исследования:* Оценить диагностическую чувствительность ТК-1 (дополнительно к  $\beta$ 2-МГ и ЛДГ) у первичных больных ЛПЗ (неходжкинские лимфомы, лимфогранулематоз).

*Материалы и методы:* Уровни ТК-1 (Biovica, Sweden),  $\beta$ 2-МГ (Abbott, USA) оценили иммуноферментным методом, а уровень ЛДГ (общей фракции) – биохимическим методом в сыворотке крови 35 здоровых доноров и 36 больных ЛПЗ до начала лечения. Для ТК использовали дискриминационный уровень (ДУ) - 5,0 Ед/л, для  $\beta$ 2-МГ – 1310,0 мкг/л, а для ЛДГ - 225,0-450,0 Ед/л.

*Результаты:* Средние уровни ТК-1 у первичных больных ЛПЗ оказались в среднем в 7 раз выше, чем у доноров ( $28,0 \pm 5,3$  vs  $4,1 \pm 0,4$  Ед/л). Доля случаев превышения ДУ в группе больных составила - 75%, в группе доноров – 25,7%. Средние уровни  $\beta$ 2-МГ и ЛДГ у больных ЛПЗ составили  $2083,3 \pm 226,6$  мкг/л и  $518,6 \pm 38,9$  Ед/л, соответственно. При этом, данные показатели превышали верхнюю границу нормы в 72,2% случаев для  $\beta$ 2-МГ и в 50% случаев для ЛДГ. Суммарная диагностическая чувствительность ТК-1 и  $\beta$ 2-МГ для ЛПЗ составляла 83,3%, при сочетанном определении всех 3-х показателей она лишь незначительно возрастала - до 86,1%. При этом, как средние значения, так и диагностическая чувствительность ТК-1 и  $\beta$ 2-МГ у больных ЛПЗ возрастали от I к IV стадии заболевания: для ТК-1 - от  $4,3 \pm 1,6$  Ед/л (33,3%) до  $36,8 \pm 10,1$  Ед/л (88,9%) и для  $\beta$ 2-МГ от  $1245,3 \pm 187,6$  мкг/л (33,3%) до  $2652,4 \pm 344,1$  мкг/л (100%). Проведенный ранговый корреляционный анализ уровней ТК-1,  $\beta$ 2-МГ и ЛДГ в сыворотке крови больных ЛПЗ показал наличие умеренной корреляции между уровнями ТК-1 и  $\beta$ 2-МГ

(0,656), а также между ТК-1 и ЛДГ (0,654), и низкую – между  $\beta$ 2-МГ и ЛДГ (0,312).

*Выводы:* В целом, ТК-1 и  $\beta$ 2-МГ обладают достаточно высокой диагностической чувствительностью для ЛПЗ, которая повышается при их сочетанном определении. Наличие стадиязависимости показателей ТК-1 свидетельствует о целесообразности ее дальнейшего изучения как дополнительного фактора прогноза и мониторинга больных ЛПЗ.

## **СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭПОЭТИНА АЛЬФА И БЕТА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М.

ФГУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии  
Федерального медико-биологического агентства России, г.Санкт-Петербург

*Задача исследования:* Изучить эффективность препаратов ЭПО альфа и бета у больных лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) для коррекции анемии и сравнить результативность рекомбинантного эритропоэтина альфа и бета.

*Материалы и методы:* Пациенты ЛПЗ с анемией (n=30), находившиеся на лечении в гематологической клинике Российского НИИ гематологии и трансфузиологии с 2007 по 2010 год. В исследуемую группу включены 6 больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в С стадии по Binet I., 9 – индолентными формами неходжкинских лимфом (НХЛ) и 15 пациентов множественной миеломой (ММ). Возраст составлял от 24 до 81 года (64,1 $\pm$ 9,2 года). Исходный уровень гемоглобина не превышал 100г/л. В исследование не включались пациенты с анемией, обусловленной дефицитом железа или витамина В12, кровотечением, гемолизом, а также в период острого инфекционного заболевания (пневмония, сепсис). Лечение больных препаратами ЭПО проводили в стандартных дозах по 150МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю подкожно (недельная доза составляла 450МЕ/кг), при этом 21 пациент получал эпоэтин альфа и 9 – эпоэтин бета. Все пациенты ранее получали не менее 3 циклов противоопухолевого лечения. Оценка эффективности терапии препаратами ЭПО проводили по приросту уровня гемоглобина и уменьшению симптоматики анемии. Положительным ответом на терапию препаратами ЭПО считали увеличение уровня Hb на  $\geq$ 20г/л.

*Результаты:* Данные приведены в таблице.

Эффективность терапии препаратами рекомбинантного эритропоэтина у больных лим-



фопролиферативными заболеваниями

Показатель	Препарат рекомбинантного эритропоэтина	
	Эпоэтин альфа (n=21)	Эпоэтин бета (n=9)
Исходный уровень Hb (г/л)	86,8±18,5 (46-100)	77,8±19,4 (49-101)
Уровень Hb после терапии (г/л)	111,4±26,4 (67-147)	109,1±26,6 (51-136)
Положительный ответ (n)	61,9% (13 из 21)	66,7% (6 из 9)
Длительность лечения (нед.)	10,3±3,6 (4-16)	11,6±3,3 (6-16)

*Выводы:* Эффективность эпоэтина альфа и бета для коррекции анемии у пациентов с ЛПЗ статистически не различается ( $p>0,1$ ) и составляет, соответственно, 61,9% и 66,7%.

## **ДИНАМИКА ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 30 ЛЕТ ПО МАТЕРИАЛАМ РНЦРР**

Сотников В.М., Паньшин Г.А., Даценко П.В.

ФГУ РНЦРР Росмедтехнологий

*Задача исследования:* Оценить отдаленные результаты лечения злокачественных неходжкинских лимфом за последние 30 лет в сравнительном аспекте по десятилетиям.

*Материал и методы:* За 1980-2010г в клинике РНЦРР наблюдалось 1536 больных морфологически подтвержденными злокачественными неходжкинскими лимфомами. Больным проводилось химиолучевое лечение, химиотерапия, локальная лучевая терапия по программам принятым в те годы. Пациенты разделены на три группы. Первая группа (599 пациентов) получала лечение в 1980-1990г., вторая (400 пациентов) – в 1991-2000г., третья (547 пациентов)– в 2001- 2010г. Результаты лечения оценивались по критерию актуаральной болезньюспецифичной выживаемости (БСВ) в целом по группе и отдельно для агрессивных и индолентных лимфом, а также для локальных (I-II) и распространенных (III-IV) стадий заболевания.

*Результаты:* В целом по группам 5-летняя БСВ составила соответственно. Для локальных агрессивных лимфом 5-летняя БСВ составила 49,2±3,7%, 72,8±4,5%, 81,7±4,0% соответственно. Различия между I и II группами статистически достоверны ( $P<0,05$ ). Для распространенных стадий агрессивных лимфом 5-летняя БСВ составила

44,1±5,2%, 60,6±4,8%, 79,0±4,7% соответственно. Различия между I и III группами статистически достоверны ( $P < 0,05$ ). Для локальных индолентных лимфом 5-летняя БСВ составила 97,1±1,8%, 97,5±4,1%, 95,9±2,6% соответственно. Для распространенных стадий индолентных лимфом 5-летняя БСВ составила 84,9±2,5%, 78,3±4,3%, 92,7±3,0% соответственно ( $P > 0,05$ ). Десятилетняя БСВ в этой группе составила 43,8±3,7%, 51,6±6,4%, 68,1±8,2% ( $P > 0,05$ ).

*Заключение:* За последние 30 лет отмечается достоверное улучшение результатов лечения агрессивных неходжкинских лимфом, как локальных, так и распространенных стадий.

Выявляется тенденция к увеличению десятилетней выживаемости больных с распространенными стадиями индолентных лимфом.

## **ДИАГНОСТИКА МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНИ**

Цыган Н.А., Литвинова. Н.Л., Подопригора Н.Е., Цыган Н.В., Раева Г.Ю.

Клинический онкологический диспансер №1, г.Краснодар

*Задачи исследования:* Оценить эффективность диагностики миеломной болезни лабораторными методами. На основании проведенных исследований проанализировать рост заболеваемости множественной миеломой по Краснодарскому краю.

*Материалы и методы:* Проводилось цитологическое исследование стеральной пункции с подсчетом в миелограмме процента плазматических клеток, и выявление продукта синтеза опухолевых клеток, с типированием моноклонального (патологического) иммуноглобулина в сыворотке крови и моче пациентов для определения иммунохимического варианта болезни на автоматическом аппарате «Capillarys Sebia 2».

*Результаты:* С 2005 по 2009 годы 508 пациентам установлена плазмоклеточная пролиферация костного мозга, 602 проведено типирование выявленного М-градиента, и 494 из них установлен диагноз множественная миелома. При морфологическом исследовании отмечены сложные случаи дифференциальной диагностики с другими заболеваниями: 3 случая с миеломой-саркомой, 7 случаев с метастазированием костного мозга клетками рака, 2 случая с плазмоклеточной реакцией на рак, 2 случая с реактивным состоянием костного мозга у пациента. Определение и типирование парапротеина значительно облегчило постановку диагноза. Статистические данные оргметотдела клинического онкодиспансера №1 согласуются с лабораторными исследованиями, согласно которым за последние пять лет, наблюдается рост больных множественной миеломой в

Краснодарском крае. С 2005 по 2009г. прирост составил 22,2%. Все случаи миеломной болезни в Краснодарском крае с 2005 по 2009 годы установлены или подтверждены врачами ГУЗ КОД №1 ДЗКК. Диагностика основывалась на плазмоклеточной пролиферации костного мозга более 10% и моноклональной иммуноглобулинопатии сывороточных и мочевых иммуноглобулинов с использованием метода иммунофиксации.

*Выводы:* Исследование стеральной пункции остается необходимым и важным исследованием при диагностике миеломной болезни. Однако бывают случаи, когда морфологически поставить диагноз невозможно и тогда особенно важно проведение иммуноэлектрофореза. Наблюдаемый рост заболеваемости миеломой в Краснодарском крае за последние 5 лет является абсолютным.

### **ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАРКЕРОВ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ BNP И NT-proBNP У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ**

Юрова Е.В.<sup>1</sup>, Ройтман А.П.<sup>2</sup>, Семочкин С.В.<sup>3</sup>, Федосеева Е.С.<sup>2</sup>, Кисляк О.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>РГМУ; <sup>2</sup>РМАПО; <sup>3</sup>ФНКЦ ДГОИ, г.Москва

*Задача исследования:* Оценить прогностическую значимость маркеров BNP и NT-proBNP у пациентов с множественной миеломой (ММ) и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

*Материал и методы:* В анализ включено 45 пациентов (мужчины – 15, женщины – 30) с рецидивами или рефрактерной ММ для которых выполнялись следующие условия: (1) общий статус по шкале ECOG  $\leq 2$ ; (2) наличие анемии с Hb  $< 80$  г/л; (3) диагностирована ХСН различного генеза, ФК II-III; (4) базовая терапия по поводу ХСН (ингибитор АПФ  $\pm$  диуретик) проводилась не менее чем в течение последних 2-х недель и (5) предполагалась химиотерапия по поводу ММ. В исследование не включали больных с НК III, постоянной формой мерцательной аритмии, пороками сердца и/или тяжелой артериальной патологией. Уровень NT-proBNP и BNP-фрагмента в сыворотке крови был определен всем пациентам в момент включения в исследование с помощью иммуноферментного анализа. Математическое определение пороговых значений концентраций маркеров проводилось с помощью построения ROC-кривых и метода Каплан-Майера.

*Результаты:* Медиана возраста больных на момент включения в исследование составила 66 (разброс 42-83) лет. Три (7%) пациента имели IIA стадию по Salmon-Durie, 22

(49%) – IIIA и 20 (44%) – IIIB. 17 (38%) – не имели клинических признаков недостаточности кровообращения (НК 0), у 16 (35%) – диагностирована НК 1, 9 (20%) – НК 2 и 3 (7%) – НК 3. В качестве “salvage” терапии 28 (62%) больных получили режимы полихимиотерапии основанные на бортезомибе, 15 (33%) – схемы с алкилирующими агентами и 2 (5%) – высокие дозы дексаметазона. Объективный ответ документирован у 26 (58%) больных, в том числе полный или очень хороший частичный ответ у 7 (16%). При медиане наблюдения 11 мес. были живы 33 (73%) пациента. Анализ уровней NT-proBNP выявил статистически достоверную корреляцию со степенью НК и прогнозом ( $p < 0,05$ ). Пороговое в отношении неблагоприятного исхода заболевания значение концентрации NT-proBNP (при чувствительности 82% и специфичности 62%) составило 0,93 нг/мл. Для BNP-фрагмента достоверных различий в условиях ограниченной выборки не получено.

*Вывод:* Уровень NT-proBNP в сыворотке крови более 0,93 нг/мл идентифицирован в качестве фактора неблагоприятного прогноза для пациентов с ММ и сопутствующей ХСН.

## **ОПУХОЛИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ**

### **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЮМИНАЛЬНОМ ТИПЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ В МЕНОПАУЗЕ**

Асеев А.И., Артеменко М.В., Бондаренко И.Н., Завизион В.Ф.

Днепропетровская государственная медицинская академия, Украина

*Актуальность:* Установлено, что результаты применения химио- и гормональной терапии по современным схемам у больных метастатическим раком молочной железы люминального типа (МРМЖ) в менопаузе существенно не различаются. При этом эндокринная терапия является наиболее оптимальным методом в первой линии лечения у больных в менопаузе. Исключением являются случаи с клинически агрессивной болезнью или с сомнительной эндокринной чувствительностью опухоли. Несмотря на эффективность гормонотерапии, существует группа больных, у которых этот метод лечения не имеет должной эффективности, что приводит к прогрессии заболевания. Таким образом, вопрос выбора метода системной терапии в первой линии при люминальном типе МРМЖ у больных в менопаузе является актуальным.

*Задачи исследования:* Выделить факторы, предсказывающие ответ на эндокринную терапию МРМЖ люминального типа у больных в менопаузе. Построить систему прогнозирования эффективности системной терапии у больных с указанной патологией.

*Материал и методы:* Работа базируется на клинических данных 115 пациенток в менопаузе с люминальным типом МРМЖ. 77 больных получали гормонотерапию (39 – получали летрозол 2,5 мг ежедневно per os, 41 – атаместан 500 мг и торемифен 60 мг). 38 пациенткам была назначена химиотерапия паклитакселом 80 мг/м<sup>2</sup> в монорежиме еженедельно. Оценивались такие показатели, как время до прогрессии, общая выживаемость, частота развития прогрессий на протяжении 3-х лет. Оценка ответа опухоли проводилась по данным компьютерной томографии согласно критериев RECIST 1.0. Минимальное время наблюдения составило 36 месяцев. С целью построения прогностической системы были использованы стандартные методы статистического анализа, включавшие регрессию Кокса и нейронные сети.

*Результаты:* Были выделены 17 факторов (статус ER и PgR, статус Her2/Neu, суммарный размер маркерных очагов, количество пораженных лимфатических узлов, количество и локализацию метастазов, период до прогрессии первичной опухоли, наличие адъювантной химио-, гормональной, лучевой терапии и радикального хирургического лечения, возраст больной на момент выявления и прогрессии опухоли, ECOG -статус, длительность менопаузы), которые позволяют обоснованно разделить больных на группы с разной степенью эффективности гормонотерапии. Сформирована прогностическая система эффективности системного лечения.

*Выводы:* Предложенная методика позволяет определить наиболее эффективный метод системной терапии индивидуально для каждой пациентки с точностью до 95%.

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТРУКТУРЫ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ ПРИ СЕМЕЙНОЙ И СПОРАДИЧЕСКОЙ ФОРМЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖИТЕЛЕЙ АЛТАЙСКОГО КРАЯ РФ**

Боярских У.А.<sup>1</sup>, Вайнер А.С.<sup>1</sup>, Срмоленко Н.А.<sup>1</sup>, Лазарев А.Ф.<sup>2</sup>, Петрова В.Д.<sup>2</sup>,  
Зарубина Н.А.<sup>2</sup>, Селезнев И.А.<sup>2</sup>, Синкина Т.В.<sup>2</sup>, Теренова С.А.<sup>2</sup>, Филипенко М.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ИХБФМ СО РАН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г.Новосибирск;

<sup>2</sup>Алтайский филиал ГУ РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Барнаул

*Цель исследования:* Определение структуры генетической предрасположенности при

семейной и спорадической форме рака молочной железы (PMЖ).

*Материалы и методы:* В настоящей работе анализировали группы пациентов с семейной формой PMЖ (432), спорадической формой PMЖ (768) и контрольная группа женщин без онкологических заболеваний в анамнезе (672). У пациентов с семейной формой PMЖ мы исследовали спектр мутаций генов BRCA1 и BRCA2. Анализировали мутации, наиболее часто встречающиеся в Европейской популяции (для BRCA1: 5382insC, 300T/G, 3819del5, 3875del4, 185delAG, 4153del A, 2800delAA; для BRCA2: -6174delT, 9318del4, 1528del4). Для группы пациентов со спорадической формой PMЖ анализировались частоты встречаемости полиморфных замен в генах различных функциональных систем, патогенетически связанных с развитием PMЖ. Также частоты аллельных вариантов генов, значимо ассоциированных с PMЖ по результатам полногеномного скрининга ассоциаций (GWA). В итоге нами 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.

*Результаты:* В группе пациентов семейной формы PMЖ нами обнаружены мутации гена BRCA1: 5382insC (35), 300T/G (3), 3819del5 (2), 185delAG (1), 4153delA (5). Не обнаружено ни одно мутации гена BRCA2. Для спорадической формы PMЖ, обнаружена значимая ассоциация с риском развития PMЖ для полиморфизмов генов ERCC2 (rs1799793), OR=1,3, C.I.=[1,06-1,59], p=0,01; GPX1 (rs1050450), OR=0,79, C.I.=[0,64-0,97], p=0,028; PGR (rs1042838), OR=1,41, C.I.=[1,05-1,91], p=0,02 и FGFR2 (rs2981582), OR=2,12, C.I.=[1,50 - 2,99], p = 0,00002. Для FGFR2 (rs2981582) увеличение вероятности развития PMЖ обусловленное носительством аллеля риска T было более значимым для эстроген-позитивного типа PMЖ («ER+» (145 образцов), OR = 1,65, p = 0,002 против «ER-» (147 образцов), OR = 1,45, p = 0,026).

## **СРАВНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ СТЕРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ И HER2 NEU ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДО И ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ**

Бровко В.Н., Чухрай О.Ю., Шалаева Г.В.

Клинический онкологический диспансер ДЗ Краснодарского края

*Цель исследования:* Изучить влияние неоадьювантного лечения на рецепторный статус опухоли молочной железы, и сопоставить с аналогичным исследованием, выполненным на материале трепанобиопсий опухоли до лечения.

*Материалы и методы:* 95 пациенток с раком молочной железы, проходивших лечение в КОД№1 в 2009 году, которым были выполнены трепанобиопсии опухоли молочной железы для уточнения диагноза и определения рецепторного статуса. Данная группа пациенток была отобрана без разделения по возрасту и стадии заболевания. После проведенного неоадьювантного лечения у 72 пациенток опухоль не подверглась полной резорбции и была доступна для ИГХ-исследования, эти пациентки и были включены в данное исследование. Из 72 пациенток ДГТ было выполнено у 25, ПХТ – у 44, ПХТ +ДГТ – у 3. Было выполнено иммуногистохимическое исследование у всех трех групп пациенток на до и после операционном этапах, на материале одной и той же опухоли. Статистическая обработка выполнялась двухфакторным дисперсионным анализом.

*Результаты:* Во всех трех группах получены следующие результаты: уровень экспрессии эстрогеновых, прогестероновых рецепторов, а также рецепторов к эпидермальному фактору роста HER-2 neu в группе до неоадьювантной терапии и после неё достоверно не отличался ( $p>0,05$ ). Также не получено различий в группах, разделённых по типу лечения.

*Вывод:* В результате проведенного исследования было получено достоверное совпадение результатов ИГХ – тестов по определению рецепторного статуса до и после комбинированного лечения, что позволяет рекомендовать данное исследование как достоверное на материале опухолей, подвергнутых химио- или лучевой терапии.

## **БЕЗДРЕНАЖНАЯ РАДИКАЛЬНАЯ МОДИФИЦИРОВАННАЯ МАСТЭКТОМИЯ**

Ермощенко М.В., Пак Д.Д.

ФГУ Московский научно-исследовательский онкологический институт  
им.П.А.Герцена Росмедтехнологий, г.Москва

*Цель работы:* Эффективная хирургическая профилактика послеоперационных осложнений после радикальной мастэктомии (РМЭ), не требующая специального оборудования, доступная для широкого хирургического применения.

*Материалы и методы:* Изучены ближайшие результаты оперативного лечения 118 больных РМЖ. Контрольную группу составили 78 пациенток, которым была выполнена РМЭ по Madden по стандартной методике. Основную группу составили 40 больных

РМЖ, 37,5% (15). У 3 больных была выявлена 0 ст. РМЖ, 10 – I, 9 – IIА, 11 – IIВ, 2 – IIIА, 4 – IIIС, 1 – IV. Неoadьювантная полихимиотерапия была проведена 10% (4), предоперационная лучевая терапия – 2,5% (1) больных. Пациентки с нормальной массой тела составили 22,5% (9), с избыточной массой – 35% (14), I степенью ожирения – 32,5% (13), II степенью ожирения – 10% (4). Всем пациенткам основной группы была выполнена РМЭ по Madden с модификацией последнего этапа – пластикой подмышечно-подключично-подлопаточной области композитным мышечным трансплантатом (заявка на патент № 2009149072 (30.12.09)) без установки вакуумного дренажа.

*Результаты:* В контрольной группе средний объем ЛР составил 1746 мл при среднем количестве эвакуаций лимфы (КЭЛ) – 19, ранние раневые осложнения выявлены у 17 (21,8%) больных, постмастэктомический отек (ПМОК) I-II степени – у 48%, болевой синдром – у 32,7%. В основной группе у 87,5% (35) пациенток ЛР не было. У 1 больной (2,8%) общий объем ЛР составил 240 мл, КЭЛ – 6. У 2 пациенток общий объем ЛР составил 40 мл при однократной пункции, у 3-х – 60 мл при 3-х-кратной пункции по 20 мл. Таким образом, средний объем ЛР составил 26 мл, что на 98,5% меньше, чем в контрольной группе, КЭЛ – 0,7. Воспалительные изменения в области раны отмечены у 1 пациентки, болевой синдром присутствовал у 30% (12), был купирован через 6 дней применением НПВС, ранний преходящий ПМОК зафиксирован у 17,5% (7) больных.

*Выводы:* Методика пластики подмышечно-подключично-подлопаточной области композитным мышечным трансплантатом при РМЭ позволила исключить послеоперационную ЛР у 87,5% больных РМЖ, уменьшить ее на 98,5% у 5 больных, выполнить всем пациенткам бездренажную РМЭ. Модификация последнего этапа РМЭ может быть рекомендована к широкому использованию в хирургических стационарах онкологического профиля.

## **МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ШАПЕРОН HSP70 И СКОРОСТЬ КЛЕТОЧНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ В ОНКОГЕНЕЗЕ И РИСКЕ РАЗВИТИЯ МЕТАСТАЗОВ ПРИ ИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Ковригин М.В., Авдалян А.М., Бобров И.П., Климачев В.В., Лазарев А.Ф.  
Алтайский филиал РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Барнаул

*Цель исследования:* Определить активность молекулярного шаперона Hsp70 с сопоставлением со скоростью клеточной пролиферации в различных пулах клеток РМЖ.

*Материалы и методы:* В исследование включили 20 случаев инвазивного РМЖ T1-



2М0 (10 случаев с метастазами в регионарных лимфоузлах и 10 без). Иммуногистохимическим способом оценивали уровень экспрессии и наличие ядерной транслокации белка. Методом double staining проводили окрашивание с AgNOR-протеинами для анализа скорости клеточной пролиферации в клетках с различной экспрессией и степенью транслокации.

*Результаты:* Уровень цитоплазматической экспрессии Hsp70 в клетках рака был сопоставим с базальным, однако в 85% РМЖ отмечали ядерную транслокацию белка, которая в неизменной ткани отсутствовала. Отмечали, что экспрессия и транслокация антиапоптотического белка была выше в случаях РМЖ с наличием метастазов в регионарных лимфоузлах (в 9 из 10 случаев). В метастазах экспрессия белка была выше, причем в 90% имела место транслокация. Кроме того, выявили, что гиперэкспрессия рибосомальных белков коррелировала с уровнем экспрессии и транслокацией Hsp70 ( $16.5 \pm 3.4$  в случаях с экспрессией "+" и  $27.3 \pm 3.4$  при "+++").

*Выводы:* Результаты показали, что уровень антиапоптотической активности значимо выше в клетках РМЖ относительно неизменных протоков. Метастатический потенциал клеток РМЖ выше в случаях с наличием транслокации Hsp70 и гиперэкспрессией рибосомальных белков, что может являться одним из новых критериев при выборе характера лечения и тактики диспансерного наблюдения больных РМЖ.

## **СУБПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПЕРВИЧНО ОПЕРАБЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Короткова О.В., Заботина Т.Н., Очеева Н.Ю., Скотаренко Л.В., Кадагидзе З.Г.  
РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Москва

*Задачи исследования:* Изучить субпопуляционную структуру лимфоцитов первично операбельных больных раком молочной железы.

*Материалы и методы:* В исследование было включено 15 больных с I стадией (T1N0) заболевания, 25 больных со II стадией (T1N1, T2N0-N1) и 11 больных с III стадией (T2-4, N0-N2). Всем больным была выполнена радикальная операция: (мастэктомия с сохранением грудных мышц – 68,5 % случаев или органосохраняющая операция. – 31,5 %). Средний возраст пациенток составил 57 лет. Иммунофенотипирование лимфоцитов проводили методом многопараметрового цитометрического анализа до и через 2 недели после хирургического лечения с использованием коммерческих наборов моноклональных антител, конъюгированных FITC, PE, PE-Cy5, PC5 (BD Biosciences, Век-

man Coulter). В качестве контрольных образцов использовали периферическую кровь 15 практически здоровых женщин в возрасте от 25 до 58 лет. Цитометрический анализ проводили на проточном цитометре FACSCalibur (BD Biosciences).

*Результаты исследования:* Показано, что у 88% пациенток имеются нарушения в линейной структуре Т лимфоцитов по сравнению со здоровыми донорами. У 36% больных было исходно снижено содержание CD3+ лимфоцитов (группа 1), у 32% - исходно нормальное число CD3+ лимфоцитов (группа 2), у 32% - исходно повышенное (группа 3). Количество CD3-CD19+ В лимфоцитов соответствовало норме у всех больных. У больных со сниженным содержанием CD3+ лимфоцитов было исходно повышено количество НК клеток с фенотипом CD3-CD16+CD56+ ( $30,5 \pm 1,9$ ), в то время как у пациентов с нормальным и высоким числом CD3+ лимфоцитов было значительно увеличено количество НКТ клеток с фенотипом CD3+CD16+CD56+ -  $16,2 \pm 2,0$  и  $19,5 \pm 2,0$  соответственно. У больных 1 и 2 групп было значительно повышено число CD8+ лимфоцитов, и как следствие этого снижен иммунорегуляторный индекс, который составил 0,8 и 0,68 соответственно. Проведенное хирургическое лечение не оказало влияния на динамику распределения основных популяций лимфоцитов.

*Выводы:* Изменения субпопуляционной структуры Т-лимфоцитов диктуют необходимость иммунокоррекции клеточного звена иммунитета для проведения адъювантной химио- и лучевой терапии в полном объеме.

## **АССОЦИАЦИЯ a2 АЛЛЕЛЯ МИКРОСАТЕЛЛИТНОГО МАРКЕРА TNFa С НЕКОТОРЫМИ ГИСТОЛОГИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ РМЖ**

Маливанова Т.Ф., Анурова О.А., Юрченко В.А., Мазуренко Н.Н.

РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Москва

*Задача исследования:* Ранее нами была обнаружена ассоциация некоторых аллелей полиморфного микросателлитного маркера TNFa и точечной замены в промоторной области гена фактора некроза опухолей -308(G>A)TNF с рецептор-отрицательным статусом опухоли и дольковым гистологическим типом РМЖ. Задачей этого исследования было определение характерных особенностей опухолей в группах больных РМЖ, являющихся носителями гомо- и гетерозигот наиболее распространенного аллеля микросателлитного маркера TNFa2.

*Методы исследования:* Исследовали геномную ДНК 260 женщин с первичным РМЖ без отдаленных метастазов, проходивших лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в

2003-2004 годах. Определение полиморфизма микросателлитного маркера TNFa и -308(G>A) в промоторной области гена *TNF* проводили двухэтапным гнездным и сайт-специфическим ПЦР, соответственно.

*Результаты:* Аллель микросателлитного маркера TNFa2 был обнаружен в качестве гомозиготы у 5,8% больных РМЖ, гетерозиготы у 26,5%; 67,7% больных являлись носителями других аллелей TNFa. Гистологический анализ архивного материала показал, что все опухоли гомозиготные по TNFa2 характеризуются I-II степенью злокачественности, ядерным плеоморфизмом II степени и отсутствием очагов некроза. В группах больных гетерозиготных по TNFa2 и не несущих этого аллеля достоверно больше опухолей (42%-63%,  $p<0,02$ ) имели III степень злокачественности, ядерный плеоморфизм III степени и очаги некроза более 10% опухолевой ткани. В отношении размера опухоли, выраженности инвазии, количества митозов и метастазов в ЛУ достоверных отличий обнаружить не удалось. В то же время, для носителей аллеля TNFa2 существенным оказался полиморфизм промоторной области гена -308(G>A)*TNF*. Пятилетняя выживаемость этих больных при наличии альтернативного аллеля -308(A)*TNF* была выше ( $91,0\pm 5,0\%$ ) по сравнению с -308(GG)*TNF* генотипом ( $74,1\pm 6,5\%$ ,  $p<0,05$ ).

*Выводы:* Впервые показана ассоциация аллеля микросателлитного маркера TNFa2 с гистологическими характеристиками РМЖ. Полученные результаты указывают на возможную генетическую детерминированность биологических свойств опухолей МЖ, обусловленную полиморфизмом области гена *TNF*, и требуют дальнейшего изучения.

## **ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВОЗРАСТА У ПАЦИЕНТОК С БАЗАЛЬНЫМ ТИПОМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Морозов А.Н., Шайдоров М.В., Фролов А.С.

КБ №5, г.Тольятти

*Актуальность:* На сегодняшний день имеется мало данных о влиянии на прогноз заболевания различных подтипов РМЖ у молодых женщин (до 35 лет).

*Цели и задачи:* Оценить прогностическое значение возраста у пациенток с трижды негативным раком молочной железы.

*Материалы и методы:* Проведен анализ лечения 37 пациенток с диагнозом РМЖ в стадии T1-4N1-2M0, с негативом по Her-2/neu, ЭР, ПгР. 13 пациенток (35,1%) были в возрасте до 35 лет. Исследовались показатели эффективности проведения ХТ у больных данной группы и сравнивались с результатами группы контроля, которую состави-

ли 24 больных с трижды негативным раком в возрасте старше 35 лет. Все больные 2-й стадии получили лечение РМЭ±ДЛТ+ПХТ по схеме FАС, остальные больные получили лечение в объеме ПХТ (4 FАС или 4АС-4Т)+РМЭ±ДЛТ и далее адъювантная ПХТ по результатам лечебного патоморфоза.

*Полученные результаты:* Базальный (трижды негативный) подтип рака ассоциирован с плохим прогнозом и слабым ответом на системную терапию. Распределение больных по стадиям показано в таблице №1.

Таблица №1 Распределение пациентов по стадиям заболевания

<i>стадияРМЖ</i>	<i>II A</i>	<i>II B</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>
До 35 лет	1(7,7%)	4(30,7%)	5(38,4%)	3(23,1%)
После 35 лет	4(15,3%)	15(57,6%)	3(11,6%)	4(15,4%)

Как видно из таблицы, группы распределились по стадиям в процентном соотношении с четким преобладанием у молодых заболевания в более поздней стадии. 8 больных с базальным подтипом рака (61,5%) и 5 из группы контроля (21 %) получали неoadъювантную терапию. При этом значительно чаще по сравнению с контролем отмечалось отсутствие патоморфоза (50% vs 40% в контроле), патоморфоза 4 степени не было ни в одной группе. Процент случаев прогрессии до 1 года с начала лечения отмечался в исследуемой группе в 46,1% случаев (у 6-х пациенток), в контроле 29,2%(у 7 пациенток).

*Выводы:* Базальный подтип РМЖ (трижды негативный рак) у молодых пациенток до 35 лет показывает значительно худший ответ на проведенное лечение по сравнению с пациентками старше 35 лет и характеризуется более ранним и агрессивным метастазированием. Таким образом, возраст до 35 лет является неблагоприятным фактором прогноза при трижды негативном раке молочной железы.

## **СОДЕРЖАНИЕ АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА УРОКИНАЗНОГО ТИПА В ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Овчинникова Л.К., Кузнецова О.М., Мамедов У.Р., Карабекова З.К.,

Грицкевич М.И., Тулеуова А.А., Воротников И.К., Березов Т.Т.

РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН;

Российский университет дружбы народов, г.Москва

*Цель работы:* Сравнительное изучение содержания uPA в цитозольной фракции опухоли больных раком молочной железы (РМЖ) T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> стадий и непораженной опухолевым процессом ткани этого органа.

*Материал и методы:* В исследование включены 248 больных РМЖ T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> стадий, из них 76 (31%) с T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> стадией и 172 (69%) с T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> стадией. Средний возраст больных с T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> и T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> стадиями РМЖ не различался и составил соответственно 58,1±1,2 и 57,8±0,8 лет. Клинико-рентгенологический диагноз РМЖ у всех женщин установлен впервые и подтвержден данными гистологического исследования удаленной хирургическим методом первичной опухоли. Иммуноферментное определение содержания uPA в цитозоле РМЖ и непораженной ткани молочной железы проводили с использованием наборов реактивов, разработанных в лаборатории проф. Т. Benraad'a (Ниймеген, Нидерланды). Измерения проводили на автоматическом универсальном ридере ELx800 фирмы «Bio-Tek Instruments. Inc.» (США). В соответствии с инструкциями производителя, обработку результатов измерений проводили по формуле  $Y = a + bX + cX^2$ , где  $X$  - концентрация анализируемого белка (нг/мл), а  $Y$  - оптическая плотность при 492 нм. При окончательных расчетах учитывали десятикратное разведение цитозолей и выражали концентрации анализируемых белков в нг/мг цитозольного белка. Определение концентрации общего белка в пробах цитозоля проводили по методу Лоури. Содержание uPA определяли в цитозолях первичной опухоли у 248 больных РМЖ и в 55 образцах непораженной ткани молочной железы.

*Результаты:* Выявлено, что уровни uPA в опухоли больных РМЖ T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> были достоверно выше (1,6±0,1 нг/мг белка), чем в непораженной опухолевым процессом ткани этого органа (0,8±0,1 нг/мг белка). Обнаружено повышение содержания uPA в опухоли больных РМЖ при T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> стадии по сравнению с T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> стадией (1,8±0,1 и 1,2±0,2 нг/мл соответственно, p=0,03). Содержание uPA было достоверно выше при дольковом инфильтративном РМЖ (2,4±0,4 нг/мг), чем при протоковом (1,5±0,2 нг/мг белка; p=0,01), независимо от стадии заболевания. С увеличением степени злокачественности опухоли отмечено повышение уровней uPA у больных РМЖ T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> стадий. Самые высокие уровни uPA отмечены у больных с низкодифференцированным РМЖ (2,4±0,3 нг/мг белка) не зависимо от стадии заболевания. Не обнаружено достоверной связи показателей uPA с гормоночувствительностью опухоли к эстрогенам и прогестерону. Анализ частоты выявления значений uPA больше медианы (≥1 нг/мг белка) в первичной опухоли показал недостоверное его более редкое выявление у больных в T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> стадии в группе без рецидива (25%), по сравнению с больными, у которых выявлен рецидив в первые 3 года наблюдения (50%; p=0,15). Вместе с тем, достоверно чаще (p=0,03) выявляли уровни uPA ≥1 нг/мг белка в опухоли больных РМЖ при T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> стадии с рецидивом опухоли (64,1%), чем без рецидива (39,5%) в первые 3 года наблюдения. Однофакторный и многофакторный анализ содержания uPA в цитозольной

фракции опухоли у больных РМЖ T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> стадии не выявили их значимой роли в прогнозе болезни, однако у пациенток при T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> стадии с ранним рецидивом, содержание uPA в опухоли было почти в 3 раза выше, чем без такового. Математический анализ полученных данных выявил пороговый уровень uPA ( $\geq 1$  нг/мг белка) в образцах ткани РМЖ, при котором наиболее часто выявляли рецидив болезни.

*Выводы:* Уровни uPA  $\geq 1$  нг/мг белка в опухоли могут служить фактором прогноза безрецидивной выживаемости у больных РМЖ T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> стадий.

## **СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ УЩЕРБ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ СМЕРТНОСТЬЮ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Одинцова И.Н., Писарева Л.Ф., Гольдин В.Д.

НИИ онкологии СО РАМН, г.Томск

*Задача исследования:* Определить социально-экономический ущерб, обусловленной смертностью от рака молочной железы женского населения Томской области.

*Методы исследования:* Оценка косвенного социально-экономического ущерба проведена согласно В.В.Двойрина и Е.М.Аксель (1984 г.). Используются официальные данные Госкомстата о повозрастной численности населения области, абсолютных числах умерших от рака молочной железы (РМЖ) и от всех причин, об объемах и динамике производства валового регионального продукта, о численности экономически активного населения за период 1999–2006 гг.

*Результаты:* Устранение РМЖ, как причины смерти женского населения Томской области, увеличило бы среднюю продолжительность жизни новорожденной девочки на 0,52 года для родившихся в 2000 г. (по РФ – 0,35) и на 0,73 года – для родившихся в 2006г. У женщин Томской области количество потерянных жизней в трудоспособном возрасте от смертности от всех причин составляло 14 927,3 человеко-лет в 2000г. и 17 221,3 – 2006г. При устранении смерти от РМЖ этот показатель снизился бы на 590,6 и 496,3 человеко-лет соответственно. Среднее количество лет жизни, не дожитых умершими в трудоспособном возрасте, составляло 12,58 года в 2000г. и 11,64 года – в 2006г. Важным для характеристики социально-экономических потерь является показатель сокращения человеко-лет жизни населения в связи со смертностью от злокачественных новообразований (утраченный жизненный потенциал). По причине смерти от РМЖ женщины Томской области не дожили в 2000г. 5 432, в 2006г. – 5 837 человеко-

лет. Утраченный жизненный потенциал в трудоспособном возрасте составил соответственно 680 и 577 человеко-лет. Экономические потери, связанные с преждевременной смертью, определяются размером национального дохода, который могли бы произвести умершие лица до достижения ими пенсионного возраста, т.е. за предстоящий трудовой период. Условные экономические потери общества за счет смертей от РМЖ по области составили в 2000 г. 9 852034, в 2006 г. – 44 451 510 рублей (чистые потери).

*Выводы:* Таким образом, рак молочной железы, занимая одно из ведущих мест в структуре онкологической смертности женского населения, существенным образом влияет на среднюю продолжительность жизни, и являются причинами определенного экономического ущерба.

## **РАДИКАЛЬНЫЕ ПОДКОЖНЫЕ МАСТЭКТОМИИ С ПЕРВИЧНОЙ РЕКОНСТРУКЦИЕЙ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Пак Д.Д., Рассказова Е.А.

МНИОИ им.П.А.Герцена, г.Москва

*Задача исследования:* Улучшение отдаленных результатов лечения и качества жизни, больных раком молочной железы (РМЖ) после радикальных подкожных мастэктомий с одномоментной реконструкцией.

*Материалы и методы:* Радикальная подкожная мастэктомия подразумевает сохранение кожи молочной железы, сосково-ареолярного комплекса, субмаммарной складки и удаление всей ткани железы, при этом толщина нерезецированной клетчатки соответствует толщине подкожно-жирового слоя (0,5-1,0см), оставляемого при стандартной радикальной мастэктомии, а также удаление подмышечных, подключичных и подлопаточных лимфатических узлов и клетчатки. Для одномоментной реконструкции используют фрагмент широчайшей мышцы спины, большую грудную мышцу, кожно-жировой лоскут на питающей ножке прямой мышцы живота, а также их комбинацию с эндопротезом.

*Результаты:* В отделении общей онкологии МНИОИ им.П.А.Герцена в период с 1997 по 2009г 508 больным РМЖ выполнены радикальные подкожные мастэктомии с первичной реконструкцией. Распределение больных по стадии опухолевого процесса следующее: 0 (TisN0M0) – 15 (2,7%), I – 106 (21,3%), IIА – 193 (38,9%), IIВ – 93 (17,9%), IIIА – 71 (14,9%), IIIВ – 3 (0,7%), IIIС – 17 (2,2%) IV – 5 (0,9%), у 5 (0,5%) пациенток операция выполнена после рецидива РМЖ. IV стадия рака молочной железы была ус-

тановлена из-за метастазов в костях и в 1 случае – метастаз в печень. Реконструкция молочной железы с использованием фрагмента широчайшей мышцы спины выполнена - у 71, комбинированная пластика (широчайшая мышца спины + эндопротез) - у 424, TRAM-лоскут - у 9, большая грудная мышца - у 4 больных. Рецидивы рака выявлены у 20 (3,9%) больных. Наименьший процент рецидива диагностирован при I ст. 2,3%, а наибольший при IIIA ст. 6,4%. Метастазы в отдаленных органах выявлены у 43 (8,5%) больных. Общая 3-летняя выживаемость независимо от стадии РМЖ составила  $93,1 \pm 0,2\%$ , безрецидивная выживаемость  $84,9 \pm 0,1\%$  больных. Результаты выживаемости при радикальной подкожной мастэктомии не отличаются от результатов, полученных при выполнении стандартной радикальной мастэктомии.

*Вывод:* Подкожная радикальная мастэктомия с одномоментной реконструкцией молочной железы при раке сочетает в себе принципы онкологического радикализма, а также позволяет снизить частоту рецидивов и улучшить качество жизни больных.

## **СВЕРХРАДИКАЛЬНЫЕ ОПЕРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Петровский Д.А., Васильев А.А., Ахапкин Н.В.

ГУЗ Ярославская областная клиническая онкологическая больница

*Задача исследования:* Изучение отдаленных результатов сверхрадикальных операций при раке молочной железы.

*Материалы и методы:* Учитывая возможности реконструктивно-пластической хирургии, нами предложена и внедрена методика радикального хирургического лечения местнораспространенного рака молочной железы, которая подразумевает как можно более широкое удаление пораженных опухолью тканей, отступая не менее 5-7сантиметров от видимых изменений в молочной железе и окружающих ее тканях. Кроме этого, в блок удаляемых тканей включаются обе грудные мышцы, а при необходимости - другие мышечные и костные структуры, с последующим закрытием дефекта методами реконструктивно-пластической хирургии. Всем пациенткам по показанием проводилась неоадьювантная или адьювантная полихимиотерапия, гормонотерпия, лучевая терапия. При появлении местного метастаза или рецидива заболевания (даже неоднократного), выбиралась активная хирургическая тактика, все рецидивы или местные метастазы иссекались, дефект закрывался или местными тканями или перемещенными лоскутами. По показаниям у пациентов с продолжением процесса применялась



системная терапия. После окончания лечения за всеми пациентами было установлено динамическое наблюдение.

*Результаты:* За период с 1998 по 2007 год в исследуемую группу включены 52 пациентки. Распределение пациенток по стадиям опухолевого процесса: рак одной молочной железы - T4N1-3M0 – 23 пациентки; T4N1-3M1 - 16 пациенток, билатеральный рак молочных желез – T4N1-3M0 - 9 пациенток; T4N1-3M1 - 4 пациентки. У всех пациенток выполнение операций по стандартным хирургическим методикам было невозможно ввиду большой местной распространенности опухоли, выходящей за границы молочной железы. Трехлетняя выживаемость прослежена у 50 пациенток – 44,3 процента общая и 34,8 процента безрецидивная. Пятилетняя выживаемость прослежена у 29 пациенток – 36,1 процента общая и 21,5 процента безрецидивная.

*Выводы:* Лечение пациенток с местнораспространенным раком молочной железы, даже с применением новых хирургических методик, сложная задача. Применение агрессивной хирургической и системной тактики лечения данного контингента больных в конкретной группе больных позволило получить хорошие отдаленные результаты, но полученные результаты нуждаются в дополнении результатами, полученными в других лечебных учреждениях, для окончательной оценки необходимости столь агрессивной тактики и выработки методических рекомендаций по хирургическому лечению пациенток с местнораспространенным раком молочной железы.

## **ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н.

НИИ онкологии СО РАМН, г.Томск

*Задача исследования:* Рассчитать показатели скорректированной выживаемости больных злокачественными новообразованиями молочной железы в Томской области с 1992 по 2006г.

*Материалы и методы:* Расчет выживаемости проводился актуариальным методом с использованием общих по возрасту таблиц смертности населения области на период установления диагноза злокачественного заболевания.

*Результаты:* Рак молочной железы в Томской области среди прочих локализаций злокачественных новообразований у женского населения занимает лидирующие позиции. За период с 1992 по 2006г. в области было зарегистрировано 23 044 женщины с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования, из них в

17,3 % случаев (3 998) был выявлен рак молочной железы (РМЖ). Стандартизованный показатель заболеваемости в 2006г. составил  $56,2 \pm 3,2^0/_{0000}$ . За исследуемый период показатель увеличился 1,7 раза. Созданная в НИИ онкологии база больных РМЖ позволила оценить скорректированную выживаемость для пациентов, взятых на учет с 1992г. За 15 лет однолетний показатель выживаемости увеличился незначительно: с 87,9 (1992г.) до 88,9% (2006г.), при среднегодовом темпе прироста 0,08%. Вероятно, это связано с тем, что в конце прошлого века был снижен объем работ по раннему выявлению новообразований, и практически не проводились целевые профилактические осмотры населения. Так за периоды 1992–1996 и 1997–2001гг. наблюдалось снижение выживаемости со среднегодовым темпом 0,43 и 0,44%. В 2002–2006гг. отмечается тенденция к росту данного показателя (среднегодовой прирост 0,83%). Наблюдается статистически значимый рост показателя 5-летней выживаемости – с 53,6% до 61,8% (на 8,2%) ( $z= 3,6$ ;  $p<0,01$ ). Среднегодовой прирост за период с 1992г. по 2001г. составил 1,2%, причем за 1992–1996гг. показатель 5-летней выживаемости снижался (среднегодовая убыль 1,1%), а за 1997–2001 прирост составил 3,0%, что, очевидно, связано с совершенствованием используемых методов лечения РМЖ. Период времени, за который погибает половина больных РМЖ, в среднем за период с 1992 по 1998г. (медиана выживаемости) составил 5,1 года, при этом минимальным он был в 1995 году – 4,4 года, максимальным в 1993, 1994, 1997 годах – 5,6 года.

*Выводы:* Таким образом, создание уточненной базы данных по РМЖ позволяет получить адекватную информацию по оценке эффективности работы онкологической службы. Необходимо дальнейшее изучение этого показателя с учетом стадии, территориальности, методов лечения с целью определения результативности специализированной помощи.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Рассказова Е.А., Пак Д.Д.

ФГУ МНИОИ им.П.А.Герцена, г.Москва

*Задача исследования:* Изучить особенности рецидивов при выполнении органосохраняющих операций у больных раком молочной железы (РМЖ).

*Материал и методы:* В 4 хирургическом отделении МНИОИ им.П.А.Герцена с 2000 по 2005г выполнено 392 радикальных резекций с\без пластики молочной железы. Общее

число больных 389, у 3 пациенток синхронный рак молочных желез, во всех 3 случаях была выполнена двухсторонняя радикальная резекция. Восстановление молочной железы выполняли в случае выраженной асимметрии молочных желез. У 224 пациенток для восстановления использовали аутооткани (большая грудная мышца, фрагмент широчайшей мышцы спины) или комбинированную пластику (широчайшая мышца спины с силиконовым эндопротезом). Распределение пациенток по стадиям: 0 ст – 4 (1%), I стадии – 160 (40,8%), IIА – 138 (35,2%), IIБ – 42 (10,7%), IIIА – 45 (11,5%), IIIВ -1 (0,3%), IIIС - 2 (0,5%). Лучевая терапия проведена в 270 (68,9%) случаях, в 122 (31,1%) не проводилась. При этом лучевая терапия не проводилась при 0 стадии у 4(100%) пациенток, при I стадии – у 93 (58,1%), при IIА – у 24 (17,4%), при IIБ стадии – у 1 (2,3%) пациентки

*Результаты:* Мы проанализировали возникновение рецидивов в оставшейся части молочной железы у 389 больных. Рецидивы диагностированы в 16 (4,1%) случаях. Сроки возникновения составили от 1,5 до 9 лет. В 1 случае в неудаленной части молочной железы в области сосково-ареолярного комплекса выявлен рак Педжета, и в 1 случае в дальнейшем возникла карциносаркома. Одновременное появление рецидива и отдаленных метастазов диагностировано в 5 случаях. За 5 летний срок наблюдения диагностировано 8 (2,1%) рецидивов. Гистологическое исследование первичной опухоли с последующим возникновением рецидива рака выявило следующую закономерность: ИПР II ст.зл в 7 случаях, ИПР III ст.зл. – 5, комбинированный рак – 2, ИДР – 1, Педжет – 1, без гистологического определения (IV ст.лечебного патоморфоза) – 1 случай. В 3 случаях неблагоприятными морфологическими признаками диагностировано раковые эмболы в сосудах вблизи опухолевого узла, рост инвазивного рака, с-г in situ. В последующем лечение рецидивов было следующим: удаление оставшейся части молочной железы у 11 пациенток из них у 4 дополненные интраоперационной ФДТ, в 4 случаях подкожное удаление молочной железы с первичной реконструкцией, что связано с возможностью данного вмешательства и настойчивой просьбой пациенток, в 1 случае оперативное пособие не выполнялось из-за множественных отдаленных метастазов, проведены курсы ПХТ. В 3 случаях рецидивы возникли у женщин молодого возраста (до 40 лет), в 13 после 40 лет. При этом женщин до 40 лет – 32, после 40 лет – 357 больных. Т.е. у женщин молодого возраста риск возникновения рецидива высок и составил 9,4 %, у женщин более старшего возраста – 3,6%, разница статистически достоверна.

*Выводы:* Женщинам моложе 40 лет необходимо выполнять больший объем оперативного пособия в обязательном сочетании с лучевой терапией. Выполнение органосохраняющих операций оправдано при соблюдении критериев отбора больных, несомненно

уровень рецидива связан со стадией, наибольший % рецидива выявлен при III A стадии – 11,1%. 3. За 5 летний срок наблюдения после органосохраняющего лечения рецидивы диагностированы у 8 (2,1%) больных.

## **ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИХ КОРРЕЛЯЦИЯ С ДАННЫМИ ДИНАМИЧЕСКОЙ МАММОСЦИНТИГРАФИИ**

Редькин А.Н.<sup>2</sup>, Вартамян К.Ф.<sup>1</sup>, Попов С.С.<sup>2</sup>, Баннов С.М.<sup>1</sup>, Уколова Е.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра радиологии ГОУ ДПО РМАПО, г.Москва;

<sup>2</sup>Кафедра онкологии с лучевой терапией ВГМА им.Н.Н.Бурденко, г.Воронеж

Большое значение приобретает в настоящее время поиск малоинвазивных, дооперационных методик диагностики агрессивности первичной опухоли, прогнозирование поражения регионарного лимфатического коллектора при раке молочной железы (РМЖ). В клинической практике активно применяются радионуклидные методы с использованием туморотропных радиофармпрепаратов (РФП), позволяющих улучшить раннюю диагностику первичной опухоли. В последнее время показатели маммосцинтиграфии также используются для оценки отдельных биологических характеристик опухолевого процесса.

*Задача исследования:* Изучить корреляционные взаимоотношения между стандартными прогностическими факторами РМЖ и показателями накопления/выведения <sup>99m</sup>Tc-МИБИ при маммосцинтиграфии (МСГ) первичной опухоли у больных с операбельным РМЖ.

*Материалы и методы:* В исследование включено 83 пациентки (средний возраст 58,2 года) с первично операбельными формами рака молочной железы (T<sub>1-2</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>, T<sub>3</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>). Все пациентки, на дооперационном этапе, подверглись стандартному обследованию и динамической МСГ с <sup>99m</sup>Tc-МИБИ с оценкой накопления РФП через 30 и 180 мин. Биологические характеристики опухоли (pT, pN, ER, PgR, Her2/neu) оценивались на этапе гистологического исследования операционного материала.

*Результаты:* Обнаружено наличие корреляционной взаимосвязи между размерами первичного опухолевого очага и накоплением <sup>99m</sup>Tc-МИБИ через 30 мин (r=0,65). Отмечена корреляционная взаимосвязь между показателями пролиферативной активности, количеством пораженных лимфоузлов с данными накопления <sup>99m</sup>Tc-МИБИ через 30 мин (r=0,79 и r=0,82 соответственно). Выявлена слабая/обратная корреляция между показателями гормонального статуса опухоли, Her2/neu статуса и показателями накопления

<sup>99</sup>Tc-МИБИ через 30 и 180 мин.

*Выводы:* Полученные результаты свидетельствуют о наличии корреляционных связей между показателями МСГ с <sup>99</sup>Tc-МИБИ и размерами первич очага, пролиферативной активности опухоли, поражением регионарных лимфоузлов. Следовательно, корреляционный анализ данных МСГ позволяет получить дополнительную информацию об агрессивности опухолевого процесса на дооперационном этапе.

## **МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ ГОРМОНАЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КЛЕТОК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ**

Стефанова Л.Б., Андреева О.Е., Красильников М.А.

НИИ канцерогенеза РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Москва

*Цель работы:* Исследование механизма адаптации клеток рака молочной железы к гипоксии и изучение внутриклеточных сигнальных путей, регулирующих уровень гормональной зависимости рака молочной железы в условиях гипоксии.

*Материал и методы:* Эксперименты проводились *in vitro* на линии эстроген-зависимых клеток рака молочной человека MCF-7. Транскрипционную активность рецептора эстрогенов (ER) определяли методом репортерного анализа с использованием плазмиды ERE-TK-LUC, содержащей ген-репортер люциферазы под контролем эстроген-чувствительного элемента.

*Результаты:* Кратковременная гипоксия приводит к снижению транскрипционной активности ER в клетках MCF-7. Длительное культивирование клеток в условиях гипоксии сопровождается восстановлением транскрипционной активности рецептора, причем в итоге активность рецептора оказывается даже выше исходной. Аналогичная тенденция была обнаружена при изучении чувствительности клеток MCF-7 к рост-стимулирующему действию эстрогенов в условиях гипоксии – некоторое снижение гормонального ответа клеток при кратковременной гипоксии и восстановление гормональной чувствительности в условиях хронической гипоксии. Для дальнейшего изучения механизма восстановления гормональной чувствительности клеток был проведен анализ транскрипционной активности NF-κB – одного из ключевых антиапоптотических белков, одновременно являющегося негативным регулятором ER. Мы показали, что хроническая гипоксия приводит к снижению активности NF-κB в клетках MCF-7, и в экспериментах по специфическому подавлению NF-κB с помощью короткой интер-

ферирующей РНК продемонстрировали, что подавление NF-kB сопровождается активацией ER.

*Выводы:* В целом полученные результаты свидетельствуют о возможности восстановления гормональной чувствительности опухолей молочной железы в условиях хронической гипоксии и демонстрируют, что специфическое подавление NF-kB может явиться одним из путей увеличения гормональной зависимости опухолевых клеток.

## **РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ**

Терешкина И.В., Катунина А.М., Ермилова В.Д.,  
Назаренко А.В., Герштейн Е.С., Березов Т.Т.

РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН;

Московский государственный медико-стоматологический университет

*Цель работы:* Сравнительный анализ содержания матриксных металлопротеиназ (ММП) 2, 7 и 9 в опухолях и гистологически неизменной ткани больных раком молочной железы (РМЖ), а также в сыворотке крови этих больных до и после операции и их взаимосвязь с основными клинико-морфологическими особенностями заболевания.

*Материал и методы:* В исследование включили 45 больных РМЖ I-III стадий в возрасте от 26 до 73 лет, медиана – 54 года. Контрольную группу составили 8 практически здоровых женщин. По гистологическому строению 36 опухолей представляли собой протоковый инфильтративный РМЖ, 5 – дольковый инфильтративный РМЖ, другие типы РМЖ представлены единичными наблюдениями. Умеренная степень дифференцировки РМЖ выявлена у большинства пациенток (33), низкодифференцированная - у 7, высокодифференцированная – у 5. Во всех опухолях иммуногистохимическими методами исследована экспрессия рецепторов: эстрогенов (РЭ), прогестерона (РП) и HER2/neu. Содержание ММП-2, 7, 9 определяли в экстрактах опухолей и участках гистологически неизменной ткани молочной железы, а также в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до начала лечения и через 5-15 дней после операции. Определение ММП проводили с помощью стандартных наборов для прямого иммуноферментного анализа: «Human/Mouse/Rat MMP-2 (total)», «Human MMP-7 (total)», «Human MMP-9 (total)» (все – Quantikine<sup>®</sup>, «R&D Systems», США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом универсальном ридере для микропланшет EL<sub>x</sub>800 («Bio-Tek Instruments, Inc.», США). Концентрацию

исследованных показателей в тканях выражали в нанogramмах (нг) на 1 мг общего белка, определенного по методу Лоури.

*Результаты:* Во всех исследованных образцах опухолей и гистологически неизменной ткани молочной железы обнаружены измеримые количества ММП-2 и ММП-7, а ММП-9 выявлена в 30 из 40 (75%) опухолей и в 63% образцов неизменной молочной железы. Показано, что содержание ММП-2 и ММП-7 повышено в опухолях по сравнению с окружающей гистологически неизменной тканью у 91 и 76% больных РМЖ соответственно. Уровень ММП-9 в сыворотке крови больных РМЖ был достоверно ниже, чем в контроле, а после операции повышается у 85% пациенток. Ни для одного из исследованных показателей не выявлено достоверных корреляционных взаимосвязей тканевых и сывороточных концентраций, что может свидетельствовать о неопухолевом происхождении ММП, циркулирующих в периферической крови больных РМЖ. В пользу этого предположения свидетельствует и тот факт, что после удаления первичной опухоли уровни ММП-2 и ММП-7 снизились только у половины больных, и это изменение не было статистически значимым и составляло всего 0,2-51% для ММП-2 и 2,5-39% для ММП-7. Уровень ММП-9, сниженный до операции, напротив, повысился на 0,8-75% ( $p < 0,0001$ ) у 85% больных после операции, но оставался ниже контрольного. Не обнаружено однозначной взаимосвязи исследованных показателей с клинико-морфологическими факторами прогноза РМЖ.

*Выводы:* У большинства больных РМЖ отмечено значительное увеличение продукции ММП-2 и ММП-7 в опухоли по сравнению с окружающей гистологически неизменной тканью молочной железы. Уровень этих ММП в сыворотке крови больных не отличался от показателей контрольной группы и достоверно не менялся после удаления опухоли. В опухолях значительной части больных РМЖ отмечена тенденция к повышению ММП-9.

Концентрация ММП-9 в сыворотке крови больных достоверно снижена по сравнению с нормой, а после операции происходила нормализация уровня ММП-9. Полагаем, что все три изученных ММП можно рассматривать в качестве возможных биомаркеров РМЖ и мишеней для молекулярно-направленной терапии, но они не являются перспективными серологическими маркерами данного заболевания.

## **ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ**

Филоненко Е.В., Пак Д.Д., Барсамян Г.С., Ефремов Г.Д.

Московский научно-исследовательский онкологический институт им.П.А.Герцена

*Цель работы:* Определение диагностической ценности интраоперационной флюоресцентной диагностики (иоФД) метастатического поражения лимфатических узлов (ЛУ) у больных раком молочной железы.

*Материалы и методы:* ИоФД метастазов рака молочной железы в регионарные ЛУ проведена 51 пациентке. Для иоФД использовали препарат Аласенс (ФГУ «ГНЦ НИОПИК» Россия), синтезированный на основе 5-аминолевулиновой кислоты, являющейся предшественником эндогенного флуорохрома протопорфирина IX (ППИХ) в опухолевых клетках. Аласенс давали больным внутрь в виде раствора в дозе 30 мг/кг массы тела за 2,5-3,5 часа до проведения иоФД. У каждой пациентки было исследовано от 5 до 11 лимфатических узлов, в среднем  $8 \pm 1,9$ . Всего был исследован 384 лимфатический узел. Лимфатические узлы осматривались в белом свете, далее в режиме флюоресценции с визуальным определением флюоресценции и последующим измерением спектров флюоресценции с флюоресцирующих и нефлюоресцирующих участков. По результатам проведения каждого спектрального исследования в автоматическом режиме формировался протокол, в котором каждой точке ткани, где проводились измерения, соответствовала величина диагностического параметра.

*Результаты:* При сопоставлении данных ФД с результатами морфологического исследования чувствительность метода составила 77.4%, специфичность 81%.

*Выводы:* Результаты применения иоФД для оценки метастатического поражения ЛУ свидетельствуют об эффективности данной методики и перспективности ее применения во время операции, как простого инструмента для диагностики метастазов рака молочной железы в региональные ЛУ.

## **РЕЦЕПТОРНЫЙ СТАТУС СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ЭКСПРЕССИЯ HER2NEU И ЛИМФОГЕННОЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Шалаева Г.В, Чухрай О.Ю., Бровко В.Н., Ясаков В.Г., Ган О.Г.

Клинический онкологический диспансер ДЗ Краснодарского края

*Задача исследования:* Изучение зависимости лимфогенного метастазирования рака молочной железы от рецепторного статуса опухоли и уровня экспрессии белка Her-2/neu.



*Материалы и методы:* Был проанализирован 651 случай операционного материала инвазивного протокового рака молочной железы женщин, проходивших лечение в КОД№1 с 2006 по 2009 год. Во всех случаях исследовали экспрессию рецепторов стероидных гормонов (эстрогены, прогестероны), и HER-2/neu.

*Результаты:* Во всех случаях изучено соотношение рецепторного и Her2 – статуса с наличием метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. Было выявлено, что в группе больных с лимфогенным метастазированием рака молочной железы наиболее часто встречался фенотип ER-/ PR- (50 %). Рецепторный фенотип с ER+/ PR+ находили у больных с лимфогенным метастазированием опухоли в один лимфоузел в 22% наблюдений, при наличии метастазов в двух лимфоузлах в 14,1% случаев. В 33,5% рецепторный фенотип с ER+/ PR+ наблюдали у больных с отсутствием лимфогенного метастазирования. Выявление рецепторных фенотипов ER+/ PR- и ER-/ PR+ возрастало с увеличением количества пораженных метастазами лимфоузлов. Наибольшее количество больных с положительным Her2- статусом - 40 (50%) выявлено при наличии метастаза в 1 лимфатический узел, несколько меньшее – 27(33,75%) при отсутствии метастазов в лимфатические узлы. При наличии метастазов опухоли в 2 или 3 лимфоузла количество больных с положительным Her2- статусом снижалось, соответственно, 12 (15%) и 1 (1,25%).

*Выводы:* При инфильтративном раке молочной железы регионарные лимфатические узлы поражаются метастазами чаще при отрицательной экспрессии, как к эстрогенам, так и прогестерону в сравнении с больными с позитивной экспрессией одного или ко-экспрессией обоих рецепторов стероидных гормонов. Результаты исследования позволяют также предположить, что эпидермальный фактор роста - Her-2/neu наиболее активен на начальных этапах инвазивного роста рака молочной железы и в ранний период его лимфогенного метастазирования.

## **ОПЫТ ОЦЕНКИ УРОВНЯ ОНКОМАРКЁРА СА 15.3 В ХОДЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Шаюсупов Н.Р., Мирюсупова Г.Ф.

Ташкентский городской онкологический диспансер, Республика Узбекистан

Рак молочной железы (РМЖ) в течение последних 10 лет, занимает первое место среди злокачественных заболеваний женщин в Узбекистане. Несмотря на совершенствование методов диагностики данной патологии, более 50% первичных больных ежегодно об-

ращаются к онкологу в III и IV стадии болезни.

*Задача исследования:* Оценка эффективности НХТ у больных местнораспространённым раком молочной железы (МР РМЖ) с помощью онкомаркёра СА 15.3.

*Материалы и методы:* У 62 больных МР РМЖ- T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0 стадией болезни, на этапе НХТ для оценки клинического эффекта от проводимой терапии, проводилось исследование крови на онкомаркёр СА 15.3; до взятия core-биопсии из опухоли молочной железы, после 2 курсов НХТ и после 4 курсов НХТ. Больные в НХТ получали режим FAC в стандартной дозировке.

*Результаты исследования:* У всех 62 больных МР РМЖ до взятия биопсии имело место повышение онкомаркёра СА15.3 до  $32,3 \pm 3,4$  ЕД/мл. У 29 больных после 2 курсов химиотерапии (ПХТ) по данным сонографии отмечался клинический регресс опухоли на 50% параллельно с достижением уровня онкомаркёра СА15.3 до крайне границы нормы  $27,6 \pm 1,4$  ЕД/мл, у остальных 33 больных зарегистрирован регресс опухоли менее 50%, наряду с повышенным уровнем онкомаркёра СА15.3, но в динамике меньше исходного. У 3 больных после 4 курсов НХТ отмечен уровень СА15.3 выше нормы с отсутствием регресса опухоли более 50%, больные были переведены на другой режим ПХТ. У 59 больных, после 4 курсов НХТ, удалось достигнуть оперативного этапа лечения, наряду с нормализацией уровня онкомаркёра СА15.3. При изучении лечебного патоморфоза в опухоли по данным операционного материала, по классификации Г.А. Лавниковой (1976), в 5 случаях достигнута IV степень, в 19- III степень, в 30- II степень и в 5 случаях- I степень.

*Выводы:* У больных МР РМЖ на этапе НХТ, динамический контроль уровня онкомаркёра СА 15.3 вместе с сонографией и физикальным обследованием, позволяет качественно ценить регресс в опухоли и раньше изменить тактику лечения, при отсутствии должного ответа на проводимую терапию.

## **БИОПСИЯ АКСИЛЛЯРНОГО СТОРОЖЕВОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА ПРИ РАННЕМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Янушкевич С.В., Стороженко Г.К., Грюнберг А.А., Янушкевич В.Ю.

Латвийский онкологический центр Рижской Восточной клинической университетской больницы

*Введение:* Выявление раннего рака молочной железы (РМЖ), с минимальной вероятностью метастазирования в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) ставит под сомнение

проведение АДЛУ в стандартном объёме. В связи с этим биопсия сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) приобрела особое значение в получении объективных данных для оценки аксиллярного лимфоколлектора. Нами с 2000 г. БСЛУ выполнена более 350 больным РМЖ. Цель данного исследования – показать значение БСЛУ в сравнении с АДЛУ, при анализе послеоперационных осложнений и отдаленных результатов, а также определить критерии диагностического теста при БСЛУ.

*Материал и методы:* 176 пациенток с РМЖ в ранней стадии были разделены на две группы: основную – 89 больных с БСЛУ, и контрольную – 87 больных со стандартной АДЛУ после ОСО. Для проведения БСЛУ использовали метод двойного (радиоизотопный и визуальный) контрастирования. При этом у 86 (96,6%) больным узлы накапливали изотоп, а у 85 (95,5%) – краситель. После БСЛУ проведен анализ в подгруппах: больные с негативными сторожевыми ЛУ (N0sn) и АДЛУ (n=33); с метастазами в ЛУ (N1sn) и АДЛУ (n=11) и с (N0sn) без дополнительной АДЛУ (n=45). В контрольной группе исследования также проводились в зависимости от состояния ЛУ – N0 (n=61) или N1 (n=26).

*Результаты:* Оценив данные 44 (49,4%) больных, которым выполнена АДЛУ в комбинации с БСЛУ, выяснены критерии диагностического теста: чувствительность – 91,7%, специфичность – 100%, ложно-отрицательный результат – 8,3% и аккуратность метода – 96,9% ( $p < 0,001$ ). Сравнивая больных с N1 и N0, отмечена взаимосвязь прогностических факторов с регионарным метастазированием ( $p < 0,05$ ). Послеоперационные осложнения отмечены в группах с АДЛУ у 31,8% (n=44) и 31,0% (n=87) больных, а только с БСЛУ (n=45) у 4,8% случаев ( $p < 0,001$ ). Местные рецидивы выявлены на 3-ем году после лечения у 18,2% и 15,4% больных с N1sn и N1, а без метастазов в ЛУ (N0sn и N0) – 4,4% и 4,9% больных соответственно. Безрецидивный период и общая 5-летняя выживаемость в основной группе была 81,8% и 84,8% у больных с N1sn (n=11) против 80,8% и 84,6% у больных контрольной группы (n=26). Показатели выживаемости больных с N0sn и АДЛУ (n=33) были 90,3% и 97,0% против контрольной группы (n=61) – 91,7% и 95,0% соответственно, а у больных с N0sn без АДЛУ (n=45) – 93,2% и 95,5% ( $p < 0,05$ ).

*Выводы:* При определенных показаниях БСЛУ может заменять стандартную АДЛУ в стадировании и в планировании лечения больных с ранними формами РМЖ.

## **ОБЩАЯ ОНКОЛОГИЯ**

### **УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА МЕТАСТАЗОВ МЕЛАНОМЫ КОЖИ В**

## **ПОВЕРХНОСТНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ**

Аллахвердян Г.С., Чекалова, М.А., Маркина И.Г.

РОИЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Москва

*Задача исследования:* Усовершенствование ультразвуковой (УЗ) диагностики метастазов меланомы кожи в лимфатических узлах (ЛУ).

*Материал и методы:* Проанализированы данные 305 больных меланомой кожи, у которых при УЗ обследовании заподозрено метастатическое поражение поверхностно расположенных ЛУ. УЗ исследование выполнено на аппаратах Aplio (Toshiba), Sonoline Adara (Siemens) и Logic 7 (GE) линейными датчиками с переменной частотой 5-12 МГц. Исследование проводилось в В-режиме, а также с применением доплеровских методик. Во всех случаях получена морфологическая верификация диагноза.

Первичная опухоль локализовалась на коже туловища у 46,6% (142) больных, верхних конечностей – у 10,8% (33) больных, нижних конечностей – у 38,7% (118) больных, головы и шеи - в 3,9% (12) случаев.

*Результаты:* Изучены и систематизированы основные УЗ признаки метастатического поражения ЛУ при меланоме кожи. Также рассмотрены критерии оценки степени поражения ЛУ, в том числе на ранней стадии метастазирования. У 124 (51,0%) больных выявлено по одному измененному ЛУ, у остальных – два и более. ЛУ располагались: у 63 (20,7%) больных на шее, 12,5% (38) - в подключичных, 51,8% (158) - в подмышечных, 48,9% (149) - в паховых, 1,6% (5) - в подколенных областях. В 147 (48,2%) случаях метастазы в ЛУ не определялись клинически и были выявлены только при УЗ исследовании, в том числе у 86 (58,5%) больных впервые выявлена метастатическая болезнь, у 61 (41,5%) больного уточнена ее распространенность. Анализ изменений эхоструктуры ЛУ при метастазах меланомы кожи в сопоставлении с морфологическими данными позволил повысить качество ранней диагностики. Наименьший размер метастаза в ЛУ, выявленный при УЗД, в нашем исследовании достигал 1,7 мм.

*Выводы:* УЗД является высокоинформативным, неинвазивным методом исследования, который позволяет своевременно диагностировать метастатические изменения в ЛУ, что, соответственно, способствует выбору адекватного лечения и повышению уровня выживаемости больных меланомой кожи.

## **ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ОНКОГЕНОВ *KIT*, *BRAF*, *KRAS*, *GNAQ* В УВЕАЛЬНЫХ МЕЛАНОМАХ.**

Беляков И.С.<sup>1</sup>, Ковчина К.И.<sup>1</sup>, Лихванцева В.Г.<sup>2</sup>, Мазуренко Н.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН;

<sup>2</sup>Центральная клиническая больница РАН

*Задача исследования:* Определить профиль мутаций онкогенов в увеальных меланом. Онкогены *BRAF* и *NRAS* часто нарушены в меланоме кожи, но редко в увеальных меланоме. В последнее время установлены новые онкогены, нарушаемые в увеальных меланоме – *KIT* и *GNAQ*, причем мутации гена *GNAQ* крайне редко встречаются в меланоме кожи. Ген *GNAQ* кодирует альфа-субъединицу гетеротримерного G-белка.

*Материал и методы:* Операционные биоптаты 19 увеальных меланом с морфологически верифицированным диагнозом использовали для получения ДНК. Мутации определяли методом секвенирования продуктов амплификации ДНК больных с праймерами к сайтам наиболее частых мутаций в гене *BRAF* (экзон 15), *NRAS* (экзон 2), *KIT* (экзон 11), *GNAQ* (экзон 5).

*Результаты:* При исследовании 19 образцов ДНК увеальных меланом мутации онкогенов *BRAF* и *NRAS* не обнаружены. В трех случаях (3/19, 16%) обнаружены короткие делеции в 11 экзоне гена *KIT*. В семи случаях (7/19, 37%) обнаружены точечные замены в гене *GNAQ*, приводящие к мутациям в белке (Q209P и Q209L). Белок *GNAQ* - ГТФаза, которая в случае мутации теряет способность гидролизовать связанный с ней ГТФ, что приводит к конститутивной активации *GNAQ*. У одного больного выявлены мутации *KIT* и *GNAQ* одновременно. В 10 увеальных меланоме мутации указанных генов не обнаружены.

*Выводы:* Нарушения онкогенов *BRAF* и *NRAS* не характерны для увеальных меланом. Мутации гена *KIT* (экзон 11) выявлены в 16% случаев. Больным с такими мутациями при наличии высокого риска развития метастазов или в случае состоявшейся системной диссеминации может быть рекомендовано лечение препаратом иматиниб мезилат. Мутации гена *GNAQ* (экзон 5) выявлены в 37% случаев. Нарушение гена *GNAQ* - первая специфическая мутация увеальных меланом.

## **ИНДУКЦИЯ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ И АПОПТОЗА В КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЯХ МЕЛАНОМ ПРИ КОМБИНИРОВАНИИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ (АЛЬНОРИН) С ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**

Бигвава Х.А., Славина Е.Г., Черткова А.И., Заботина Т.Н., Борунова А.А., Кадагидзе

З.Г.

РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Москва

*Задача исследования:* Изучить взаимодействие *in vitro* отечественного рекомбинантного препарата фактора некроза опухоли альфа — альнорина (Ал) с противоопухолевыми препаратами, применяемыми для лечения злокачественной меланомы, в индукции цитотоксического действия и апоптоза в клеточных линиях меланом.

*Материалы и методы:* В исследование включены 6 линий меланом человека - mel MTP, mel II, mel Ras, mel P, mel Is, mel Kog, полученные из операционного материала больных; противоопухолевые препараты – дакарбазин (DTIC) и кармустин (BCNU). Цитотоксическую активность оценивали с использованием МТТ-теста, а апоптоз — методом окрашивания фиксированных клеток пропидиумом иодида (PJ) и методом двойного прижизненного окрашивания с использованием Аннексина V-FITC в комбинации с PJ с последующим анализом на проточном цитофлуориметре FACScan (Becton Dickinson).

*Результаты:* При исследовании выявлено, что разные линии меланом в различной степени чувствительны к цитотоксическому действию химиопрепаратов. Клеточные линии - mel II, mel MTP, mel Kog оказались резистентны к цитотоксическому действию DTIC, но при этом линии mel II и mel MTP наиболее чувствительны к BCNU, а линии mel Ras, mel P, mel Is чувствительны к DTIC. Резистентными к BCNU являются линии mel Kog, mel P, mel Ras. Добавление Ал существенно повышало цитотоксичность DTIC в отношении резистентных линии и лишь в слабой степени в отношении чувствительных линии. Сходные закономерности обнаружены и для BCNU, Ал усиливал цитотоксическое действие BCNU только в отношении резистентных линий mel Ras, mel P и действовал очень слабо или вовсе не влиял на цитотоксичность препаратов на чувствительных линиях. DTIC слабо индуцировал апоптоз в клетках меланом резистентных к его цитотоксическому действию — mel II и mel MTP. Ал в концентрации 500МЕ/мл усиливал индукцию апоптоза в клетках mel II, а усиление апоптоза в клетках mel MTP Ал наблюдалось в концентрации 1,56 МЕ/мл; при более высоких концентрациях (500 и 50МЕ/мл) Ал сам индуцировал в этих клетках высокий уровень апоптоза. Клетки mel Ras и mel P были чувствительны к апоптозиндуцирующему эффекту DTIC и Ал его не усиливал. Ал не усиливал апоптоз, индуцированный BCNU ни на чувствительных, ни на резистентных линиях. Исследовали различия между клеточными линиями меланом по экспрессии апоптозрегулирующих белков CD95 (Fas), bcl-2, bax и активности ядерного транскрипционного фактора NF-kB.

*Выводы:* Было выявлено, что клетки меланом, происходящие от разных больных, отличаются различной чувствительностью к цитотоксическому и апоптозинуцирующему действию противоопухолевых препаратов, и Ал усиливает эту чувствительность только на резистентных, но не на чувствительных линиях.

## **ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АППЛИКАЦИОННОЙ ФОРМЫ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА**

Колбина М. С. \*\*, Волгин В.Н. \*, Соколова Т.В. \*\*

Главный военный клинический госпиталь имени акад Н.Н.Бурденко\*;

Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ\*\*, г.Москва

*Цель исследования:* Разработать методики фотодинамической терапии с применением аппликационной формы фотосенсибилизатора фотодитазина при различных клинических формах и локализациях базально-клеточного рака кожи.

*Материалы и методы:* Работа выполнена на базе Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко. Под наблюдением было 93 больных базально-клеточным раком кожи (БКРК) в возрасте от 50 до 93 лет, в среднем 71,5 года. Мужчин было в 3 раза больше, чем женщин (75,3% против 24,7%). У каждого 4 пациента (26,9%) БКРК рецидивировал после традиционных методов лечения. Отбирались пациенты с поверхностными и опухолевидными формами БКРК. Диагноз подтверждали в 100% случаев цитологическим методом, дополнительное гистологическое исследование проводилось только 12 больным (12,9%). Единичные опухолевые очаги наблюдались у 62 человек (66,7%), множественные – у 25 человек (33,3%). Для фотодинамической терапии (ФДТ) использовалась аппликационная форма фотосенсибилизатора (ФС) фотодитазина (ФД). Последний наносили на опухоль из расчета 0,15-0,30 мл/см<sup>2</sup> с экспозицией 20-60 мин. Облучение опухолей проводилось на лазере «Аткус-2» и фототерапевтическом светодиодном аппарате «АФС Полироник». Длительность облучения зависела от размера опухоли и составляла от 60 сек до 15 -20 мин. ФДТ проводилась на все очаги с использованием дозы световой энергии от 150 до 500 Дж/см<sup>2</sup>. На поверхностные очаги давалась доза 150-300 Дж/см<sup>2</sup>, на солидные образования – 300-500 Дж/см<sup>2</sup>. Проводилось 1-2 сеансов ФДТ. Эффективность терапии оценивалась по следующим критериям. Полный регресс (ПР) – полное разрешение опухоли. Частичный регресс (ЧР) – опухоль сократилась более чем на 50%. Без эффекта (БЭ) – уменьшение размеров опухоли мень-

ше, чем на 50% или отсутствие изменения ее размеров. Результаты ФДТ больных БКРК оценивали через 2 месяца.

*Результаты исследования:* У 93 больных было проанализировано 182 опухолевых очага. Очаги, относимые к поверхностной форме БКРК, составили большую часть выборки 134 (73,6%). Очаги, относимые к опухолевидной форме БКРК, составили 48 (26,4%). ПР отмечена в 90,7% опухолевых очагов, в остальных случаях ЧР. Таким образом, положительный клинический эффект от лечения зарегистрирован у всех больных независимо от формы и характера течения опухолевого процесса. Пациентам с ЧР БКРК проведен повторный сеанс ФДТ, или лазеродеструкция, или электрокоагуляция, после чего в процессе наблюдения отмечена ПР опухолей.

*Выводы:* На основании полученных данных можно сделать вывод, что ФДТ с применением аппликационной формы фотодитазина является эффективным методом лечения поверхностных и опухолевых форм БКРК высотой до 1 мм. Данный метод не имеет побочных реакций и осложнений, не требует соблюдения светового режима, поэтому может быть рекомендован больным любого возраста, в т.ч. и старческого с отягощенным соматическим анамнезом.

## **ИЗУЧЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Манина И.В., Сапрыкина Н.С., Перетолчина Н.М., Михайлова И.Н., Козлов А.М.  
РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Москва

*Задача исследования:* Разработать подходы к увеличению эффективности терапии меланомы путем сочетания вакцинотерапии, химиотерапии и хирургического удаления первичного опухолевого узла.

*Материалы и методы:* Исследование выполнено на мышах линии C<sub>57</sub>Bl/6, самцах массой 22-25 г с подкожно трансплантированными клетками экспериментальной меланомы B16F10. Для вакцинотерапии использовали облученные (в дозе 100 Грей) клетки меланомы B16F10, секретирующий GM-CSF клон BG. Противоопухолевый эффект оценивали по торможению роста опухоли и динамике продолжительности жизни мышей, антиметастатический – по массе и количеству метастатических колоний в легких. Хирургические операции проводились на фоне гексеналового наркоза (100 мг/кг, однократно, внутривенно).

*Результаты:* При комбинированном применении цитостатиков: Циклофосфан, Цис-



платин, Доксорубин, Лизомустин (в высоких и низких терапевтических дозах) и противоопухолевой вакцины усиления терапевтического эффекта в отношении первичной опухоли не выявлено. Однако на этом фоне отмечено увеличение средней продолжительности жизни животных с меланомой B16F10. Максимально эффективным оказалось применение циклофосфана в дозе 30 мг/кг, ежедневно в течение 5 последующих дней до или после вакцинации. (Средняя продолжительность жизни контрольных животных  $24.9 \pm 1.2$  дня, а животных, получавшие комбинированное лечение  $37.0 \pm 5.1$  дней (УПЖ 49%, 95%ДИ (39,2÷58,8)). На фоне хирургического удаления первичного опухолевого узла вакциноterapia ингибировала процесс метастазирования меланомы на 29÷43%, наиболее эффективным оказался режим двукратной вакцинации (до- и после оперативного лечения). Интенсивность метастазирования опухоли у леченных животных была на 20-30% ниже, чем у контрольных.

*Выводы:* Полученные результаты создают предпосылки для оптимизации режимов проведения вакцинотерапии в клинической практике. В результате разработки рациональных схем сочетанного применения вакцинотерапии, химиотерапии и хирургического удаления первичного опухолевого узла можно рассчитывать на расширение возможностей противоопухолевой терапии.

## **ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА КОЖИ**

Селиванова Н.В., Кудрявцева Г.Т.

Медицинский радиологический научный центр РАМН, г.Обнинск.

*Задачи исследования:* Изучить непосредственные и косметические результаты применения комбинированного метода лечения при местно-распространенном раке кожи.

*Материалы и методы:* Под наблюдением в радиологическом отделении МРНЦ РАМН находилось 55 пациентов в возрасте от 50 до 80 лет, получивших комбинированное лечение по поводу местно-распространенного рака кожи, диагноз морфологически подтвержден. К местно-распространенным формам относили опухоли, соответствующие символам T3 и T4, размеры опухоли более 5 сантиметров и с проникновением в глубокие экстрадермальные структуры (хрящ, скелетные мышцы, кости). На первом этапе больным проводился предоперационный курс лучевой терапии электронным пучком, выбор энергии электронного пучка определялся толщиной опухоли, РОД 3-4 Гр до СОД 40Гр. Оценка эффекта облучения проводилась через 2-3 недели. При выявлении неполной резорбции опухоли выполнялась ее хирургическое удаление,

при образовании послеоперационного дефекта кожи, который невозможно устранить сведением краев раны, выполняется один из видов пластики. При наличии противопоказаний к операции, продолжали лучевую терапию до условно радикальных доз ( 60-70 Гр).

*Результаты:* Во всех случаях достигнута полная регрессия опухоли. Отмечались хорошие косметические и функциональные результаты, не требующие дополнительных восстановительных операций.

*Вывод:* Современные методы лечения местно-распространенного рака кожи весьма многочисленны. При выборе методики мы учитывали следующие факторы: локализацию, распространенность и клиническую форму опухоли, состояние окружающих тканей, наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний. Применяли хирургическое, лучевое и комбинированное лечение. Наиболее эффективно в нашем исследовании - комбинированное лечение (непосредственный эффект лечения-100% излечение).

## **МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА МЕЛАНОЦИТАРНЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ С ПОМОЩЬЮ РЕАКЦИИ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ IN SITU ГИБРИДИЗАЦИИ**

Сендерович А.И.

НИИ клинической онкологии РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Москва

*Задачи исследования:* 1) Дать качественную и количественную характеристику изменений в области генов *RREB1* (6p25), *MYB* (6q23), *CCND1* (11q13) с помощью FISH-реакции при доброкачественных меланоцитарных поражениях, меланоме кожи и случаях, которые изначально вызывали диагностические трудности у патоморфолога. 2) Сопоставить полученные данные в указанных группах с клиническим течением процесса и сформулировать возможные прогностические критерии. 3) Провести исследование изменений генов *RREB1*, *MYB*, *CCND1* в опухолях кожи и мягких тканях немеланоцитарной природы.

*Материал и методы:* Было изучено 140 случаев меланоцитарных новообразований, из них 20 невусов, 40 меланом, 80 случаев неясных в диагностическом плане и 10 опухолей немеланоцитарной природы. Исследования проводились на парафиновых срезах. В качестве флуоресцентной пробы использовался зонд LSI *RREB1*/LSI *MYB*/LSI *CCND1*/CEP6 (Vysis, США).

*Результаты:* В группе невусов нарушения в области указанных генов встречаются с

частотой ниже пороговых величин, также 3 из 20 (15%) меланом оказались FISH-отрицательными (исследуемые параметры ниже пороговых величин). В группе меланом чаще всего нарушениям подвержен ген *RREB1*. В результате анализа зависимости выживаемости пациентов от типа генетических нарушений в группе меланом было установлено: чем больше число копий *MYB* и *CCND1*, тем меньше риск смертности в первые годы после заболевания. В группе случаев, неясных в диагностическом плане, в 23,1% встречаются поломки в области одного гена. Из них чаще всего наблюдается потеря *MYB* (5,7%) и *CCND1* (6,3%). В 46,6% обнаружены сочетанные нарушения, среди которых можно встретить как уменьшение копийности (5,6%), так и увеличение копийности (5,9%) всех генов. В группе сложного и диспластического невусов отмечено накопление генетических aberrаций с возрастом ( $p < 0,001$ ). Для диспластического невуса наиболее характерны нарушения в области *RREB1* и *CCND1* ( $p < 0,001$ ). В группе невуса Шпица чаще всего обнаруживаются аномалии гена *MYB* ( $p < 0,001$ ), для невуса Рида наиболее характерны aberrации гена *RREB1* ( $p < 0,001$ ). 3 из 8 (37,5%) случаев голубого невуса, принадлежащие к подгруппе клеточного голубого невуса, который иногда клинически протекает агрессивно, оказались FISH-положительными. Среди новообразований немеланоцитарной природы в 80% случаев генетических aberrаций, характерных для меланомы выявлено не было.

*Заключение:* Изучение нарушений в области генов *RREB1*, *CCND1* и *MYB* с помощью FISH-реакции может быть весьма полезным для уточнения диагноза при меланоцитарных новообразованиях кожи, а также при дифференциальной диагностике между меланомой и опухолями немеланоцитарной природы.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ МЕТОДОМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА**

Соколовская А. А. \*, Волгин В.Н. \*\*, Соколова Т.В. \*

Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ\*;

Главный военный клинический госпиталь имени акад. Н.Н. Бурденко\*\*, г.Москва

В последние годы наблюдается устойчивый рост заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи (ЗНОК). Особое место среди них занимает базально-клеточный рак кожи (БКРК), на долю которого приходится 75-90% случаев эпидермальных ЗНОК. Несмотря на большое число различных видов удаления БКРК, акту-

альным является повышение эффективности его лечения.

*Цель исследования:* Оценить результаты ФДТ с интерстициальным введением фотосенсибилизатора (ФС) фотодитазина при различных клинических формах и локализациях БКРК.

*Материалы и методы:* Работа выполнена на базе Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко. Под наблюдением находилось 65 больных БКРК (56 мужчин и 9 женщин, 86,2% и 13,8% соответственно) в возрасте от 43 до 91 года (средний возраст 71,8 лет). Все больные БКРК получали лечение методом фотодинамической терапии (ФДТ) с интерстициальным введением ФС фотодитазина.

*Результаты:* У 65 больных был проанализирован 121 опухолевый очаг. Из них 76,9% опухолей были с опухолевидной формой БКРК, 23,1% – с поверхностной. Склеродермоподобная и язвенная формы в выборку не включались из-за трудностей интерстициального подведения ФС к опухоли. Больные с единичными опухолями встречались в 46,2% случаев, с множественными – в 53,8%. Среди больных с множественными опухолями 60,0% составляли пациенты с 2 очагами, с 3 очагами – 25,7%, с четырьмя – 8,6%, с пятью – 5,7%. Больные с первичным БКРК составили 67,7%, а с рецидивным – 32,3%. В результате проведенного лечения полная резорбция опухолей при первичном и рецидивном БКРК наблюдалась в 88,6% и 81,0% соответственно, а частичная резорбция – в 11,4% и 19,0% соответственно. При анализе отдаленных результатов лечения БКРК оценивали частоту возникновения рецидивов опухоли после ее полной резорбции при диспансерном наблюдении за больными. Частота рецидивов была в 1,8 раза выше при рецидивном процессе, чем при первичном (23,5% против 12,8%). Рецидивы БКРК возникали, как правило, в течение 1,5 лет после ФДТ, в среднем через 5,4 мес.

*Выводы:* Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности лечения больных БКРК методом ФДТ с интерстициальным введением ФС фотодитазина, что позволяет повысить эффективность лечения при хороших косметических результатах.

## **ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ**

### **РОЛЬ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ И ДРУГИХ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ПЛОСКО-КЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ**

Кутукова С.И., Манихас Г.М., Яременко А.И., Божор С.С.

СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

*Задача исследования:* Оценить прогностическую значимость и разработать шкалу прогнозирования для выявления ранних рецидивов плоскоклеточного рака головы и шеи на основе анализа комплекса факторов: локализации процесса, гистологического типа опухоли, динамики сывороточных онкомаркеров (РЭА, SCC-Ag) и показателей периферической крови (лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов).

*Материалы и методы:* С января 2009 по январь 2010 под наблюдением находилось 30 пациентов (22 мужчин и 8 женщин), госпитализированных в СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» с диагнозом плоскоклеточный рак головы и шеи. Все пациенты были в возрасте от 30 до 65 лет (медиана возраста 56,7 лет). У 12 пациентов опухолевый процесс локализовался на слизистой оболочке языка, у 4 – на слизистой оболочке десны, у 3 – на слизистой оболочке щек, у 7 – на слизистой оболочке дна полости рта, у 1 – на слизистой оболочке нижней губы и у 3 – на слизистой оболочке ретро-молярной области. По размерам первичной опухоли у 4 пациентов процесс расценивался как T1, у 10 – T2, у 11 – T3 и у 5 – T4. У 12 пациентов не определялись регионарные метастазы, у 16 пациентов определялись метастазы в 1 регионарный лимфатический узел (N1) и у 2 – в 3 и 2 лимфатических узла соответственно (N2). Отдаленные метастазы (M) не были зарегистрированы ни у одного пациента, включенного в исследование. При гистологическом исследовании биопсийного материала у 11 пациентов опухолевый процесс был высокодифференцированный, у 6 – умереннодифференцированный и у 13 – низкодифференцированный. Всем пациентам в рамках комплексного лечения (2 – 4 цикла неoadъювантной ПХТ в режиме PF, хирургическое лечение, постоперационный курс лучевой терапии) проводилось физикальное обследование, УЗИ, ЭКГ, стандартные гематологические тесты и определение опухолевых маркеров: РЭА и SCC-Ag. Комплекс обследований проводился до начала лечения, после завершения каждого этапа и каждые 3 месяца в режиме динамического наблюдения.

*Результаты:* Из 30 находившихся под наблюдением пациентов рецидив опухоли был зарегистрирован у 8. Плохой прогноз и возникновение ранних рецидивов коррелировало с низкой дифференцировкой гистологической структуры опухоли, локализацией опухолевого процесса в области языка и дна полости рта, одновременным высоким уровнем сывороточных онкомаркеров (РЭА и SCC-Ag) и повышенным уровнем гематологических показателей (лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов).

## **МЫШЕЧНЫМИ И КОЖНО-ФАСЦИАЛЬНЫМИ ЛОСКУТАМИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОГО РАКА**

Нефедов О.Н., Гашенко А.Д., Абоян П.И., Костюк Р.Е., Забунян Г.А., Овсиенко П.Г.  
Краевой онкологический диспансер №1 ДЗ Краснодарского края

*Актуальность:* Радикальные операции, при местно-распространенном раке орофарингеальной зоны, связаны с высокой травматичностью и грубыми функциональными нарушениями, косметическими дефектами, что относит эту категорию больных к социально-неадаптированной группе.

*Цель:* Расширение возможностей хирургического лечения и улучшение качества жизни больных с местно-распространенным раком орофарингеальной зоны с восстановлением функции в сочетании с нормализацией внешнего вида.

*Материалы и методы:* В отделении опухолей головы и шеи с 2007 по 2010г. по поводу местнораспространенного рака орофарингеальной зоны было выполнено 17 хирургических вмешательств с одномоментным реконструктивным этапом. Из них 16 (94%) мужчин и 1(6%) женщина, в возрасте от 49 до 76 лет (средний возраст – 62года). У 8 (47%) пациентов использовался перемещённый кожно-мышечный лоскут с большой грудной мышцей, у 6 (35%) пациентов использовался перемещённый кожно-мышечный лоскут с грудинно-ключично-сосцевидной мышцей, у 2 (12%) пациентов использовался перемещённый кожно-мышечный лоскут с подкожной мышцей и у 1 (6%) пациента использовался свободный кожно-фасциальный лучевой лоскут с микрососудистым анастомозом.

*Результаты:* У 9 (53%) пациентов получен удовлетворительный результат. У 4 (23%) пациентов развился краевой некроз перемещённого лоскута, что потребовало некрэктомии. У 1 (6%) пациента произошел тромбоз сосудистой ножки, лоскут был удален. У 3 (18%) пациентов развилась несостоятельность кожно-слизистого шва с последующим вторичным заживлением.

*Выводы:* Оптимальным решением можно признать одноэтапную резекцию с реконструкцией. Кожно-мышечные и кожно-фасциальные лоскуты надежны, объемные и дают возможность одноэтапной реконструкции. Использование лоскутов с осевым типом кровоснабжения расширяет возможности выполнения органосохраняющих операций при обширных местно-распространенных опухолевых процессах орофарингеальной зоны, способствует достижению социальной адаптации пациентов, дает хорошие косметические и функциональные результаты.

## ДИАГНОСТИКА СИНХРОННЫХ ПОЛИНЕОПЛАЗИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Попова Т.Н.

Саратовский государственный медицинский университет им.В.И.Разумовского

*Задачи исследования:* Установить особенности диагностики первично-множественных синхронных злокачественных новообразований с одной из локализаций в области головы и шеи. Уточнить наиболее часто встречаемые сочетания опухолей и методы исследования, с помощью которых можно их обнаружить.

*Материал и методы:* Изучены истории болезни 100 больных с первично-множественными синхронными злокачественными новообразованиями головы и шеи. Мужчины почти в три раза (73,2%) превысили число женщин (26,8%). Основная масса больных (73,2%) была в возрасте старше 50 лет. Разница во времени при диагностике первой и второй опухоли не превышала 6 месяцев (синхронные опухоли). Сочетающиеся опухоли имели разную гистологическую структуру.

*Результаты:* Самая большая группа среди больных с первично-множественными синхронными злокачественными новообразованиями головы и шеи – это пациенты с опухолью гортани (30%). Вторая по величине группа – больные с опухолями щитовидной железы (26%). Рак нижней губы был обнаружен у 13% больных, ротоглотки – у 9%, рак языка – у 8%, рак слизистой полости рта – у 7%, рак гортаноглотки – у 4%. Наиболее редкие локализации опухолей: верхнечелюстная пазуха (1%), носоглотка (1%), глаз (1%).

Опухоли головы и шеи у 12 больных сочетались с опухолями той же локализации. У большинства больных (31%) вторая опухоль локализовалась в легком, в основном при раке гортани. В молочной железе вторая опухоль была обнаружена у 19% больных, при этом первая опухоль локализовалась в основном в щитовидной железе. На третьем месте по локализации второй опухоли при первично-множественных синхронных новообразованиях головы и шеи стоит желудочно-кишечный тракт (18%), при этом одинаково часто поражается пищевод и желудок, реже толстая кишка. У 5 женщин вторая опухоль была диагностирована в шейке матки, а у 5 мужчин в предстательной железе, яичке, почке и мочевом пузыре.

*Выводы:* При диагностике первично-множественных синхронных злокачественных новообразований головы и шеи в 33% случаях допускается ошибка при выявлении второй опухоли. Для выявления первично-множественных синхронных злокачественных ново-

образований головы и шеи в 48% случаях достаточно физикальных методов исследования.

## **ЗНАЧИМОСТЬ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО И ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЙ В ВЫБОРЕ ПОКАЗАНИЙ ДЛЯ ЭКСТРАФАСЦИАЛЬНОЙ ГЕМИТИРЕОИДЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ С УЗЛОВЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Рыжих О.В., Савенок Э.В., Савенок В.У.

ВОКОД, ВГМА им.Н.Н.Бурденко, г.Воронеж;

Кафедра онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики с онкологией ИПМО

*Задачи исследования:* Изучить влияние ТИАПБ, интраоперационных цитологического и гистологического исследований на выбор показаний к экстрафасциальной гемитиреоидэктомии (ГТЭ) при узловых образованиях щитовидной железы (ЩЖ).

*Материалы и методы:* В основу исследования положены данные морфологических заключений у 85 пациентов с узловыми образованиями ЩЖ от 1,0 до 4,0 см в д, локализованными в одной доле. Всем больным была выполнена ГТЭ по экстрафасциальной методике.

*Результаты:* Нами изучена диагностическая ценность ТИАПБ, срочного цитологического (СЦИ), и срочного гистологического исследования (СГИ) в зависимости от планового морфологического заключения у больных с узловыми образованиями ЩЖ. Наиболее информативные ТИАПБ до операции, СЦИ и СГИ были при зобе (соответственно 80,0%, 85% и 75%). При аденоме информативность ТИАПБ и СЦИ составила - 7,14%, СГИ - 14,3%. Низкая информативность ТИАПБ и СГИ оказалась при раке - 18,8%, несколько выше информативность СЦИ - 43,8%.

*Выводы:* Таким образом, больные с единичным узловым образованием в ЩЖ до 2,0см в Д. с полученным результатом ТИАПБ «узловой зоб» могут динамически наблюдаться, не подвергаясь хирургическому лечению. При аденоме щитовидной железы, фолликулярной опухоли, подозрении на рак при ТИАПБ с размером узла до 3,0 см в д. целесообразно проводить дальнейшие интраоперационные исследования, так как экстрафасциальная ГТЭ является адекватным лечебным мероприятием, как при аденоме, так и при раке ЩЖ. При размерах патологического образования в ЩЖ более 3,0 см в д возможно проведение интраоперационных исследований, хотя не было достигнуто в 100% случаях совпадений срочных интраоперационных исследований с плановым гис-



тологическим заключением. В таких случаях экстрафасциальная ГТЭ является ценной лечебно – диагностической операцией

## **ПОВТОРНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ЭКСТРАФАСЦИАЛЬНОЙ ГЕМИТИРЕОИДЭКТОМИИ**

Савенок В.У., Савенок Э.В., Рыжих О.В., Минакова Е.С., Карапетян Е.А.

ВГМА им.Н.Н.Бурденко, г.Воронеж;

Кафедра онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики с онкологией ИПМО

*Задача исследования:* Проанализировать повторные операции после экстрафасциальной гемитиреоидэктомии у больных раком щитовидной железы.

*Материалы и методы:* Изучены отдаленные результаты лечения больных раком щитовидной железы, которым была выполнена гемитиреоидэктомия с 1981 по 2009 гг.

*Результаты:* Из 105 больных раком щитовидной железы повторные операции были выполнены 6 пациентам (5,7%). В 3-х случаях после гемитиреоидэктомии больные с фолликулярным раком щитовидной железы не наблюдались, гормоны не принимали, обратились уже с наличием узла в противоположной доле щитовидной железы размером от 1,5 до 3,0 см в диаметре, в сроке от 4 до 7 лет после первого оперативного вмешательства. В одном случае после повторной операции оказался фолликулярный рак, в 2-х других – фолликулярная аденома. У одной пациентки через год после операции обнаружили узел в противоположной доле щитовидной железы. Произведена повторная гемитиреоидэктомия, диагноз – аутоиммунный тиреоидит. У 2-х больных с папиллярным раком щитовидной железы, через 12 лет после первичного оперативного вмешательства в объеме экстрафасциальной гемитиреоидэктомии, обнаружены узлы до 1,5 см в противоположной доле, результат тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии – фолликулярная опухоль, вероятно рак. Произведена повторная операция в объеме гемитиреоидэктомии, в 1 случае - папиллярный рак, в другом - узловый зоб.

*Выводы:* Таким образом, при повторных операциях у больных дифференцированным раком щитовидной железы из 105 пациентов рак в противоположной доле был обнаружен в 2 случаях (1,9%). Следовательно, можно считать, что при распространенности опухолевого процесса Т1-Т2 допустимо выполнение гемитиреоидэктомии, которая является адекватным лечебным мероприятием у этих больных.

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

## ГЛИОБЛАСТОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Смолин А.В., Конев А.В., Николаева С.Н., Шаманская Ю.Е.

ФГУ Главный военный клинический госпиталь им.Н.Н.Бурденко, г.Москва

*Задача исследования:* Оценить возможности различных вариантов химиолучевой терапии (ХЛТ) в составе комплексного лечения глиобластом (ГБМ) головного мозга (ГМ).

*Материал и методы:* В исследование включен 151 больной ГБМ. Медиана возраста – 51 год. Общесоматический статус ECOG 0-3. Оценивалась медиана времени до прогрессирования (ВДП) и общей выживаемости (ОВ). У 67 (44,4%) больных опухоль удалена «радикально», у 76 (50,3%) выполнено удаление менее 90% опухоли, у 8 (5,3%) – стереотаксическая биопсия. В последующем всем больным проведена послеоперационная лучевая или химиолучевая терапия. Лучевая терапия (ЛТ) осуществлялась в РОД – 2 Гр. до СОД 60-62 Гр. на область ложа удалённой опухоли, с включением в объём облучения от 2 до 3 см окружающей неизменённой ткани. Первая группа – 23 пациента получила только лучевую терапию, 2-я группа – 45 больных: ССНУ 80 мг/м<sup>2</sup> (однократно в первый день), гидреа 1 г/м<sup>2</sup> (с 1-14 дни). Третья – 59 больных получила темодал (75 мг/м<sup>2</sup> во время лучевой терапии). Четвёртая – 24 больных – карбоплатин АUC-5 в 1-й день, вепезид 120 мг/м<sup>2</sup> с 1 по 3 дни (2 курса во время ЛТ). По окончании химиолучевой терапии, больным была продолжена химиотерапии (во 2-й и 4-й группах по прежней схеме, в 3-й, доза темозоломида (ТМЗ) составила 200 мг/м<sup>2</sup> – 5 дней через 28).

*Результаты:* Медиана ВДП и ОВ в первой группе составила 5 и 15 месяцев, во второй – 13 и 19 мес., в 3-й – 7 и 23 мес., в 4-й – 12 мес., медиана ОВ в этой группе не достигнута. Статистически значимые различия по сравнению с группой ЛТ получены в 3-й и 4-й группах. Различий в выживаемости больных получавших ХЛТ с ТМЗ и платиносодержащую ХТ не получено. Гематологическая токсичность 3-4 степени развилась у 4-х пациентов из 2-й группы (8 %), у 3-х больных во 3-й группе (5,0%) и 3-х больных в 4-й группе (12,5%). Обращает на себя внимание, что в группе больных, получавших ТМЗ лейкопения GR – 4 развилась только у женщин (3 из 3-х пациентов).

*Выводы:* Одновременная химиолучевая терапия с использованием препаратов нитрозомочевины, платины и с применением темозоломида обладает приемлемым профилем токсичности. Выявлено статистически значимое увеличение медианы времени до прогрессирования в группе больных получавших комбинированную химиолучевую терапию с использованием темозоломида и платиносодержащую ХТ. Отмечается тенденция к увеличению частоты развития тяжёлой гематологической токсичности у лиц женско-

го пола, получающих темозоломид в сочетании с лучевой терапией.

## **МЕТОДИКА ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА РАКА ГОРТАНИ НА ЭТАПАХ ЛУЧЕВОГО И ХИМИЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Суровцев И.Ю., Королев В.Н., Кулаев К.И.

Челябинский областной клинический онкологический диспансер;

Уральская клиническая база ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Росздрава; Южно-Уральский научный центр РАМН, г. Челябинск

С внедрением в практику современного видеоэндоскопического оборудования с использованием режимов многократного увеличения и осмотра в узком спектре (Narrow-Band Imaging – NBI) с возможностью видеодокументирования и дальнейшей цифровой обработки получаемой информации, появляются новые возможности для планирования и оценки лечения. Однако в чистом виде эндоскопическое исследование не может использоваться для объективной оценки распространенности процесса, глубины инвазии в окружающие ткани, и самое главное объективной оценки эффективности лечения, тогда как сочетание эндоскопических и лучевых (КТ, МРТ) методов диагностики в полной мере отвечают этой задаче.

*Задачи исследования:* Оптимизировать алгоритма объективной диагностики рака гортани на этапах лучевого и химиолучевого лечения.

*Материалы и методы:* Была разработана методика определения степени регрессии опухоли на фоне проводимой терапии. Пациенту с впервые выявленным верифицированным диагнозом рака гортани до начала и после каждого этапа лечения с интервалом в 2-3 недели выполняется мультиспиральная компьютерная томография и видеоларингоскопия. В дальнейшем полученные цифровые данные обследований оцениваются с помощью адаптированной компьютерной программы с расчетом процента регрессии опухоли, используя коэффициент масштабирования.

*Результаты:* На базе Челябинского областного клинического онкологического диспансера проводится проспективное исследование, в рамках которого обследовано по данной методике 117 больным раком гортани, проходившим лучевого или химиолучевого лечение в 2008-2010 гг. Полученные данные позволили адекватно оценить непосредственные результаты терапии: у 6% пациентов верифицирован продолженный рост и ранний рецидив. После первого этапа терапии у 24,5 % пациентов была изменена тактика в виду отсутствия положительной динамики или ее клинически незначимый ха-

рактер.

*Выводы:* Предложенная методика позволяет объективизировать эндоскопическую оценку динамики регрессии опухоли на каждом этапе терапии рака гортани, своевременно и адекватно изменить ее тактику.

## **ДООПЕРАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА МИКРОРАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Усовик О.А., Шолохов В.Н., Подвязников С.О.

ГУ ДПО РМАПО Росздрава;

РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Москва

*Задача исследования:* Установить минимальные размеры опухолевого узла, при которых с высокой долей вероятности, возможно, верифицировать диагноз рак щитовидной железы.

*Материал и методы:* Было исследовано 120 больных злокачественными непальпируемыми опухолями щитовидной железы, находившимися на лечении в хирургическом отделе опухолей головы и шеи РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за период с 1998г по 2009г. По данным дооперационного ультразвукового исследования (УЗИ) у всех пациентов наибольший опухолевый узел был размерами менее 1,0см в диаметре. Всем была выполнена аспирационная пункционная биопсия (АПБ) под контролем УЗИ. Среди больных были преимущественно женщины - 103 (85,8%), мужчин - 17 (14,2%).

*Результаты:* Размеры опухоли, при которых чаще выполнялась АПБ, были 0,7см и более – 83 больных (69,2%). Нами была дана оценка совпадениям и расхождениям результатов цитологического метода исследования с гистологическим при размерах опухолевого узла менее 0,7см - 37(30,8%). При размерах опухоли менее 0,3 см число совпадений было 80%; при 0,31-0,4см – 60%; 0,41-0,5см – 93%; 0,51-0,69 – 84%. Специфичность цитологического метода составила 66,7%, чувствительность - 84,3%, точность - 83,8%. Значения не менялись в зависимости от размера опухоли. Анализируя полученные данные, можно говорить, что верифицировать диагноз рак щитовидной железы возможно с высокой долей вероятности (83,8%) после проведения АПБ узлового образования размерами от 0,3мм в диаметре.

*Выводы:* При выявлении узлового образования в щитовидной железе размерами от 0,2см во всех случаях следует оценивать косвенные признаки малегнизации и для подтверждения диагноза проводить АПБ. Цитологический метод диагностики является вы-

сокоинформативным.

## **ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ И КОРРЕКЦИЯ ИММУННОГО СТАТУСА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА**

Циклаури В.Т., Заботина Т.Н., Очеева Н.Ю., Матякин Е.Г., Кадагидзе З.Г.,  
Яковлева Л.П., Романов И.С., Мудунов А.М.  
РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Москва

*Задача исследования:* Оценить влияние препарата «Галавит» на состояние пациентов раком слизистой оболочки полости рта в периоперационном периоде.

*Материалы и методы:* Проведено исследование 30 пациентов с диагнозом рак слизистой оболочки полости рта в возрасте от 27 до 72 лет. Диагноз был подтвержден на основании клинико-морфологических данных. В наше исследование вошли больные II-IV стадий, у которых гистологическая картина в 100% случаев была представлена плоскоклеточным раком (высокой, умеренной и низкой степени дифференцировки) следующих локализаций: рак языка - четырнадцать пациентов, рак слизистой оболочки щеки - четыре пациента, рак слизистой оболочки дна полости рта - шесть пациентов, рак слизистой оболочки альвеолярного отростка верхней и нижней челюсти - четыре пациента, рак слизистой оболочки ретромолярной области - два пациента. Из них пятнадцать пациентов получили комбинированное лечение (хирургическое + лучевая терапия) в комбинации с иммунотерапевтическим лечением, которое включало в себя инъекции препарата «Галавит» по 100 мг 1 раз в день 5 инъекций до операции, 5 инъекций по 100 мг через день после операции, курс составлял 10 инъекций. Пятнадцать пациентов получили только комбинированное лечение без введения препарата «Галавит».

*Результаты:* После введения «Галавита» у 14 пациентов было отмечено уменьшение инфильтрации тканей, окружающих новообразования. Также отмечено субъективное уменьшение болевых ощущений связанных с опухолью, снижение дисфагии. У тринадцати пациентов послеоперационный период протекал без осложнений, заживление раны происходило первичным натяжением на 7-10 сутки. Только у двух пациентов, получивших в периоперационном периоде «Галавит», наблюдались осложнения: расхождение краев раны в полости рта, образование оростом, свищей, пневмония (1).

У 15 пациентов из группы сравнения, не получавших «Галавит», отмечались следующие осложнения: пневмония - 3 человека, расхождение краев раны в полости рта и на

шее справа - 7 человек, образование оростомы - 5 человек.

## **ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ**

Шарабура Т.М., Важенин А.В., Гладков О.А., Бломквист Н.В.

Челябинский областной клинический онкологический диспансер;

Уральская клиническая база ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Рос-  
здрава; Южно-Уральский научный центр РАМН, г.Челябинск

*Задача исследования:* Изучить результаты комплексной терапии больных со злокачественными глиомами головного мозга, оценить эффективность организации помощи нейроонкологическим больным в Челябинской области.

*Материалы и методы:* Изучены результаты лечения 47 больных с первично установленным диагнозом глиобластомы головного мозга. Медиана возраста составила 56 лет. Лучевую терапию (ЛТ) начинали через 2-4 недели после операции и проводили с разовой дозой 2,0Гр 5 раз в неделю до суммарной дозы 60Гр. 8 больных одновременно с ЛТ принимали Темодал в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> ежедневно в течение 40 дней. Всем больным после завершения ЛТ назначали 6 циклов адьювантной химиотерапии (АХТ) препаратом темодал в дозе 150-200мг/м<sup>2</sup> с 1 по 5 дни каждые 28 дней.

*Результаты:* Положительный эффект получен в 23% случаев. Стабилизация процесса отмечена в 54% случаев, в 23% случаев отмечено прогрессирование заболевания. Токсических реакций в процессе ЛТ, в том числе с одновременным приемом темодала, не отмечено. Токсические реакции в процессе АХТ проявлялись тошнотой и рвотой 1-2 степени в 80% случаев, лейкопенией 1-2 степени в 45% случаев.

Однолетняя общая выживаемость составила 57%, двухлетняя – 33%. Медиана времени до прогрессирования составила 5 месяцев. Результаты лечения были лучше у больных с тотальным удалением опухоли, получивших ЛТ одновременно с темодалом и последующей АХТ. В 75% случаях отмечено нарушение схемы лечения в силу различных причин, чаще организационного характера, что снизило эффективность лечения и послужило поводом для реорганизации системы помощи нейроонкологическим больным.

*Выводы:* Стандартом лечения больных с глиобластома является многокомпонентная терапия, включающая оперативное вмешательство и химиолучевую терапию с темодалом. Условием достижения максимального эффекта при этом является обеспечение

преимущества и мультидисциплинарного подхода при участии многопрофильной бригады специалистов. С целью реализации данной программы в Челябинской области, в условиях территориальной разобщенности медицинских учреждений, при участии ЧОКОД создана эффективная система оказания помощи нейроонкологическим больным.

## **ТОРАКАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ**

### **ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ РАКА ПОЧКИ В ЛЕГКИХ**

Амиралиев А.М., Пикин О.В., Алексеев Б.Я., Колбанов К.И., Глушко В.И.,  
Вурсол Д.А., Картовещенко А.С., Багров В.А.  
ФГУ МНИОИ им.П.А.Герцена, г.Москва

*Задача исследования:* Метастатическое поражение легких при раке почки диагностируют у 15 – 20% больных. Пятилетняя выживаемость у оперированных больных составляет 32 – 48%, а при применении лекарственного лечения не превышает 5%.

*Материал и методы:* В МНИОИ им. П.А. Герцена оперированы 89 больных с метастазами рака почки в лёгких.

*Результаты:* После удаления солитарного метастаза 5-летняя выживаемость составила 40,2%±3,2, а 10-летняя – 23,7%±3,1, из них без прогрессирования – 34,5%±2,8 и 20,6%±4,6. Удовлетворительные результаты хирургического лечения единичных метастазов: 5 и 10 лет пережили 37,5%±5,8 и 25,0%±6,7 больных соответственно (без рецидива болезни – 31,2%±6,0 и 10,6%±8,2), что не отличается от таковых при солитарном метастазе. Несколько хуже отдаленные результаты лечения множественных метастазов: пять лет пережили 15,0%±6,1, а 10 лет – 5,0%±3,2, из них без прогрессирования – 10,0%±5,3 и 5,0%±3,2 больных ( $p<0,05$ , log-rank). Различия выживаемости у больных солитарным и множественными метастазами статистически значимы. Отдаленные результаты после удаления единичных метастазов превосходят таковые в группе больных оперированных по поводу множественных метастазов ( $p<0,05$ , log-rank).

*Выводы:* Таким образом, операции при метастазах рака почки оправданы, поскольку каждый третий больной с солитарным и единичными метастазами переживает пять, а каждый четвертый – 10 лет. Результаты хирургического лечения множественных метастазов уступают таковым при солитарном поражении, тем не менее, 15,0% больных пе-

реживает пятилетний срок наблюдения. Одновременное выявление первичной опухоли и метастаза в легком не является противопоказанием к хирургическому лечению

## **РОЛЬ ХИРУРГИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЛЕГКИХ**

Астахов Д.Н., Пикин О.В., Колбанов К.И., Глушко В.А., Вурсол Д.А.  
ФГУ МНИОИ им.П.А.Герцена, г.Москва

*Задача исследования:* Проблема выбора оптимальной лечебной тактики у больных с метастазом рака молочной железы в легком остается нерешенной и требует дальнейшего изучения.

*Материал и методы:* Нами изучены отдаленные результаты хирургического (n=58) и лекарственного (n=29) противоопухолевого лечения 87 больных с метастазами рака молочной железы в легких. 58 больным выполнили 62 оперативных вмешательства. Атипичная резекция легкого выполнена 34 (58,8%), прецизионное удаление – 2 (3,4%), классическая сегментэктомия – 2 (3,4%), лобэктомия – 15 (25,9%) и пневмонэктомия – у 1 больного. Анализ сопоставимых групп показал преимущество хирургического компонента в плане комплексного лечения: 1, 3 и 5-летняя выживаемость составила 87,5%, 46,4% и 25,0%, а после только химиогормонотерапии – 70,4%, 18,5% и 7,4% соответственно.

*Результаты:* Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения в зависимости от количества метастазов показал, что при солитарном метастазе после хирургического лечения 5-ти и 10-летняя выживаемость составила 31,6% и 15,8% (безрецидивная – 25,0% и 10,3%). Химиогормонотерапия в адъювантном режиме способствует достоверному улучшению этих результатов до 42,1% и 18,8% соответственно.

*Выводы:* Лечебная стратегия при метастазах рака молочной железы в легких должна основываться на комплексном подходе. При солитарной тени всегда необходимо морфологически верифицировать ее характер, поскольку у двух из десяти пациенток диагностируют метакронный первичный периферический рак или доброкачественную патологию. При единичных и множественных метастазах лечение начинают с химиогормонотерапии и лишь при сохранении солитарной или единичных теней решают вопрос об удалении метастазов.



## **ХИРУРГИЯ ВЕРХНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ И ЕЕ ПРИТОКОВ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ**

Богданович А.С., Тарасов В.А.

Кафедра торакальной хирургии ГОУ ДПО СПб МАПО

*Задачи исследования:* Установить эффективность хирургического лечения у больных распространенными формами злокачественных опухолей органов грудной клетки, осложненных синдромом верхней полой вены

*Материал и методы:* В клинике торакальной хирургии СПбМАПО на базе хирургического торакального отделения Городской клинической больницы № 26 г. Санкт-Петербурга с 1995 по 2010 год оперировано 55 пациентов с опухолями органов грудной клетки, сопровождающимися синдромом верхней полой вены. Средний возраст пациентов составил 50 лет, соотношение мужчин и женщин 71,1% к 28,9%. Причиной возникновения СВПВ в 51% случаев были злокачественные опухоли легкого, в 45% – злокачественные опухоли средостения и в 4% случаях – метастатические опухоли других локализаций. По гистологической структуре опухолей преобладали аденокарцинома - 42,2 %, злокачественная тимома 31,2 %, плоскоклеточный рак - 6,7 %, другие опухоли – 19,9%. Всем больным выполнены комбинированные операции с резекцией и протезированием верхней полой вены и ее притоков.

*Результаты:* В раннем послеоперационном периоде погибли 12 (26,6 %) человек. Причиной летальности 7 больных была сердечно-сосудистая недостаточность, ТЭЛА – у двоих больных, ОНМК, пневмония и распространенный тромбоз плечеголовных вен – по 1 пациенту. Высокий процент летальности от сердечно-сосудистой недостаточности в раннем послеоперационном периоде обусловлен наличием у больных миокардиодистрофии, так как длительное время получали от 6 до 18 курсов химиолучевой терапии. Выживаемость составила от 6 до 36 месяцев. В среднем 21 месяц. Семеро пациентов живут по настоящее время. Двое больных умерли через год после протезирования от острого инфаркта миокарда. Тромбоз ПТФЭ протеза мы наблюдали у двух пациентов, в обоих случаях наступила реканализация в течение 2 недель.

*Заключение:* Результаты наших исследований позволяют считать, что оперативное лечение способно существенно увеличить продолжительность жизни больных со злокачественными поражениями органов грудной клетки с синдромом ВПВ. Вовлечение верхней полой вены в опухолевый процесс не должно рассматриваться как противопоказание к хирургическому лечению.

## ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНЫХ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ПЛЕВРЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКОГО МЕТОДА

Григорук О.Г., Базулина Л.М., Лазарев А.Ф., Богатырев В.Н.

Алтайский филиал РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН,

ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г.Барнаул;

РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Москва

*Задача исследования:* Изучить диагностическую ценность использования иммуноцитохимического метода в дифференциальной диагностике первичных и метастатических опухолей плевры в практической работе онкологического учреждения.

*Материал и методы:* Изучены данные обследования 3783 больных с плевритом за 9 лет, находившихся на лечении в ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер». Применяли рутинное окрашивание по Паппенгейму, использовали цитоцентрифугу, цитохимические, иммуноцитохимические методики с набором онкомаркеров из 2-24 антител. С учетом данных канцер-регистра и гистологического изучения операционного материала проводили окончательное суждение о патологическом процессе больных.

*Результаты:* Оценены цитологические признаки плевритов неопухолевого характера. Плевриты при злокачественных опухолях диагностированы у 913 (24,1%) больных (карциноматозы 713 (78,1%), первичные опухоли плевры 162 (17,7%), неэпителиальные опухоли 38 (4,2%)). У 493 (54,0%) пациентов в анамнезе было онкологическое заболевание, в остальных 420 (46,0%) - опухолевые плевриты отмечены у больных, обратившихся в онкологическое учреждение впервые. Иммуноцитохимические исследования за 4 года проведены у 235 (56,0%) пациентов. На первом этапе исследований главным было отдифференцировать опухолевые клетки мезотелиомы от аденокарциномы. Мезотелиома с применением иммуноцитохимического метода диагностирована у 116 (49,4% всех больных с проведением ИЦХ-исследований) больных. При исключении мезотелиомы с использованием иммуноцитохимических методов, важным было установить первичную локализацию опухолевого процесса больных, впервые обратившихся за медицинской помощью. В 16 (6,8%) случаях диагностирован карциноматоз при раке молочной железы, в 24 (10,2%) – рак яичников, аденокарцинома легкого – у 17 (7,2%) больных, желудка – 10 (4,2%), рак кишечника у 2(0,9%) больных. У 28 (11,9%) пациентов диагностирована злокачественная лимфома. В 22 (9,4%) случаях иммуноцитохимическое исследование было неинформативным.

*Выводы:* С использованием иммуноцитохимических методик, диагностическая эффективность исследования плевральной жидкости составила 98,8%; чувствительность и специфичность метода – 95,2% и 100%; прогностическая значимость положительного результата отмечена в 100% случаев, отрицательного результата – 88,7%.

### **ИЗУЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО III СТАДИИ НА ЭТАПАХ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Добродеев А.Ю., Завьялов А.А., Тузиков С.А., Балацкая Л.Н., Миллер С.В.

НИИ онкологии СО РАМН, г.Томск

*Задача исследования:* Изучить качество жизни (КЖ) больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) III стадии на этапах комбинированного лечения, включающего неоадьювантную химиотерапию, радикальную операцию и интраоперационную лучевую терапию (ИОЛТ).

*Материал и методы:* В торакоабдоминальном отделении НИИ онкологии СО РАМН проводится комбинированное лечение НМРЛ III стадии с использованием неоадьювантной химиотерапии (паклитаксел/карбоплатин, 2 курса с интервалом в 3 недели), радикальной операции и ИОЛТ 15 Гр на фоне радиосенсибилизации гемзаром (42 больных). В группе контроля проведена радикальная операция (51 больной). Изучение КЖ проводилось в рамках Международного клинического протокола с Европейской организацией исследования и лечения рака (EORTC). Использовался наиболее чувствительный при онкологических заболеваниях опросник EORTC QLQ-C30 (version 3.0) и специфичный опросник для больных раком легкого EORTC QLQ-LC13.

*Результаты:* До начала лечения у всех больных определялись исходно низкие показатели КЖ по функциональным, симптомным шкалам и общему статусу здоровья, которые были сопоставимы и статистически не значимы ( $p > 0,05$ ). После химиотерапии повысились физическое функционирование с  $82,1 \pm 5,9\%$  до  $92,3 \pm 2,3\%$  и общий статус здоровья с  $61,7 \pm 7,5\%$  до  $71,1 \pm 3,9\%$ ; снизились симптомы “слабость” (с  $34,3 \pm 7,3\%$  до  $20,5 \pm 3,5\%$ ) и “боль” (с  $29,7 \pm 7,0\%$  до  $16,3 \pm 3,1\%$ ) ( $p < 0,05$ ). Через 1 месяц после операции выявлены различия КЖ в зависимости от объема операции: независимо от метода лечения, после пневмонэктомии функциональные показатели были ниже, чем после лобэктомий –  $56,3 \pm 5,7\%$  и  $66,5 \pm 4,5\%$ , соответственно. В интервале 12–24 месяца завершается реабилитация больных после лечения – в обеих группах повысились функциональные показатели, но лучшие данные зафиксированы в группе с комбинированным лечением;

статистически значимо вырос общий статус здоровья и снизились “слабость”, “бессонница”, “боль” и “кашель” ( $p < 0,05$ ) относительно исходных данных.

*Выводы:* Комбинированное лечение больных НМРЛ III стадии ко второму году наблюдения приводит к повышению физического функционирования –  $93,5 \pm 3,8\%$ , общего статуса здоровья –  $80,1 \pm 6,3\%$  и снижению симптомов заболевания –  $10,4 \pm 4,8\%$  относительно группы контроля –  $89,1 \pm 4,6\%$ ,  $76,1 \pm 6,3\%$  и  $15,2 \pm 5,3\%$ , соответственно.

## **СИМУЛЬТАНТНЫЕ И ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫЕ ОПЕРАЦИИ У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С ОТДАЛЕННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ**

Картовещенко А.С., Пикин О.В., Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Глушко В.И.,  
Зайцев А.М., Филоненко Е.В., Вурсол Д.А.  
ФГУ МНИОИ им.П.А.Герцена, г.Москва

*Задача исследования:* Отдаленные метастазы самый неблагоприятный фактор прогноза у больных НМРЛ. При изолированном поражении головного мозга или надпочечника изучается возможность и целесообразность симультанных или последовательных операций.

*Материал и методы:* Мы располагаем опытом лечения 52 больных НМРЛ: у 33 диагностирован метастаз в головной мозг, у 11 – по плевре, у 7 – в надпочечнике и у 1 – в брыжейке сигмовидной кишки. При одновременном выявлении первичной опухоли и солитарного метастаза в головной мозг (у 23) на первом этапе предпочтение отдавали нейрохирургической операции, а через 4-6 нед. хирургическому лечению рака легкого. Симультанные операции выполнили у 1 больного. У 9 пациентов метастаз из головного мозга был удален в различные сроки после лечения рака легкого. 1 больному, после хирургического лечения рака легкого, было проведена обработка метастазов в головной мозг на установке gamma-knife. У пациентов с интраоперационно диагностированной ограниченной диссеминацией по плевре циторедуктивную операцию дополняли интра- и послеоперационной фотодинамической терапией. У 5 больных с солитарным метастазом в надпочечник операция выполнена симультанно, у 2 - последовательно.

*Результаты:* Послеоперационные осложнения зафиксированы у 10,2%, летальность - 3%. Медиана продолжительности жизни после хирургического лечения НМРЛ с метастазом в головной мозг 17,4 мес. Все больные с поражением надпочечника умерли в течение 18 мес. Трое больных с метастазами по плевре и пациент с метастазом в бры-

жейку пережили 36 мес.

*Выводы:* Активная хирургическая тактика у селективной группы больных с отдаленными метастазами НМРЛ позволяет увеличить продолжительность жизни и улучшить ее качество.

## **КАРЦИНОИДНЫЕ ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ**

Колбанов К.И., Трахтенберг А.Х., Соколов В.В., Седых С.А., Пикин О.В.,

Глушко В.А., Вурсол Д.А., Рудаков Р.В.

ФГУ МНИОИ им.П.А.Герцена, г.Москва

*Задача исследования:* Карциноид - редкая злокачественная нейроэндокринная опухоль легкого (3,5% среди оперированных). В отличие от немелкоклеточного рака карциноидные опухоли легкого имеют преимущественно центральную клинико-анатомическую форму (80,6%); значительно меньшую частоту метастазирования во внутригрудные лимфатические узлы; одинаковую частоту у мужчин и женщин.

*Материал и методы:* Средний возраст больных 44,7 года. Большинству удается выполнить органосохраняющие операции (лоб/билобэктомия – у 40,3%, лобэктомия с резекцией и пластикой бронхов – у 30,3%). У селективной группы пациентов центральным типичным карциноидом удается выполнить изолированную резекцию бронха(ов) с моно- или полибронхиальными анастомозами (у 14) или эндобронхо-скопическое лечение (у 28 пациентов). С учетом степени дифференцировки клеток считаем целесообразным подразделять карциноиды на высоко дифференцированные (типичный – 120 больных), умеренно дифференцированные (атипичный - 45) и низко дифференцированные (анаплазированный – 52), что коррелирует с частотой метастазирования в регионарные лимфатические узлы и показателями отдаленных результатов.

*Результаты:* Пятилетняя выживаемость в целом составляет 81,0%: при типичном карциноиде - 100%, атипичном - 90%, анаплазированном - 37% (при N0-1).

*Выводы:* Карциноид - наиболее благоприятно протекающая злокачественная опухоль легкого, различающаяся разным потенциалом злокачественности в виде выраженности инфильтративного роста, темпа прогрессии и способности к метастазированию и хирургической тактики.

## **ЭНДОСОНОГРАФИЯ ОРГАНОВ СРЕДОСТЕНИЯ ПРИ ОПУХОЛЕВОМ ПОРАЖЕНИИ**

Королев В.Н., Важенин А.В., Кинзерский А.Ю., Суровцев И.Ю., Кулаев К.И.  
ГЛПУ Челябинский Областной Клинический Онкологический Диспансер;  
Уральская клиническая база Российский научный центр рентгенорадиологии  
Росздрава, г.Челябинск

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ) в ряде случаев является незаменимым методом оценки распространенности опухолевого процесса, включая морфологическую верификацию. До сих пор не определено место эндоУЗИ в алгоритме обследования пациентов с опухолевым поражением органов средостения.

*Цель:* Разработать эффективный алгоритм ультразвукового эндоскопического исследования при различных видах опухолевого поражения органов средостения. *Материалы и методы:* С октября 2009г проведено эндоУЗИ 83 пациентам онкологического профиля. 47 (57%) - трансбронхиальным конвексным бронхоскопом с тонкоигольной биопсией. Аппарат BF UC 160F Olympus (Япония). 22 (27%) - гастроскопом с радиальным электронным датчиком. Аппарат GIF UE 160 AL Olympus (Япония). 14 (16%) высокочастотным минизондом 12 МГц и 20 МГц для оценки поражения слизистой пищевода. Сигнал обрабатывался на ультразвуковых центрах Aloka- $\alpha$  5 (Япония), EU ME 1 Olympus (Япония), EU C 60 Olympus (Япония). Исследования бронхиального дерева с тонкоигольной биопсией выполнялось у пациентов с перибронхиальным расположением опухоли и при наличии увеличенных медиастинальных лимфоузлов. Кроме того, проводилось чрезпищеводное исследование с помощью радиального гастроскопа. Для количественного описания акустической плотности новообразований использовался амплитудный гистограф. Для оценки инвазии подслизистых новообразований пищевода использовались высокочастотные минизонды. *Результаты:* Верификация после тонкоигольной биопсии получена у 18 (38%) пациентов. При исследовании высокочастотным минизондом в 5 (35%) случаях выявлена подслизистая опухоль без вовлечения мышечного слоя, которая в дальнейшем была удалена эндоскопическим путем (2 GIST опухоли, 3 липомы). Осложнений, связанных с исследованием не было. В одном (1%) случае после тонкоигольной биопсии возникло кровотечение, которое было успешно остановлено эндоскопическим путем.

*Выводы:* Трансбронхиальное исследование с тонкоигольной биопсией необходимо выполнять всем пациентам при увеличенных внутригрудных лимфоузлах в случае отсутствия другого субстрата для верификации диагноза. Исследование радиальным электронным датчиком с количественной оценкой акустической плотности значительно по-

вышает специфичность методики при оценке опухолей средостения. Исследование высокочастотным минизондом обязательно перед эндоскопическим удалением подслизистых новообразований и раннего рака пищевода.

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ 2-Х ЗОНАЛЬНОЙ ЛИМФОДИССЕКЦИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА III - IV СТАДИИ**

Куликов Е.П.<sup>1</sup>, Каминский Ю.Д.<sup>1,2</sup>, Карпов Д.В.<sup>1</sup>, Рязанцев М.Е.<sup>2</sup>, Виноградов И.Ю.<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Кафедра онкологии Ряз.ГМУ им. акад.И.П.Павлова;

<sup>2</sup>Рязанский областной клинический онкологический диспансер

*Задача исследования:* Оценить целесообразность выполнения 2-х зональной лимфодиссекции (ЛД), при хирургическом лечении больных местно-распространенным (T4) и метастатическим (M1) раком пищевода (РП) грудного отдела.

*Материал и методы:* За период с 1997 по май 2010 года в Рязанском областном клиническом онкологическом диспансере прооперирован 41 больной РП с III –IV стадиями заболевания. В 35 случаях опухоли имели плоскоклеточную гистологическую структуру, в 5 – аденокарциномы, 1 – карциносаркома. Выполнены следующие типы операций: субтотальная резекция пищевода с внутри-плевральным анастомозом в куполе правого гемиторакса – 26; субтотальная резекция пищевода с анастомозом на шее –2; экстирпация пищевода (анастомоз с глоткой) – 3; операция Добромыслова -Торека – 1; резекция пищевода на уровне или ниже непарной вены – 9. Во всех случаях применялась гастроэзофагопластика: 14 – узким стеблем, 25 – широким стеблем, 1 – целым желудком. Выполнялись различные виды лимфодиссекции: только абдоминальная ЛД D1 – 8; абдоминальная D2 ЛД с частичной медиастинальной ЛД (околопищеводные лимфоузлы до уровня карины) – 9; 2-х зональная стандартная ЛД (абдоминальная D2, параэзофагеальные, грудные парааортальные, бифуркационные) – 16; 2-х зональная расширенная ЛД (абдоминальная D2, параэзофагеальные, грудные парааортальные, бифуркационные, паратрахеальные с резекцией грудного лимфатического протока) – 8. За весь период (13 лет) в послеоперационном периоде из 41 больного умерли 5 пациентов (12,2%), однако в последние 2 года п/о летальность – 6,6 %.

*Результаты лечения:* Прогрессирование РП, приведшее к смерти, выявлено у 27 больных. Средняя продолжительность жизни умерших в зависимости от объема ЛД составила: при только абдоминальной D1-ЛД – 8 мес., при абдоминальной D2 с неполной

медиастинальной ЛД – 12 мес. и при стандартной 2-х зональной ЛД – 18 месяцев. В настоящее время под наблюдением находятся 9 пациентов. Период наблюдения от 1 до 28 мес., всем им выполнена субтотальная резекция пищевода с анастомозом в куполе правого гемиторакса и 2-х зональной расширенной (или стандартной – 2 случая) ЛД.

*Выводы:* Субтотальная резекция пищевода с расширенной 2-х зональной ЛД является предпочтительным объемом оперативного вмешательства у больных РП III–IV стадии позволяющим увеличить продолжительность жизни.

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОРЕДУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ И ХИМИОГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ПЕРФУЗИИ ПЛЕВРАЛЬНОЙ ПОЛОСТИ ПРИ КАНЦЕРОМАТОЗЕ ПЛЕВРЫ**

Литвинов А.Ю., Тарасов В.А.

Кафедра торакальной хирургии ГОУ ДПО СПб МАПО

*Задачи исследования:* Показать эффективность применения циторедуктивной хирургии с химиогипертермической перфузией плевральной полости при канцероматозе плевры.

*Материалы и методы:* С 2002 по 2010 гг. на кафедре торакальной хирургии МАПО на базе отделения торакальной хирургии получали лечение 2 группы больных. Больным основной группы (19 человек) было выполнено 23 циторедуктивных операций с химиогипертермической перфузией плевральной полости по поводу солидных опухолей различных локализаций с поражением плевры. У 10 больных был выявлен канцероматоз плевры, обусловленный раком легкого, у 3 – раком молочной железы, у 2 – раком яичника, у 2 – раком почки, у 1 – саркомой мягких тканей бедра и у 1 – злокачественной тимомой. Контрольную группу составил 21 пациент, страдавшие канцероматозом плевры при раке легкого (6 случаев), раке желудка (3 случая), раке молочной железы (4 случая), и других опухолях. В зависимости от распространенности опухолевого процесса выполняли: 1) расширенные/комбинированные плевропневмонэктомии с резекцией смежных органов – 8 случаев, 2) расширенные/комбинированные резекции легкого с резекцией ребер, перикарда, диафрагмы – 10 случаев, 3) удаление местного рецидива опухоли в плевральной полости после пневмонэктомии с/без резекции грудной стенки – 3 случая, 4) диагностические торакотомии и операции на позвоночнике – 2 случая. При наличии отделенных метастазов проводились как одномоментные операции, так и двухэтапные вмешательства. Париемальную плеврэктомию выполняли всем больным, оперированным в объеме R<sub>0</sub> и R<sub>1</sub>. Полная циторедукция была выполнена в 16 случаях,



в 3 случаях – в объеме  $R_1$ , в остальных –  $R_2$ . После удаления опухолевых узлов гемиторакса, ушивания операционной раны и дренирования плевральной полости выполняли ее промывание по замкнутому контуру нагретым до 44 С р-ром цитостатика (митомидин С 20 мг/м<sup>2</sup>) в течение 90 минут.

*Результаты:* В целом отмечена удовлетворительная переносимость химиогипертермической перфузии плевральной полости. В послеоперационном периоде осложнения развились в 8 случаях, послеоперационная летальность составила 8,7% (2 случая). В группе больных, перенесших циторедукцию  $R_0$  с химиогипертермической перфузией плевральной полости отмечалась средняя продолжительность жизни 15,9 мес. (максимально до 5,5 лет), после  $R_1$ -циторедукции – 5 мес., после  $R_2$ -циторедукции – 3,5 мес. Средняя продолжительность жизни больных контрольной группы составила 4,1 мес.

*Заключение:* Проведенное исследование показывает эффективность оперативного лечения и химиогипертермической перфузии плевральной полости при канцероматозе плевры. Канцероматоз плевры не является противопоказанием к оперативному лечению.

## **ТОРАКОСКОПИЧЕСКИЕ И ВИДЕОАССИСТИРОВАННЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ МЕТАСТАЗАХ В ЛЕГКИХ**

Пикин О.В., Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Глушко В.И., Вурсол Д.А.,  
Амиралиев А.М., Мироненко Д.Е.  
ФГУ МНИОИ им.П.А.Герцена, г.Москва

*Задача исследования:* Изучить целесообразность видеоторакоскопических операций при метастазах в легких опухолей различных локализаций.

*Материал и методы:* Торакоскопические и видеоассистированные резекции легких при метастазах выполнены у 50 больных. Солитарный метастаз установлен у 36, единичные – у 12 и множественные – у 2 больных. При субплевральной локализации солитарного метастаза ВТС атипичная резекция выполнена у 33, торакоскопическая средняя лобэктомия – у 2 и анатомическая резекция язычковых сегментов – у 1 больного. При единичных и множественных метастазах (14 больных) использовали 3 варианта видеоассистированных операций, применяя методику «рука помощи».

*Результаты:* У больных, которым выполнена торакоскопическая резекция легкого по поводу солитарного метастаза, 1, 3-х и 5-летняя общая выживаемость составила 87,8%±6,2, 54,3%±5,8, 36,8%±6,1, а после открытой операции – 82,3%±5,8, 50,8%±6,3,

34,2%±6,0 соответственно. Достоверных различий, как в общей, так и безрецидивной выживаемости у больных оперированных торакоскопически и стандартным доступом не отмечено (log-rank, 0.078).

*Выводы:* Торакоскопическая операция при субплевральной локализации солитарного метастаза является методом выбора, а отдаленные результаты подобных вмешательств не уступают таковым выполненным открытым способом. При билатеральных метастазах методика видеоассистированного их удаления может быть альтернативой стернотомии и билатеральной торакотомии

## **МЕТАБОЛИЗМ АЛЬБУМИНА ПРИ ВЫСОКОТРАВМАТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ НА ПИЩЕВОДЕ. ЗНАЧЕНИЕ ПРОДЛЕННОЙ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ**

Саегараев А.К., Анисимов О.Г., Хасанов А.Ф.

Клинический онкологический диспансер МЗ РТ

*Актуальность:* Реконструктивные оперативные вмешательства на пищеводе характеризуются высокой степенью травматичности и развитием в раннем послеоперационном периоде хирургического стресс-ответа с выраженными нарушениями метаболической функции и состава белка. При этом, механизм этих изменений достаточно сложен, неоднозначен и мало изучен.

*Целью работы:* Изучение влияния продленной эпидуральной анестезии (ПЭА) на динамику содержания альбумина крови после экстирпации пищевода.

*Материалы и методы исследования:* В основной группе (18 больных) в течении 7 дней после операции проводилась ПЭА постоянным введением раствора наропина 0.2 % в дозе 4 - 12 мл в час и морфина 0.5 мг/сут. через катетер, установленный на уровне Th4-6. Контрольная группа (12 пациентов) обезболивалась внутримышечным введением морфина по требованию. Обе группы больных получали сбалансированное полноценное парентеральное клиническое питание. Исследовали динамику альбумина плазмы крови на 1, 3, 5, 7-е сутки после операции.

*Результаты и их обсуждения:* В обеих группах наблюдалось снижение альбумина в 1-е сутки после операции. При этом в контрольной группе динамика снижения альбумина в среднем составила – 13,1 г/л, было больше, чем в основной -10,2 г/л. На 3-е, 5-е сутки в основной группе содержание альбумина в плазме крови стабилизировалось – 30,1 г/л, 30,2 г/л соответственно, тогда как в контрольной группе продолжалось его

снижение - 26.5 г/л, 24.3 г/л в плазме крови. На 7-е сутки у пациентов с ПЭА отмечается динамическое повышение альбумина - 31.6 г/л, по сравнению с контрольной группой - 26.5 г/л.

*Выводы:* Полагаем, что продленная ПЭА должна рассматриваться как составная часть комплексной схемы ранней послеоперационной реабилитации пациентов. Приводит к снижению патологической гиперактивности нейроэндокринной и симпатикоадреналовой систем, регулирующих обменные процессы альбумина.

## **ДОМАШНЕЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ БОЛЬНЫХ С ПРОГРЕССИРУЮЩИМ СТЕНОЗОМ ПИЩЕВОДА В КОМПЛЕКСЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ**

Саеггараев А.К., Шаймуратов И.М., Хасанов А.Ф.

Клинический онкологический диспансер МЗ РТ, г.Казань

*Цель исследования:* Улучшение результатов хирургического лечения больных с прогрессирующим стенозом пищевода и развитием полной дисфагии.

*Основные результаты:* Парентеральное домашнее клиническое питание (ДКП) использовалось при невозможности проведения в комплексе предоперационной подготовки энтерального ДКП. В эту группу вошло 38 пациентов с прогрессирующим стенозом пищевода и развитием полной дисфагии. При этом, учитывая особенности хирургического вмешательства, в объеме резекции пищевода с одномоментной пластикой - проведение энтерального ДКП через гастростому было невозможным (высокий риск развития деформации желудка, развитие воспаления и спаек в зоне операции). Парентеральное ДКП проводилось в течении 3-5 суток до госпитализации. Затем, в течение 5-6 суток в комплексе предоперационной подготовки в стационаре и в послеоперационном периоде (6-7 суток) с постепенным переходом на зондовое и пероральное питание. Парентеральное ДКП проводилось в двух вариантах. В первом (3 пациента) использовалась классическая «трехбаночная методика». Одновременно в/в вводились растворы 10% глюкозы, аминокислот и жировой эмульсии. Весьма типичными были ошибки при соблюдении правил асептики и антисептики, наблюдалась неконтролируемая гипергликемия и электролитные нарушения. Требовался постоянный контроль. Во втором варианте (35 пациентов), для ДКП применялась более прогрессивная технология «все в одном» - трехкомпонентный раствор «Кабивен».

*Выводы:* Применение раствора «Кабивен» в домашних условиях показало явное пре-

имущество перед изолированным введением компонентов питания. Это - высокая технологичность, удобство и простота применения. Не надо рассчитывать дозу, скорость инфузии отдельных компонентов. Необходимо только выбрать нужный размер пакета в зависимости от массы тела и учета энергетических и белковых потерь. Практически исключается риск ошибок в дозировании и технике проведения ДКП.

## **РАННЯЯ ЭКСТУБАЦИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА**

Хасанов А. Ф., Сигал Е.И., Бурмистров М.В., Трифонов В. Р.,

Саеггараев А. К., Морошек А.А.

ГУЗ РКОД МЗ РТ, г.Казань

*Цель исследования:* Изучить частоту послеоперационных осложнений и летальность в хирургии злокачественных образований пищевода в зависимости от времени экстубации и факторов, влияющих на сроки экстубации.

*Материал и методы:* Проведён анализ 118 историй болезней пациентов, подвергнутых хирургическому и комбинированному лечению по поводу опухоли пищевода в период с января 2008 и декабрем 2009 года. В зависимости от времени экстубации больные разделены на две группы: 1-я группа (n=42) – больные экстубированные в течение не более 4 часов после операции (ранняя экстубация), 2-я группа (n=76) – больные, экстубированные в сроки более 4 часов после окончания операции (поздняя экстубация). Всем пациентам до операции был установлен эпидуральный катетер на уровне Th5 – Th8. Интраоперационная эпидуральная анальгезия местными анальгетиками с опиоидами проведена 39 (92,9%) больным 1-й группы и 43 (56,6%) больным 2-й группы. В послеоперационном периоде всем пациентам проводилась эпидуральная анальгезия местными анальгетиками с опиоидами.

*Результаты:* Различные осложнения в послеоперационном периоде развились у девяти (21,4%) пациентов 1-й группы и у тридцати трёх (43,4%) больных 2-й группы ( $p < 0,01$ ). В группе ранних экстубаций вследствие осложнений умер один (2,4%) больной, тогда как в группе поздних экстубаций умерло десять (13,2%) больных ( $p < 0,01$ ). В структуре послеоперационных осложнений в группе ранних экстубаций частичная несостоятельность анастомоза развилась у шести (14,3%) больных. Пневмонии развились у двух (4,8%) больных. В группе поздних экстубаций частичная несостоятельность анастомоза развилась у двенадцати (15,8%) больных. Пневмонии отмечены у двадцати трёх (30,3%) больных. Сочетанные осложнения отмечены у четырёх из девяти (44,4%) больных с ос-

ложнениями в 1-й группе и у двадцати двух из тридцати трёх (66,7) больных во 2-й группе. Причиной смерти в группе ранних экстубаций явилась двусторонняя абсцидирующая пневмония. В группе поздних экстубаций причиной смерти у трёх больных явился ОРДС, у трёх больных пневмонии и у четырёх сочетанные осложнения.

Изучение частоты послеоперационных осложнений у больных, которым интраоперационно проводилась эпидуральная анальгезия, показала, что у больных подвергнутых ранней экстубации осложнения развились у 23,1% ( 9 из 39), а в группе больных поздно экстубированных осложнения развились у 39,5% ( 17 из 43) больных ( $p < 0,05$ ). Из них умерли в группе ранних экстубаций 2,6% (1 из 39) больных и в группе поздних экстубаций 14% (6 из 43) больных ( $p < 0,01$ ).

*Выводы:* Исторически сложившаяся парадигма о необходимости, продлённой ИВЛ после высокотравматичных операций в послеоперационном периоде может быть подвергнута сомнению. Ранняя экстубация является безопасной процедурой и ассоциируется с меньшим количеством послеоперационных осложнений и летальностью, при условии, что пациенты имеют хорошее интраоперационное обезболивание с помощью грудного эпидурального компонента. Но данная проблема требует дальнейшего детального изучения.

## **АБДОМИНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ**

### **ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ МУЦИНОВ В КАРЦИНОМАХ ЖЕЛУДКА**

Гаганов Л.Е., Корсакова Н.А.

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г.Москва

Муцины (MUC) относятся к подклассу высокомолекулярных гликопротеинов (Carlstedt I., et al, 1983). В норме слизистая оболочка желудка экспрессирует MUC1, MUC5AC и MUC6, которые выполняют защитные функции, а так же передают сигналы, стимулирующие иммунные реакции. В очагах кишечной метаплазии появляется экспрессия MUC2 (Atlas Genet.Cytogenet.Oncol.Haematol., 2009). В карциномах желудка нарушаются как количественные, так и качественные показатели секреции муцинов. Ранее предпринимались попытки систематизировать эти изменения, использовать показатели экспрессии того или иного муцина в качестве прогностического маркера, создать иммунофенотипическую классификацию карцином желудка, однако результаты таких иссле-

дований фрагментарны, противоречивы и не дают комплексной оценки экспрессии муцинов в карциномах всех анатомических отделов (Wei X, et al, 2005; Barresi V., et al, 2006; Lillehoj E.P., et al, 2007; Li X-H., et al, 2008; Schmitz J.M., et al, 2009).

*Цель исследования:* Сравнительное изучение иммуногистохимической (ИГХ) экспрессии MUC1, -5AC, -6 и -2 в карциномах желудка, развившихся в кардиальном, фундальном и антральном отделах и переходных зонах между ними вне зависимости от гистологического типа опухоли.

*Материалы и методы:* Исследован операционный материал 55 гастрэктомий, возраст пациентов 27-75 лет, мужчин 30, женщин – 25. В кардии локализовалось 11 карцином, на границе кардии и тела (переходная зона I) – 8, теле - 9, на границе тела и антрального отдела (переходная зона II) – 10, антральном отделе – 17. Стадийность: Tins – 1 наблюдение, I – 1, II – 14, III – 39. По гистологическим типам опухоли распределились так: аденокарциномы – 12 наблюдений, низкодифференцированные аденокарциномы с перстневидноклеточным и/или недифференцированным компонентом – 22, перстневидноклеточный рак, в части случаев с наличием недифференцированного компонента рака – 20, недифференцированный рак – 1. ИГХ исследование по стандартной методике (Зверьков И.В., 1986; Гуревич Л.Е. и соавт., 1999). Использовали моноклональные антитела («Novocastra»), применяли КИТ DAKO (Strept AB Complex/HRP Duet, Mouse/Rabbit); в качестве хромогена - диаминобензидин - ДАВ (SIGMA) и АЕС (DAKO), ядра клеток докрасивали гематоксилином Майера.

Экспрессию оценивали по количеству иммунореактивных клеток, на 100 учтенных при увеличении  $\times 400$ . Сформированы 5 групп: I - минимальная иммунореактивность (окрашено от 1-5 опухолевых клеток), II - слабая (6-25), III - умеренная (26-50), IV - высокая (более 50), V – отсутствие ИГХ окрашивания. Статистическая обработка посредством программ SigmaPlot 11 и Microsoft Excel. Характеристика распределения представлена средней ( $M$ ) и стандартным отклонением ( $s$ ) в виде ( $M \pm s$ ). Для сравнения частот использовали критерий хи-квадрат. Значимость различий при  $p < 0,05$ .

Экспрессия муцинов в опухолевых клетках карцином желудка была диффузной цитоплазматической, мембранно-цитоплазматической и перинуклеарной. В 3-х наблюдениях экспрессия Muc2 была ядерной. Карциномы экспрессирующие Muc1 встретились в 52 наблюдениях ( $10,4 \pm 3$ ); Muc5AC - в 28 ( $5,6 \pm 4$ ); Muc6 – в 26 ( $5,2 \pm 3$ ) и Muc2 – в 25 ( $5 \pm 3$ ). Карциномы кардиального и фундального отдела экспрессировали Muc1 во всех случаях. Самая редкая экспрессия Muc5, Muc6 и Muc2 была в фундальном отделе (по 1 случаю,  $p < 0,001$ ). На границах анатомических отделов различия в частоте экспрессии были несущественными (для переходной зоны I  $p = 0,57$ ; для переходной зоны II

$p=0,053$ ). Карциномы, экспрессирующие Muc1, имели преимущественно высокую иммунореактивность (27 случаев), умеренную, слабую и минимальную в 8, 11 и 5 случаях соответственно. Степень иммунореактивности карцином к Muc5AC была высокой в 10 наблюдениях, умеренной, слабой и минимальной в 5, 8 и 5 случаях; к Muc6 высокой - в 4 наблюдениях, умеренной, слабой и минимальной в 7, 9 и 4; к Muc2 высокой - в 2, умеренной, слабой и минимальной в 3, 8 и 12. Изложенные различия достоверны ( $p<0,001$ ). Muc1 экспрессировали 2468 опухолевых клеток (среднее -  $494\pm 67$ ), Muc5AC - 928 ( $186\pm 131$ ), Muc6 - 680 ( $136\pm 102$ ), Muc2 - 380 ( $76\pm 63$ ) ( $p<0,001$ ). Наибольшая иммунореактивность к муцинам наблюдалась в карциномах, развившихся на границах анатомических отделов ( $p<0,001$ ). Исключение карциномы, экспрессирующие Muc2, иммунореактивность которых в переходных зонах I и II были ниже, чем в кардии и антральном отделе.

*Заключение:* Показатели экспрессии муцинов в карциномах разных отделов желудка неоднородны. Наиболее частым экспрессируемым муцином является Muc1, наиболее редким Muc2. Карциномы кардиального и фундального отдела чаще, чем других отделов желудка экспрессировали Muc1. Реже всего экспрессия Muc5, Muc6 и Muc2 наблюдалась в фундальном отделе. Различия в экспрессии муцинов между карциномами кардии, антрального отдела и переходных зон были несущественными. Наибольшее количество опухолевых клеток экспрессировали Muc1 (высокая иммунореактивность), наименьшее - Muc2 (низкая иммунореактивность). Наибольшая иммунореактивность к муцинам наблюдалась в карциномах, развившихся на границах анатомических отделов. Частота и интенсивность экспрессии муцинов не зависела от глубины инвазии опухоли.

## **АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ ДНК XRCC1 G280A XRCC1 C194T, XRCC1 G399A и XPD A751C У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА**

Дмитриева А.И., Новицкий В.В., Ракитин С.С., Севостьянова Н.В., Коломиец С.А.

ОГУЗ «Томский областной онкологический диспансер»;

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава», г.Томск

*Задача исследования:* Оценить полиморфизм генов эксцизионной репарации XRCC1 G280A XRCC1 C194T, XRCC1 G399A и XPD A751C при раке желудка

*Материал и методы:* Образцы ДНК 200 больных раком желудка были протипированы по четырем полиморфизмам генов эксцизионной репарации XRCC1 G280A

XRCC1 C194T, XRCC1 G399A и XPD A751C методом RT-ПЦР. Группу сравнения составили 260 клинически здоровых лиц.

*Результаты:* Анализ распределения вариантных генотипов C194T-полиморфизма гена XRCC1 показал статистически значимое увеличение частоты гетеро- (С/Т) (15,5%) и гомозигот (Т/Т) (1%) по вариантному аллелю Т у больных раком желудка по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц (6,92% и 0% соответственно). Риск развития рака желудка для носителей вариантных генотипов XRCC1 C194T составил 2,95 (CI<sub>95%</sub> 1,42-6,28). Выявлено двукратное увеличение частоты встречаемости минорного аллеля Т гена XRCC1 194 по сравнению с таковой у здоровых лиц (8,75% и 3,46% соответственно). OR=2,67 (CI<sub>95%</sub> 1,44-5,18). При исследовании полиморфизма гена XPD A751C у больных раком желудка выявлено статистически значимое увеличение частоты встречаемости вариантных генотипов СС (22,5%) и АС (31%), характеризующихся на уровне фенотипа сниженной эффективностью восстановления целостности ДНК, по сравнению с таковой у здоровых лиц (3% и 16,9% соответственно при p=0,000). Риск развития рака желудка для носителей вариантного АС-генотипа гена XPD 751 составил 3,1 (CI<sub>95%</sub> 1,53-5,30), СС-генотипа – 14,5 (CI<sub>95%</sub> 3,73-67,95). Частота вариантного аллеля С гена XPD у больных раком желудка оказалась значимо выше, чем у здоровых лиц (38% и 11,15% соответственно при p<0,005). При анализе распределения полиморфных вариантов гена эксцизионной репарации ДНК XRCC1 G280A и XRCC1 G399A (Arg280His) у больных раком желудка и здоровых лиц статистически значимых различий выявлено не было (p=0,114).

*Выводы:* Таким образом, у больных раком желудка выявлено увеличение частоты встречаемости полиморфных генотипов и аллелей генов ферментов эксцизионной репарации XPD 751 и XRCC1 194, носительство минорных аллелей которых выражается в увеличении рисковости для возникновения и развития рака желудка.

## **ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПЕЧЕНИ**

Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Швейкин А.О.

Московский научно-исследовательский онкологический институт им.П.А.Герцена

*Задача исследования:* Оценка непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения метастатического поражения печени при колоректальном раке.

*Материал и методы:* С 2005 года по настоящее время нами выполнено 70 резекций по



поводу метастазов колоректального рака. Среди оперированных пациентов мужчин было 36 (51,43%), а женщин – 34 (48,57%). Возраст больных варьировал от 23 до 78 лет, средний возраст составил  $57,8 \pm 10,7$  лет. При выполнении анатомических резекций печени мы всегда применяли атравматичный воротный доступ. Однако, начиная с января 2008 года, стали использовать модифицированную методику данного доступа, основанную на прецизионном выделении глиссоновых пучков. Также с 2008 года все больные, которым планировалось выполнение хирургического вмешательства на печени, подвергались углубленному предоперационному обследованию, направленному на оценку функциональных резервов печени и определение риска развития специфических пострезекционных осложнений. В представленный спектр обследований входят статическая и динамическая сцинтиграфия печени, ультразвуковая оценка кровотока по печёночным и селезёночной артериям и дыхательный тест с метацитином  $^{13}\text{C}$ .

*Результаты:* В послеоперационном периоде специфические послеоперационные осложнения были выявлены у 6 больных (8,57%). У 4-х больных возникла транзиторная печёночная недостаточность, у одного больного – асцит, у одного больного – желчный свищ. Тактика послеоперационной терапии больных строилась на основании результатов предоперационной оценки функциональных резервов печени. Больные со снижением функциональной активности печени получали более мощную послеоперационную терапию. К настоящему моменту прослежена 1 и 3-летняя выживаемость среди данной группы больных, которая составила  $91,1 \pm 5,4\%$  и  $48,9 \pm 6,9\%$ , соответственно.

*Выводы:* Резекционной хирургии по-прежнему принадлежит ведущая роль в лечении опухолевых поражений печени. Важнейшую роль в профилактике осложнений играет предоперационная оценка функциональных резервов печени и объёма остающейся функционирующей паренхимы.

## **СКРИНИНГ И ТАКТИКА ПРИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОМ РАКЕ**

Трандофилов М.М., Фомин В.С., Зинатулин Д.Р.

ГОУ ВПО «МГМСУ», 33 ГКБ, г.Москва

*Задача исследования:* Апробация алгоритма выявления гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) и выбор тактики хирургического лечения ГЦР.

*Материалы и методы:* За период 2005-2010гг. на базе 33 ГКБ, наблюдались 24 пациента с верифицированным диагнозом ГЦР. Преобладал мужской пол (~80%). Средний возраст –  $56,32 \pm 2,65$  лет. Все пациенты были обследованы в соответствии с МЭС ДЗ

г.Москвы и диагностическом алгоритмом выявления ГЦР по Bruix et al. (2001).

*Результаты:* За указанный период было пролечено 3270 пациентов с циррозом печени (ЦП) различного генеза. В ходе диагностического поиска применялся алгоритм Bruix et al. (2001): динамическое УЗИ и контроль уровня АФР каждые 6 месяцев у пациентов групп риска по ГЦР. В ходе плановых УЗИ брюшной полости у больных с циррозом печени обращалось внимание на выявление узлов в паренхиме печени, что при сочетании с повышенными значениями АФР позволяло заподозрить ГЦР. Нами очаговые образования печени обнаружены у 357 пациентов: по данным УЗИ брюшной полости (n=334), остальные (n=23) - при компьютерном сканировании. Из перечисленных пациентов выделено 24 пациента, которые, по критериям Bruix et al. (2001), были подозрительны в отношении ГЦР, что составило 0,73% от общего количества пациентов с ЦП и 6,7% от числа пациентов с очаговыми образованиями на фоне ЦП. Биопсия позволила морфологически верифицировать диагноз, подтвердив правомочность вышеприведенного алгоритма. В нашей клинике лечение продолжили 19 пациентов. В ходе выработки тактики проводимого лечения мы руководствовались Барселонской классификацией ГЦР (1999) и алгоритмом El-Serag et al. (2009). Резекция печени выполнялась нами у 7 пациентов (сегментэтомия IV – 1; правосторонняя гемигепатэктомия – 4; левосторонняя гемигепатэктомия - 2). 1 летальный исход через 19 месяцев после операции. Радиочастотная абляция (РЧА) изолированно применена у 5-и пациентов при ранней стадии заболевания с наличием в каждом наблюдении 3-х и более очагов от 3см в диаметре с 1 летальным исходом. Нами у 7 пациентов методика РЧА дополнялась регионарной химиотерапией доксорубицином - 2 летальных исхода через 1 и 1,5 года.

*Заключение:* Проблема лечения ГЦР занимает одну из ведущих позиций в онкогепатологии. Необходимо использование скрининговых программ в группах риска для увеличения выявляемости ГЦР на ранних стадиях. Обязательным следует считать четкое стадирование ГЦР с использованием утвержденных классификаций для оптимизации хирургической тактики.

## **МУТАЦИИ ГЕНОВ C-KIT И PDGFRA КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖКТ**

Цыганова И.В.

РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Москва

*Задача исследования:* Экспрессия рецептора CD117 (KIT) за счет мутации в гене *c-Kit*

является характерной особенностью стромальных опухолей ЖКТ (ГИСО) и показанием к назначению молекулярно-направленной (таргетной) терапии. Анализ мутаций необходим при выборе тирозинкиназных ингибиторов, так, к иматинибу наиболее чувствительны опухоли с мутациями 11 экзона гена *c-Kit*. Однако прогностическая роль собственно мутаций до сих пор не изучена. Целью работы является анализ мутационного статуса и клинико-морфологических особенностей ГИСО для оценки выживаемости больных в зависимости от типа и локализации мутации до назначения таргетной терапии.

*Материалы и методы:* Исследованы мутации генов *c-Kit* (9, 11, 13 и 17 экзоны) и *PDGFRA* (12, 14 и 18 экзоны) в ДНК из 120 стромальных опухолей ЖКТ. Проведен анализ клинико-морфологических данных 120 ГИСО, из которых 56% локализованы в желудке, 36% - в тонкой кишке, 5% - в толстой кишке и 3% - внеорганные. Общую выживаемость больных ГИСО оценивали после операции до начала таргетной терапии.

*Результаты:* Изучение клинико-морфологических данных показало, что благоприятными факторами прогноза являются локализация опухоли в желудке ( $p=0,0167$ ), размер менее 10см ( $p=0,0011$ ) и I степень злокачественности по системе FNCLCC (0,0015), которая учитывает число митозов, некроз и уровень дифференцировки.

Анализ ДНК 120 стромальных опухолей ЖКТ выявил мутацию гена *c-Kit* в 84,2%, гена *PDGFRA* – в 9,2% ГИСО, остальные 6,6% опухолей имели *c-Kit* и *PDGFRA* дикого типа. При анализе этих групп наиболее высокая общая выживаемость отмечена у больных ГИСО с мутациями 18 экзона *PDGFRA*, а самая низкая – у больных ГИСО без мутаций.

Наиболее частыми мутациями в ГИСО различной локализации являются мутации 11 экзона гена *c-Kit* (69,2%): делеции 5'-конца, центральные делеции, точечные замены и дупликации 3'-конца. Мутации 9 экзона *c-Kit* выявлены в 14,9% опухолей, преимущественно тонкой кишки, а первичные мутации в 13 и 17 экзонах - в 3 опухолях желудка. Анализ выживаемости больных ГИСО с мутацией гена *c-Kit* показал наиболее высокий уровень выживаемости больных с дупликациями и точечными заменами 11 экзона ( $p=0,0680$ ). Самая низкая выживаемость у больных ГИСО с центральными делециями в 11 экзоне гена *c-Kit*, а также у больных с мутациями 9 экзона. Полученные данные могут представлять интерес при назначении адьювантной терапии.

*Выводы:* Тип и локализация мутации генов *c-Kit* и *PDGFRA* являются факторами прогноза стромальных опухолей ЖКТ наряду с размером опухоли, ее локализацией и степенью злокачественности.

## ОНКОПРОКТОЛОГИЯ

### ИММУНОАНАЛИЗ СЫВОРОТОК ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ КИШЕЧНИКА И ЗДОРОВЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ГЛИКОЧИПАХ

Бутвиловская В.И.<sup>1</sup>, Поплетаева С. Б.<sup>1</sup>, Зубцова Ж.И.<sup>1</sup>, Зубцов Д.<sup>1</sup>,  
Шилова Н.В.<sup>2</sup>, Бовин Н.В.<sup>2</sup>, Рубина А.Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт Молекулярной Биологии им.В.А.Энгельгардта РАН;

<sup>2</sup>Институт Биоорганической Химии им.М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН,  
г.Москва

*Задача исследования:* Создать биологический микрочип (биочип), с иммобилизованными онкоассоциированными сахарами для диагностики рака кишечника. Разработать процедуру проведения иммуноанализа для выявления уровня антител (IgG, IgA, IgM) к сахаридам в сыворотке крови человека. Определить значения нормы для антител к данным сахаридам в группе здоровых доноров. Выявить различия в уровнях иммуноглобулинов к онкоассоциированным сахаридам между группами здоровых доноров и онкологических пациентов.

*Материал и методы:* По технологии, разработанной в ИМБ РАН, изготовлена серия биочипов, гелевые элементы которых содержали иммобилизованные сахараиды, ассоциированные с раком кишечника (P1, Tn, LeY, TF, SiaTn, SiaLeA, Mb4Gn). Суммарный уровень иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) в сыворотках крови (100 здоровых доноров и 30 пациентов с раком кишечника) к указанным выше сахаридам определяли методом иммуноанализа с флуоресцентной регистрацией сигнала на биочипах. Регистрацию и расчет интенсивности флуоресцентного сигнала от каждой ячейки проводили с помощью флуоресцентного анализатора биочипов (ИМБ РАН). В группе больных раком кишечника также измеряли концентрации онкомаркеров РЭА и СА 19-9 методом ИФА с использованием наборов «CanAg-Fujirebio».

*Результаты:* Определена норма содержания иммуноглобулинов в сыворотке здоровых доноров для каждого онкоассоциированного сахараиды. Показано, что для сывороток пациентов с раком кишечника превышение концентрации уровня антител над нормой хотя бы по одному онкоассоциированному сахариду наблюдается в 21 случае из 30. В тех же образцах сывороток крови методом ИФА измерена концентрация СА 19-9 и РЭА и показано, что из 30 онкологических сывороток только в 5 случаях наблюдается превышение концентраций РЭА или СА 19-9 по сравнению с нормой.

*Выводы:* Определение уровня иммуноглобулинов к онкоассоциированным сахаридам в формате биочипа может быть рекомендовано для дополнительной диагностики рака кишечника совместно с определением концентрации РЭА и СА 19-9 в сыворотке пациента.

## **ЧАСТОТА МУТАЦИЙ K-RAS В ОПУХОЛЯХ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ**

Гагарин И.М., Мочальникова В.В., Мазуренко Н.Н.

НИИ Канцерогенеза РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Москва

*Задача исследования:* Современные подходы лечения колоректального рака (КРР) включают таргетную терапию препаратами эрбитукс или вектибикс, которые представляют собой моноклональные антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR). Как показали многочисленные исследования, терапия КРР этими препаратами эффективна при отсутствии активирующих мутаций в малом G-белке (ГТФазе) KRAS, участвующем в передаче митогенного сигнала от тирозинкиназного рецептора. Цель исследования состояла в определении мутации в 12 и 13 кодонах гена KRAS, кодирующих сайт связывания ГТФ, в опухолях различной локализации у больных КРР.

*Материал и методы:* Проведен анализ мутаций гена KRAS ПЦР с последующим секвенированием в 237 препаратах ДНК, полученных при микродиссекции архивных срезов операционных биопсий КРР (223 первичных опухоли и 14 метастазов) от 116 мужчин и 121 женщины. Средний возраст пациентов (56 лет муж. и 55 лет жен.) и частота встречаемости колоректальных опухолей различной локализации у мужчин и женщин существенно не различались. Наиболее часто выявлены опухоли прямой кишки (44%), сигмовидной (31%) и ободочной (18%), тогда как наименее распространенные опухоли слепой кишки (6,3%) чаще встречались у женщин (4,6%), чем у мужчин (1,7%).

*Результаты:* Мутации экзона 2 гена KRAS выявлены в 39,2% (93/237) случаев КРР, причем 88% (82/93) мутаций локализовалось в 12 кодоне и 12% (11/93) - в 13 кодоне. Обращает внимание относительно высокая частота мутаций в 13 кодоне KRAS. Наиболее распространены замены глицина в 12 кодоне гена KRAS на аспарагиновую кислоту (39% мутаций) или валин (31% мутаций). Не выявлено различий в частоте мутаций в экзоне 2 гена KRAS у мужчин и женщин в опухолях различной локализации, за исключением опухолей прямой кишки: у женщин мутации обнаружены в 2 раза чаще (21/39, 53,8%), чем у мужчин (10/38, 26,3%).

*Выводы:* 60% больных КРР не имеют мутаций в гене *KRAS* в опухолевой ДНК и могут быть чувствительны к таргетной терапии препаратами на основе моноклональных антител к EGFR. В наиболее распространенных опухолях прямой кишки частота мутации в гене *KRAS* у женщин вдвое выше, чем у мужчин. Наименее распространенные опухоли слепой кишки чаще встречались у женщин.

## **ХИМИЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ЛОКАЛЬНОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО АНАЛЬНОГО РАКА**

Давиденко И.С., Казанцева М.В., Василенко И.Н., Ишкова Е.А.,  
Мамаева Е.М, Мнацаканян Л.А.

Краевой онкологический диспансер, г.Краснодар

*Введение:* Рак анального канала является редким заболеванием и составляет в 1,3% от всех опухолей толстой кишки. В России в 2009 заболеваемость составила 0,8 на 100 тыс. населения, в Краснодарском крае - 0,7 на 100 тыс. населения. Химиолучевая терапия в настоящее время является стандартом в лечении локального анального рака.

*Цель и задачи работы:* Повысить эффективность лечения, изучить ближайшие и отдаленные результаты у больных раком анального канала, получивших химиолучевую терапию.

*Материалы и методы:* Нами с 2007-2010г. пролечено 14 пациентов с плоскоклеточным раком анального канала, средний возраст 51 год со II и III стадией. Химиотерапия проводилась по схеме: митомицин 10 мг/м<sup>2</sup> 1 день, в.в инфузия, 5-фторурацил 750 мг/м<sup>2</sup>, суточная инфузия 1-5 дни (1 курс). С 6 дня начиналось лучевое лечение: 1-й этап – дистанционное облучение (первичная опухоль и региональные лимфоколлекторы (параректальные и паховые) проводилось методом секторного качания и статическим методом на линейном ускорителе электронов "СЛ-75-5 МТ". Разовая доза (РОД)-2,5Гр, Суммарная доза(СОД) эквивалентна 40Гр. С 29 по 33 день проводился 2 курс химиотерапии. Второй этап лучевой терапии проводился на 43 день: облучение зоны первичного поражения в виде внутрисполостной лучевой терапии на аппарате "Мультисорс", РОД 3Гр, до СОД эквивалентной 65Гр. После 2 этапа лучевой терапии проводилось еще 4 курса химиотерапии по данной схеме каждый 29 день.

*Результаты терапии:* Полная ремиссия (клинико-морфологическая) наблюдалась у 78,6%(11 пациенток) и у 2(14,2%) пациенток наблюдался полный клинический эффект и морфологический эффект 75%, у 1(7,1%)пациентки наблюдалась частичная регрессия

опухоли>75%. Медиана длительности безрецидивного периода составила 16,7 мес. Медиана выживаемости равна 18,4 мес.

*Выводы:* Полученные результаты проведенного лечения даже у небольшой группы пациентов дают возможность рекомендовать данный режим терапии для лечения локального рака анального канала.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПАРААОРТАЛЬНОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ**

Дудка А.С., Баранов А.В., Коньков Р.В.

Краснодарский клинический онкологический диспансер

Обоснованность парааортальной лимфодиссекции при операциях по поводу рака прямой кишки и определение показаний к этому травматичному и сложному этапу операции до сих пор является дискуссионной.

*Цель работы:* Изучение отдаленных результатов и определение показаний к проведению парааортальных лимфодиссекций при раке прямой кишки.

*Материалы и методы:* В 7 отделении колопроктологии Краснодарского онкологического диспансера за период с 2000г по 2005г. было произведено 999 операций по поводу рака прямой кишки. В 576 случаях выявлены увеличенные лимфоузлы устья нижнебрюшечных сосудов (сторожевые), с проведением их экспресс-биопсии. В этой группе мужчин было 294, женщин 282, средний возраст составлял 65 лет.

*Полученные результаты:* При раке прямой кишки, не выходящем за пределы висцеральной фасции (Т1-Т3) в 29,1% (168 пациентов) наблюдений были выявлены метастазы в лимфатических узлах параректальной клетчатки, в 11,9% (69 случаев) – в нижнебрюшечной группе и в 2,1% (12 случаев) – поражение узлов по восходящему пути. При раке прямой кишки, выходящем за пределы висцеральной фасции (Т4) в 79,3%(457) наблюдений были выявлены метастазы в лимфатических узлах параректальной клетчатки, в 41,8%(241) – нижне-брюшечной группе и в 23,9%(138) – поражение узлов по восходящему пути. В 94,3%(543) по гистологической структуре пришлось на аденокарциному различной степени дифференцировки, 4,9%(28) - слизееобразующую аденокарциному, 0,8%(5) на перстневидно-клеточный, плоскоклеточный рак, а также менее часто встречающиеся виды опухолей. При наличии непораженных сторожевых лимфоузлов в парааортальной клетчатке метастазов не было обнаружено ни в одном случае. Частота местных рецидивов составила 12,8% (74 больных). Кровопотеря

во время операции в среднем на уровне  $400 \pm 40$  мл, среднее время операции 3ч.  $47 \pm 22$  мин. Спаечная кишечная непроходимость развилась в 29 случаях (5%), что потребовало проведение повторных операций с выполнением энтеролизиса.

В первой группе больных ( $n=56$ ) во время операции произведена только тотальная мезоректумэктомия. Во второй группе больных ( $n=58$ ) во время операции произведена тотальная мезоректумэктомия с парааортальной лимфодиссекцией. Пятилетняя выживаемость в первой группе составила 57,14% (32 пациента), во второй группе 56,8% (33 пациента).

*Выводы:* Выполнение парааортальной лимфодиссекции не увеличивает показатели пятилетней выживаемости, необходимость дополнения тотальной мезоректумэктомии выполнением расширенной аорто-подвздошно-тазовой лимфаденэктомией существует только при наличии опухоли, выходящей за пределы стенки кишки (T4) и при наличии видимых измененных лимфоузлов парааортальной клетчатки, подтвержденных методом экспресс-биопсии.

## **НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНИ**

Елинов А.П., Мамонтов К.Г., Лазарев А.Ф., Котельников А.Г.,  
Игитов В.И., Лазарев С.А., Белоножка А.В.  
АФ ГУ РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Барнаул

*Задача:* Изучить эффективность применения неоадьювантной химиотерапии как компонента комплексного лечения больных колоректальным раком с метастазами в печени.

*Материал и методы:* Мы располагаем опытом 92 внутриартериальных инфузий у 52 больных колоректальным раком имеющих метастазы в печени, развившиеся спустя разные сроки после радикальных операций. Среди пациентов женщин было 32 (61,5%), мужчин 20 (38,5%). Средний возраст больных составил  $53,2 \pm 2,9$  года. Наличие или отсутствие эффекта определялось спустя от 3-4 недель с момента начала лечения до 2-3 месяцев. При положительных результатах терапии решался вопрос о повторных курсах внутриартериальной химиотерапии. При наличии положительного эффекта число курсов колебалось от 4 до 9. Наиболее часто использовали комбинацию 5-фторурацила и лейковорина. Курсовые дозы препаратов варьировали 3750 – 5000 мг для 5-фторурацила и 100-250 мг для лейковорина. В последующем мы стали применять с хорошим клиническим эффектом карбоплатин (450 мг) и элоксатин (в дозе 200-300 мг).



Для профилактики тромбоза катетера применяли низкомолекулярные гепарины (фраксипарин, клексан).

*Результаты:* Из 52 больных регистрируемое уменьшение размеров метастазов в печени отмечено у 43. В последующем большинству пациентов (37) были выполнены радикальные операции на печени (различные варианты расширенных левосторонних и правосторонних гемигепатэктомий). Послеоперационное течение было стандартным. Сроки заживления лапаротомной раны и длительность пребывания в стационаре обычные. Число и характер послеоперационных осложнений не отличались от таковых по сравнению с пациентами, которые не получали предоперационную химиотерапию.

*Выводы:* Неoadьювантная внутриартериальная химиотерапия может быть, более широко использоваться при колоректальном раке с метастазами в печени.

## **ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НОВЫХ ИММУНОФЕРМЕНТНЫХ КОПРО-ТЕСТОВ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ И ДРУГИХ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

Зенкина Е.В., Сергеева Н.С., Маршутина Н.В.

ФГУ МНИОИ им.П.А.Герцена Росмедтехнологий

*Задача исследования:* Оценка диагностической чувствительности трех новых иммуноферментных копро-тестов, выявляющих в кале гемоглобин человека (hHb), комплекс гемоглобина человека с гаптоглобином (hHb/Hp), а также опухолевую форму пируваткиназы (fTu M2-РК) в отношении КРР, рака желудка (РЖ) или рака пищевода (РП), а также других клинически значимых заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

*Материалы и методы:* Иммуноферментным методом было исследовано содержание hHb, hHb/Hp и fTu M2-РК в образцах кала 117 первичных больных КРР, 61 больных РЖ или РП, 21 пациента с язвенным колитом (ЯК) в стадии обострения, 18 пациентов с ЯК в ремиссии, 18 пациентов с полипами кишечника (ПК) и 60 доноров. Использованы следующие дискриминационные уровни (ДУ): hHb – 2,0 мкг/мл, hHb/Hp- 2,0 мкг/мл – рекомендованный фирмой-производителем и 0,5 мкг/мл – вычисленный и предлагаемый нами, fTu M2-РК-4,0 ед/мл.

*Результаты:* Средняя концентрация hHb (в мкг/мл) у больных КРР, РЖ или РП, ЯК (обострение), ЯК (ремиссия), ПК и доноров была равна: 160,4±44,2, 14,1±6,3, 94,2±26,2, 12,4±3,4, 4,7±2,7, и 0,7±0,1 мкг/мл, соответственно, а доля случаев повышения состава

вила- 88,7%, 47,5%, 85,7%, 66,7%, 22,2% и 5,0% соответственно. Средние значения hHb/Нр (в мкг/мл) в этих группах в том же порядке равнялись: 44,3±9,8, 3,9±2, 29,4±11,9, 5,6±2,6, 1,0±0,7 и 0,1±0,1 (мкг/мл); а доля случаев превышения (при ДУ>2,0 мкг/мл) составила 76,1%, 18,0%, 78,3%, 33,3%, 11,1% и 0%. Снижение ДУ (hHb/Нр) до 0,5 мкг/мл привело к увеличению чувствительности метода в отношении КРР (с 76,1% до 87,2%) при незначительной потере специфичности (со 100% до 98,3%). При РЖ или РП снижение ДУ до 0,5 мкг/мл увеличило чувствительность метода при данной патологии с 18,0% до 34,4%. Средние уровни fTu M2-РК наиболее высокими оказались у пациентов с ЯК в стадии обострения (163,8±51,8 ед/мл) и при КРР (75,9±16,3 ед/мл). Далее - в порядке убывания: РЖ или РП (23,0±7,4 ед/мл), ЯК в ремиссии (6,3±2,0 ед/мл), ПК (4,1±1,3 ед/мл) и не превосходили норму у доноров (2,1±0,4 ед/мл). Доля случаев превышения ДУ fTu M2-РК у больных КРР, РЖ или РП, ЯК (обострение), ЯК (ремиссия), ПК и у доноров составила 78,2%, 68,4%, 95,5%, 29,4%, 27,8% и 13,7%, соответственно.

*Выводы:* Иммуноферментные копро-тесты, выявляющие в кале hHb, hHb/Нр и fTu M2-РК, представляются перспективными для активного выявления больных КРР, РЖ или РП, а также другими клинически значимыми заболеваниями ЖКТ. При позитивных результатах хотя бы одного из копро-тестов, вероятно, необходимо дообследование всего ЖКТ.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ**

Избагамбетов Н.А.

Казахский НИИ онкологии и радиологии, г. Алматы

*Задача исследования:* Повышение эффективности лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки.

*Материалы и методы исследования:* Оценены результаты лечения 213 больных раком прямой кишки: 78 пациентов подвергнуты только хирургическому лечению (1-я группа); 74 – с применением неоадьювантной полихимиотерапии и последующего оперативного вмешательства (2-я группа); 64 больных – с предоперационной лучевой терапией и операцией (3-я группа). Пациентам второй группы проводилось 2 курса полихимиотерапии по схеме: иринотекан 100мг/кг 1р/3 нед, 5-фторурацил 1000 мг/кг 1р/3 нед, лейковорин 100 мг/кг 1р/3 нед. Операция выполнялась через 3 недели после за-

вершения второго курса. Третьей группе больных облучение проводили в течение 5 дней, разовой очаговой дозой 5 Гр и суммарной - 25 Гр. Оперативное вмешательство проводили в первые 1-3 сутки после завершения облучения.

*Результаты:* Сравнивая частоту возникновения местных рецидивов и отдаленных метастазов в зависимости от метода предоперационного лечения, нами отмечены следующие интересные данные. При проведении неоадьювантной полихимиотерапии частота метастазов (14,5%) существенно ниже, чем при хирургическом лечении (34,1%) и предоперационной лучевой терапии (25,2%). Тогда как предоперационная лучевая терапия (18,2%) значительно снизила частоту локорегионарных рецидивов по сравнению с хирургическим лечением (32,4%) и неоадьювантной полихимиотерапией (24,3%). Пятилетняя выживаемость в группе с предоперационной полихимиотерапией составила 57,1%, в группе с предоперационной лучевой терапией - 51,1% и в группе хирургического лечения 36,5%.

*Выводы:* Сравнительный анализ результатов лечения рака прямой кишки показал преимущество комбинированных методов лечения по сравнению с хирургическим и необходимость дальнейшей разработки различных вариантов неоадьювантной режимов.

## **ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ**

Каушанский В.Б., Уваров И.Б., Виниченко А.В., Ермаков Е.А.,  
Мурашко Р.А., Каушанская С.Ю.

ГУЗ Клинический онкологический диспансер №1 ДЗ КК, г.Краснодар

*Цель:* Изучение возможностей улучшения выживаемости в зависимости от объема оперативного вмешательства и последующего комбинированного лечения у больных колоректальным раком (КРР) с метастатическим поражением печени.

*Материалы и методы:* Проанализированы результаты лечения 1276 пациентов с КРР, у 192 (15,04%) из них при поступлении диагностировано метастатическое поражение печени. Из этого количества больных симптоматические операции выполнены у 126 (65,62%) больных (I группа), паллиативные операции с удалением первичной опухоли у 54 (28,15%) пациентов (II группа), расширенные операции с атипической резекцией печени у 12 (6,25 %) больных (III группа).

*Результаты:* Медиана выживаемости пациентов I группы составила 5,6 мес., дополни-

тельное лекарственное лечение не оказывало статистически значимого влияния. У пациентов II группы в послеоперационном периоде проводилось от 3 до 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ) с КТ-контролем, после чего у 6 (3,12%) пациентов выполнены анатомические резекции печени: правосторонняя (4) и левосторонняя (2) гемигепатэктомия. Основными критериями отбора на резекцию печени считаем: отсутствие метастазов в других органах, положительный эффект от проведенной ХТ, отсутствие тяжелой сопутствующей патологии, достаточный функциональный резерв печени и возможность оставления не менее 40% печеночной паренхимы. Медиана выживаемости во II группе у пациентов, которым не проводилась ХТ (по тем или иным причинам) составила 10,3 мес., среди пациентов, которым проводилась ПХТ – 22,4 мес., а среди больных, которым выполнена ПХТ + резекция печени – 34,2 мес. ( $p < 0,05$ ). Медиана выживаемости пациентов в III группе составила 27,1 месяцев.

*Выводы:* Прогноз выживаемости больных КРР с метастазами в печень зависит от объема поражения печени, объема оперативного вмешательства и последующего лекарственного лечения. Наилучших результатов позволяет добиться комбинированное лечение, включающее паллиативную операцию с удалением первичной опухоли, последующую ПХТ и хирургическое вмешательство на печени. Одномоментные операции с атипической резекцией печени показаны при краевой локализации единичных метастазов небольшого диаметра в одной доле либо при билобарном поражении. Анатомические резекции доли печени при солитарных метастазах целесообразно выполнять вторым этапом после удаления первичной опухоли и проведения 3 – 6 курсов ПХТ.

## **НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРМОХИМИОТЕРАПИИ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ**

Курпешев О.К.<sup>1</sup>, Флоровская Н.Ю.<sup>2</sup>, Бердов Б.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>МРНЦ РАМН, г.Обнинск;

<sup>2</sup>Мурманский областной онкологический диспансер

*Актуальность исследования:* К моменту установления диагноза у 20-25% больных колоректальным раком (КРР) уже имеются отдаленные метастазы, еще у 50% они появляются в процессе динамического наблюдения и становятся причиной их смерти. Наиболее частой локализацией метастазов КРР является печень (38-60%). В большинстве случаев эти больные признаются инкурабельными и получают только симптоматическую терапию. В связи с этим разработана методика лечения больных с этой патологией

является актуальной.

*Цель исследования:* Оценить эффективность комбинированного метода лечения метастазов в печень с использованием локорегионарной гипертермии (ЛРГТ) и химиотерапии (ХТ).

*Материалы и методы:* За период с 2007 г. по 2010 г. в Мурманском ООД 35 больным множественными неоперабельными метастазами КРР в печень проведена термохимиотерапия (ТХТ). У 8 из них отмечено прогрессирование метастатического процесса после предшествующей ХТ. У всех больных первичная опухоль находилась в состоянии ремиссии или стабилизации. Курсы ХТ проводили с использованием 5ФУ и лейковорина в течение 5 дней с интервалами 3-4 недели. ЛРГТ, в количестве от 4 до 12 сеансов, осуществляли на установке «Thermotron RF-8» (8 МГц) непосредственно после введения химиопрепаратов, 2 раза в неделю с общей продолжительностью воздействия 45-70 мин. Термометрию осуществляли в мтс и паренхиме печени и/или пищеводе на уровне Th8. Результаты лечения оценивали по качеству и продолжительности жизни больных, непосредственному эффекту, лабораторных и инструментальных данных.

*Результаты:* Результаты лечения проанализированы у 30 больных. Остальные 5 пациентов не включены в анализ из-за развития в процессе или после лечения метастазов в легких (2), рецидива первичной опухоли (2) и одному, из-за образования послеоперационного свища, которому было проведено всего 2 сеанса ЛРГТ. Объективный эффект получен у 10 (33,4%) больных: полная регрессия метастазов имела место у 2 больных (6,7%), частичная - у 8 (26,7%). Стабилизацию роста метастазов наблюдали у 19 (63,3%) пациентов, прогрессирование - у 1 (3,7%). Гематологическая токсичность и токсические поражения других критических органов не превышали 2 ст. Медиана выживаемости составила 22,4 мес.

*Выводы:* Полученные данные свидетельствуют о перспективности применения ЛРГТ при химиотерапии метастазов КРР в печень.

## **ВНУТРИБРЮШИННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ**

Порунов В.Ю., Игитов В.И., Лазарев А.Ф., Мамонтов Г.К., Белоножка А.В.,  
Лазарев С.А., Елинов А.П., Ковригин А.О.  
АФ РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Барнаул

Задача: Оценить эффективность использования внутрибрюшинной химиотерапии при

диссеминированном раке прямой кишки с поражением брюшины.

*Материал и методы:* В отделении колопроктологии ГУЗ АКОД 71 больным внутрибрюшинная химио-иммуноterapia была проведена после паллиативных оперативных вмешательств или пробных лапаротомий. Среди пациентов, которым проводилась внутрибрюшинная химио-иммуноterapia было 57 человек, имеющих канцероматоз брюшины с асцитом. Для контроля было взято 29 пациентов с асцитом, которым проводилась системная химиотерапия.

*Результаты:* Проведение внутрибрюшинной химио-иммунотерапии снижало образование асцитической жидкости с  $127,4 \pm 15,8 \text{ см}^3$  перед началом лечения до  $60,2 \pm 5,4 \text{ см}^3$  на 20-е сутки с момента начала внутрибрюшинной химиотерапии. Системная химиотерапия достоверно не снижала количество образующейся асцитической жидкости. Так, если 9 и 18-месячная выживаемость больных с отсутствием карциноматоза брюшины (37 пациентов с неудаляемыми опухолями) составила соответственно 72,9% и 21,6% , то при наличии карциноматоза (57 больных) она снижалась до 39,3% и 7,1% соответственно. Средняя продолжительность жизни больных с канцероматозом и асцитом составила  $5,8 \pm 0,4$  месяца в контрольной группе и  $9,2 \pm 0,6$  месяца у больных, получавших внутрибрюшинную химио-иммуноterapia.

*Выводы:* Внутрибрюшинная химио-иммуноterapia может быть более широко использована для профилактики и лечения карциноматоза брюшины после радикальных и паллиативных операций.

## **ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ КРУПНЫХ АДЕНОМ ПРЯМОЙ КИШКИ**

Филон А.Ф., Пересада И.В.

Государственный научный центр колопроктологии Росмедтехнологий, г.Москва

*Задача исследования:* Сравнительная оценка эффективности безгазовой трансанальной эндохирургии с эндоскопическими электроэксцизиями и трансанальными иссечениями крупных аденом прямой кишки.

*Материал и методы:* В ГНЦК с 1999 по 2009 год включительно у 378 больных с крупными доброкачественными новообразованиями прямой кишки, размер которых превышал 3см., были выполнены миниинвазивные трансанальные хирургические вмешательства. Основная группа: 146 (38,6%) пациентов, у которых были выполнены безгазовые трансанальные эндохирургические операции. 1-я контрольная группа: 59 (15,6%) пациентов, у которых производилось трансанальное иссечение крупной аденомы пря-

мой кишки. Во 2-ю контрольную группу были включены 173 (45,8%) больных с крупными аденомами прямой кишки, которым было выполнено их эндоскопическое удаление.

*Результаты:* В послеоперационном периоде осложнения были отмечены у 4 (2,7%) пациентов в основной группе, у 7 (11,9%) больных – в 1-й контрольной, у 5 (2,8%) больных 2-й контрольной группе. Рецидивы заболевания возникли у 11 (7,6%) пациентов после трансанальных эндохирургических операций, у 12 (20,3%) больных после трансанальных иссечений, и в 31 (17,9%) наблюдении после эндоскопических электроэксцизий. Применение трансанальной безгазовой хирургии привело к появлению статистически достоверных различий как при сравнении с трансанальными иссечениями ( $p = 0,006$ ), так и с эндоскопическими удалениями ( $p = 0,008$ ). Наиболее высокая вероятность развития рецидива заболевания имеется у пациентов, перенесших трансанальное иссечение или удаление через колоноскоп стелющихся или многоочаговых аденом размерами более 5см.

*Выводы:* Применение безгазовой трансанальной эндохирургии позволило статистически достоверно улучшить результаты лечения пациентов с крупными аденомами прямой кишки по сравнению с трансанальными иссечениями и эндоскопическими удалениями. Предложенная методика сопровождается невысоким числом осложнений (2,7%) и рецидивов заболевания (7,6%).

## **ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ**

### **ОПУХОЛЕВЫЙ АНГИОГЕНЕЗ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР ПРИ ОПЕРАБЕЛЬНОЙ ЛЕЙОМИОСАРКОМЕ ТЕЛА МАТКИ**

Авдалян А.М., Бобров И.П., Лазарев А.Ф.

Алтайский филиал РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Барнаул

*Цель работы:* Определение зрелости, плотности и скорости роста сосудов по данным активности трансмембранного энзима щелочной фосфатазы, уровня экспрессии CD31 и активности AgNOR-протеинов эндотелия микроциркуляторного русла в лейомисаркоме (ЛМС) тела матки с сопоставлением уровня ангиогенеза перитуморозной зоны (ПЗ) и степени их прогностической значимости.

*Материал и методы:* Исследовали 66 случаев ЛМС тела матки и ПЗ с известным прогнозом. Использовали гистохимический метод для определения архитектоники сосу-

дов, AgNORs-протеинов эндотелиоцитов для определения потенциальной скорости роста и зрелости сосудов. Кроме того, иммуногистохимическим методом (CD31) определяли плотность микроциркуляторного русла ПМЦР ( $M \pm m$  в  $0.7 \text{ мм}^2$ ; поле зрения на  $\times 200$ ). При помощи регрессионного многофакторного прогностического анализа по Коксу определяли прогностическую значимость изучаемых критериев.

*Результаты:* ПЗ характеризовалась модулями зрелых сосудов микроциркуляции с терминально дифференцированным зрелым эндотелием, активность AgNORs-протеинов не превысила  $1.85 \pm 0.1$  с преимущественным наличием ядрышек кольцевидного типа. ПМЦР значительно варьировала и составила в среднем  $64.4 \pm 4.4$ . ЛМС характеризовалась наличием множества истинных капиллярных сосудисто петель и анастомозов, также отмечалась незавершенность строения некоторых петель и большое количество растущих новообразованных капилляров, активность AgNORs-протеинов эндотелия сосудов опухоли была значимо выше ПЗ и составила  $11.6 \pm 3.4$  с преимущественным наличием ядрышек нуклеолонемного типа. ПМЦР также значительно варьировала и составила в среднем  $68.8 \pm 11.4$ . При оценке влияния изучаемых параметров на 10-летнюю выживаемость было показано, что при ПМЦР ПЗ до порогового значения в 64.4 прогноз был значимо благоприятней, чем при превышении этого показателя ( $63.3\% \pm 10.1$ , а до 10 лет не дожила ни одна больная). При количестве AgNORs-протеинов эндотелия ЛМС до 11.6 выживаемость составила  $61.5\% \pm 12.3$ , а при превышении порогового значения –  $11.5\% \pm 8.3$ .

*Выводы:* Анализ прогностической значимости опухолевого ангиогенеза лейомиосаркомы тела матки показал, что ПМЦР ЛМС, активность AgNORs-протеинов не являлась независимым критерием, в то время как ПМЦР ПЗ значимо в большей степени влиял на 10-летнюю выживаемость.

## **VEGF В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМ ОРГАНОВ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ**

Адамян Л.В., Кушлинский Д.Н., Ермилова В.Д., Овчинникова Л.К., Крюк Ю.В.,

Высоцкий М.М., Кузнецова О.В., Лактионов К.П., Березов Т.Т.

Московский государственный медико-стоматологический университет;

РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Москва

*Цель работы:* Сравнительный анализ уровней VEGF в сыворотке крови больных злокачественными и доброкачественными новообразованиями органов женской репродук-



тивной системы.

*Материал и методы:* В исследование включены 202 больных доброкачественными новообразованиями яичников (ДНЯ), у 39 больных раком яичников (РЯ), 248 больных раком молочной железы (РМЖ) и 62 практически здоровые женщины (группа контроля). Концентрацию VEGF определяли в сыворотке крови до лечения иммуноферментным методом реактивами фирмы «R&D» (США). Распределение VEGF в обследованных группах больных отличалось от распределения Гаусса, поэтому в качестве центральной его характеристики использовали медиану.

*Результаты:* VEGF выявлен во всех исследованных образцах сыворотки крови онкологических больных и здоровых женщин. В группе контроля значения VEGF в сыворотке крови не превышали 350 пг/мл, а в 42% наблюдений значения VEGF находились в пределах от 200 до 250 пг/мл. В сыворотке крови больных ДНЯ в 48,5% наблюдений уровни VEGF были до 300 пг/мл, а при РЯ в 76,9% - выше 500 пг/мл. Не выявлено достоверных различий между уровнями VEGF в сыворотке крови больных ДНЯ и контролем. У больных РЯ уровни VEGF были достоверно выше по сравнению с группой контроля и больными ДНЯ. Наиболее высокие концентрации VEGF обнаружены в сыворотке крови больных серозной и папиллярной аденокарциномами и при наличии метастазов. Концентрация VEGF в сыворотке крови больных РЯ не зависела от степени выраженности асцита, а при выраженном асците отмечена тенденция к снижению VEGF в сыворотке крови, чем при 1-2 стадиях, но без асцита. Показатели VEGF в сыворотке крови больных РМЖ T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> стадий достоверно выше, чем в контроле. При этом у пациенток с T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> стадией РМЖ отмечено более частое (21,4%) выявление повышенных уровней VEGF относительно его порогового значения по сравнению с T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> стадией (13,2%). Вместе с тем, маркер не может быть использован в диагностике этого заболевания и связано это с тем, что только у 34,6% пациенток уровень VEGF превышал верхнюю границу этого фактора роста (300 пг/мл) в сыворотке крови контрольной группы. Отмечено, что концентрации VEGF в сыворотке крови больных РМЖ T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> стадий не зависели от возраста и репродуктивной функции пациенток, рецепторного статуса первичной опухоли (РЭ, РП), но в тоже время, оказались тесно связанными с гистологическим строением опухоли и степенью ее дифференцировки. Достоверно высокие уровни VEGF обнаружены у больных дольковым инфильтративным РМЖ, по сравнению с протоковым и при низкодифференцированных опухолях по сравнению с высоко- и умереннодифференцированными. Обнаружено, что среди больных РМЖ при T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> стадии с рецидивом заболевания в первые 3 года наблюдения наиболее часто выявляли высокие (>300 пг/мл) исходные уровни VEGF по сравнению с пациентками, у

которых за данный период не было выявлено рецидива опухоли ( $p=0,001$ ). В качестве сравнения: только у 10% больных РМЖ в T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> стадии с ранним рецидивом заболевания исходные значения VEGF в сыворотке крови существенно превышали его пороговое значение в группе контроля. Представленные результаты указывают на тот факт, что определение VEGF до лечения в сыворотке крови больных РМЖ при T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> стадии можно использовать с целью уточнения прогноза развития раннего (в первые 3 года наблюдения) рецидива заболевания как дополнительный маркер наряду с общепринятыми клиничко-морфологическими характеристиками болезни.

*Выводы:* У преобладающего большинства больных РЯ и РМЖ уровни VEGF в сыворотке крови были выше, чем в контроле, при этом показатели VEGF могут быть использованы в качестве маркера при оценке прогноза РМЖ.

## **БЕЛОК P16 INK4A В ДИАГНОСТИКЕ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ**

Ахметзянова А.В., Петров С.В., Мальцева Л.И., Хасанов Р.Ш., Панов А.В.

Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ, г.Казань

*Задача исследования:* Оценить экспрессию белка p16ink4a с помощью иммуноцитохимии на основе жидкостной цитологии у женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями.

*Материал и методы исследования:* Обследовано 318 женщин в возрасте от 20 до 60 лет (средний возраст составил 36 лет). Материал получали с шейки матки при помощи эндоцервикальной щеточки (servix-brush) и цито-браш, помещали в контейнер с адаптированной транспортной средой Thermo Shando. В дальнейшем клеточная суспензия обрабатывалась на цитоцентрифуге Cytospin®4 с формированием двух мазков. Первый из них окрашивался рутинным способом по Романовскому-Гимзе, второй подвергался иммуноцитохимическому исследованию на белок p16ink4a.

*Результаты:* По результатам жидкостной цитологии диспластические изменения эпителия 1 степени выявлены у 40 пациенток, дисплазия 2 степени у 35 женщин, дисплазия 3 степени у 30 пациенток. Положительный результат при исследовании белка p16ink4a иммуноцитохимическим методом оказался у 58 женщин, из них 11(27,5%) с дисплазией 1 степени, 20(57,1%) с дисплазией 2 степени, 27(90%) с дисплазией 3 степени; отрицательный у 47 пациенток, из них 29(72,5%) с дисплазией 1 степени, 15(42,8%) с дисплазией 2 степени, 3(10%) с дисплазией 3 степени; у 218 женщин имелся отрицатель-

ный тест на белок p16ink4a. Все женщины, позитивные на белок p16ink4a были инфицированы вирусом папилломы человека с преобладанием 16,18 типов, что подтверждает ведущую роль ВПЧ в развитии цервикальных неоплазий и рака шейки матки. У 60% женщин, негативных на белок p16ink4a вирус папилломы человека не был выявлен. Женщинам, позитивным на белок p16ink4a выполнена конусовидная электроэксцизия шейки матки. После гистологического исследования у 42 женщин, позитивных на белок p16ink4a была обнаружена тяжелая дисплазия и Ca in situ. Примечательно, что у 11 женщин с цитологически выявленной дисплазией 1 степени у 5 женщин после эксцизии выявлена тяжелая дисплазия.

*Вывод:* Иммуноцитохимическое определение белка p16 ink4a является эффективным дополнительным методом ранней диагностики рака шейки матки.

## **ВОЗМОЖНОСТИ УЗКТ В СТАДИРОВАНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

Баринаева Е.В., Чекалова М.А.

РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Москва

*Задача исследования:* Оптимизация ультразвуковых критериев рака шейки матки (РШМ) и его метастазов.

*Материалы и методы:* Для определения распространённости опухолевого процесса УЗТ была выполнена 55 пациенткам, у которых верифицирован РШМ при первичном обращении. Комплексное ультразвуковое обследование (КУО) включало серошкальную эхографию, доплерографию маточных и внутриопухолевых сосудов, ЦДК и ЭК с трёхмерной реконструкцией изображений и обследованием органов брюшной полости и забрюшинного пространства. 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.

*Результаты:* Визуализация РШМ при помощи УЗТ возможна при T1в – T4 (IВ – IV) стадиях. У 5 пациенток диагностирована T1a стадия, из них визуализировать опухоль удалось в одном наблюдении – гипоехогенный очаг с повышенной васкуляризацией при ЦДК толщиной (Т) 3мм, протяжённостью (П) около 4мм. У 16 больных диагностирована T1в (IВ) стадия, при эхографии верхний полюс опухоли визуализировался до уровня внутреннего маточного зева, П составляла от 0,6см до 5,0см, Т – от 0,7см до 4,8см. Опухоль представлена солидными структурами с отражениями пониженной и средней интенсивности, при ЦДК определялась патологическая васкуляризация. У 14 пациенток диагностирована T2 (II) стадия. Опухоль имела П от 2,5см до 6,5см,

T – от 2,7см до 6,7см, визуализировались преимущественно солидные опухолевые структуры с отражениями пониженной и смешанной интенсивности, отмечалось смещение матки в сторону опухолевой инфильтрации параметриев. У 11 пациенток была выявлена ТЗ (III) стадия, П опухоли превышала 6,0см, Т доходила до 6,5-8,0см, распространялась за область внутреннего маточного зева и стенки нижней трети влагалища, определялось расширение лоханок почек и мочеточников с одной или с двух сторон. У 9 больных диагностирована IV стадия РШМ с признаками поражения мочевого пузыря и прямой кишки. Эндофитно расположенная опухоль имела отражения пониженной и средней интенсивности. В экзофитной опухоли преобладали отражения повышенной интенсивности. В большинстве наблюдений РШМ имел признаки неоваскуляризации. При доплерографии определялось снижение сосудистого сопротивления во внутриопухолевых сосудах. Высокая информативность УЗТ отмечена при диагностике парааортальных и паракавадных, общих и наружных лимфатических узлов.

*Выводы:* КУО с использованием доплерометрии, ЦДК и ЭК с трёхмерной реконструкцией изображений является высокоэффективным методом исследования в определении стадии заболевания при первичном обращении пациенток и выработке тактики лечения.

## **СОСТОЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ**

Ельникова В.О., Вожжова Н.В., Киселев И.Л., Беляева Н.И., Шуклина В.В.,  
Бережкова О.В., Валинеева Л.М., Ишкова О.В.

ГУЗ Курский областной онкологический диспансер

*Задачи исследования:* Провести комплексный анализ оказания онкологической помощи женскому населению с раком шейки матки (РШМ) Курской области, в сравнении с данными Российской Федерации за период с 2005 по 2009 годы.

*Материал и методы:* Материалом для исследования послужили 614 женщин в возрасте от 20 лет до 70 лет и старше, страдающие злокачественными новообразованиями шейки матки на территории Курской области.

*Результаты исследования:* В Курской области за период с 2005 по 2009 годы, как и в Российской Федерации, первое место в структуре злокачественных новообразований у женщин занимали злокачественные опухоли молочной железы (средний у.в. за 5 лет - 18,8%), второе место – рак тела матки (средний у.в. за 5 лет - 8,0%), третье – рак шейки матки (средний у.в. за 5 лет - 5,5%), четвертое – рак яичника (средний у.в. за 5 лет - 4,4%). Наблюдался рост заболеваемости РШМ с 20,28 в 2005 году до 21,62 в 2009 году

за счет улучшения качества проводимых профилактических осмотров (показатели активного выявления больных увеличились с 37,40% в 2005 году до 50,38% в 2009 году) и морфологической верификации (улучшения показателей с 96,18% в 2005 году до 99,25% в 2009 году). Это привело к перераспределению стадий заболевания в сторону локализованных (с 52,67% с 2005 году до 65,41% в 2009 году) и диссеминированных (с 2,29% в 2005 году до 5,26% в 2009 году). Доля больных, получивших комплексное лечение увеличилась с 25,6% в 2005 году до 60,2% в 2009 году, у.в. больных, принявших химиолучевое лечение возросла с 8,5% в 2005 году до и 14,8% в 2009 году. Смертность больных с РШМ сократилась с 11,61 в 2005 году до 8,11 в 2009 году, увеличился индекс накопления контингентов (с 13,43 в 2005 году до 13,96 в 2009 году), распространенность увеличилась с 272,30 на 100 тыс. населения в 2005 году до 295,16 на 100 тыс. населения в 2009 году.

*Выводы:* Улучшение качества проводимых профилактических осмотров и морфологической верификации сопровождается ростом заболеваемости РШМ, перераспределением больных в сторону локализованных и генерализованных стадий, увеличением доли больных, получивших комплексное и химиолучевое лечение, к снижению смертности, росту индекса накопления контингентов и распространенности.

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУНОФЕНОТИПА ЛИМФОЦИТОВ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ С КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Заботина Т.Н., Короткова О.В., Очеева Н.Ю., Бокин И.И., Жордания К.И.,  
Паниченко И.В., Баринов В.В., Сельчук В.Ю., Кузнецов К.К.,  
Поддубная И.В., Кадагидзе З.Г.  
РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Москва

*Задачи исследования:* Оценить взаимосвязь показателей иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови первичных больных раком яичников с клиническим течением заболевания в процессе комбинированного лечения.

*Материалы и методы:* В исследование включены 45 первичных больных раком яичников. Средний возраст составил 52,4 года. В группу сравнения вошли 25 практически здоровых женщин в возрасте от 25 до 58 лет. На первом этапе больным выполнялась стандартная операция в объёме экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника. У большинства пациенток после гистологической верификации диагноза была установлена IIIС стадия заболевания, преобладал серозный вариант опухоли. Хи-

миотерапия проводилась по стандартной схеме Таксол+Карбоплатин, всего 6 курсов. Многоцветное иммунофенотипирование лимфоцитов проводили до хирургического лечения с использованием коммерческих наборов моноклональных антител методом проточной цитометрии (BD Biosciences, Beckman Coulter).

*Результаты:* Выявлено, что у 42,9% первичных больных раком яичников содержится исходно нормальное количество CD3<sup>+</sup> Т клеток (1 группа), исходно сниженное у 35,7% (2 группа) и исходно повышенное у 21,4% (3 группа). С помощью 4-х цветного проточно-цитометрического анализа обнаружено, что, несмотря на исходно нормальное соотношение линейных популяций в 1-ой группе больных выявлена субпопуляция CD45+CD3+ Т-клеток, коэкспрессирующая маркеры НК-клеток CD16 и CD56, составляющая 15,2±2,1. Уровень НКТ-клеток в этой группе пациенток превышал показатели доноров и показатели больных с низким и высоким CD3 – 6,0±1,4; 5,7±3,6; 8,7±1,1 соотв. После проведения 6 курсов химиотерапии оценили клинические результаты лечения по группам. Стабилизация заболевания/частичный эффект выявлен у 50% больных 1-ой группы (N CD3), в 40% случаев во второй группе (↓CD3) пациенток и у 50% больных из 3-ей группы (↑CD3). Прогрессирование заболевания /летальный исход наблюдали у 50% больных с исходно нормальным уровнем CD3 и в 20% случаев среди больных 2-ой группы. Ремиссия заболевания/полный эффект зафиксированы только во 2 и 3 группах пациенток – 40% и 50% соотв.

*Выводы:* Выявленный нами высокий уровень НКТ-лимфоцитов у первичных больных раком яичников коррелирует с неблагоприятным клиническим течением заболевания в процессе комбинированного лечения.

## **КАРЦИНОСАРКОМА МАТКИ — НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА**

Левицкая Н.В.<sup>1</sup>, Пожарисский К.М.<sup>2</sup>, Харитонов Т.В.<sup>1</sup>,

Вострюхина О.А.<sup>3</sup>, Поддубная И.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра онкологии ГОУ ДПО РМАПО, г.Москва;

<sup>2</sup>Российский научный центр радиологии и хирургических технологий МЗ и СР;

<sup>3</sup>Петербургский институт ядерной физики РАН им.Б.П.Константинова, г.Санкт-Петербург;

*Цель исследования:* Оценить возможность использования молекулярно - генетических маркеров карциносаркомы матки (мутация РТЕН, повреждения и делеции р53, а также

клональность) в качестве клинических прогностических критериев.

*Материалы и методы:* Образцы карциносарком матки изучены у 47 пациенток, получавших лечение в РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН (34 больных) и НИИ онкологии им.Н.Н.Петрова (13 больных).

*Результаты:* Установлено отчетливое влияние мутации PTEN на течение карциносаркомы матки: при наличии мутации PTEN в опухоли 87,5% больных прожили только один год: 1 - годичная ОВ составила 12,5%, в то время как при нормальном PTEN - 60%, пятилетняя ОВ — 20%,  $p < 0,0001$ . Схоже влияние на судьбу больных мутации p53 в эпителиальном компоненте: 1 - годичная ОВ больных с диким p53 составила 50% (продолжительность жизни 78 мес.), с мутантным - 14,3 %,  $p < 0,0001$  (продолжительность жизни 48 мес.,  $p < 0,05$ ). Констатировано влияние клонального происхождения карциносаркомы матки на прогноз заболевания: 1 - годичная ОВ в группе моноклональных опухолей равна 20%, тогда как в группе биклональных опухолей — 37%,  $p = 0,0078$ ;

*Выводы:* Подтверждена возможность использования повреждений p53, PTEN и клонального происхождения опухоли в качестве клинических прогностических маркеров. Повреждения p53 и PTEN ассоциированы с неблагоприятным прогнозом: мутации в p53 в эпителиальном компоненте и PTEN в любом компоненте снижают 5-летнюю ОВ на 20%. Клональное происхождение опухоли является бесспорным прогностическим фактором при карциносаркоме матки: моноклональное происхождение опухоли обуславливает неблагоприятный прогноз - 2-х летняя ОВ в 1,8 раза ниже, чем при биклональных опухолях.

## **ФОРМЫ ПЕРВОГО РЕЦИДИВА РАКА ЯИЧНИКОВ IIIС-IV ст. В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОБЪЕМА ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА**

Лысенко М.В., Ушаков И.И., Сидоренко Г.В., Саркисян Л.Г.

ФГУ ГВКГ им.Н.Н.Бурденко, г.Москва

*Задачи исследования:* Оценить время развития и форму рецидива у больных раком яичников (РЯ) IIIС-IV стадий, перенесших стандартные и расширенные оперативные вмешательства.

*Материалы и методы:* В период с 2003г. по декабрь 2009г. в отделении гинекологии лечились 71 больная РЯ IIIС-IV стадий, разделенные на две группы в зависимости от объема хирургического лечения: основная (I группа) (n=35) и контрольная (II группа)

(n=36). Пациенткам I группы были выполнены расширенные оперативные вмешательства (гистерэктомия II типа с придатками с/без иссечения брюшины малого таза, экстирпация большого сальника, парааортально-тазовая лимфодиссекция), во II группе - стандартные объемы хирургического лечения (гистерэктомия I типа или надвлагалищная ампутация матки с придатками, экстирпация или резекция большого сальника). Морфологически в обеих группах превалировала серозная аденокарцинома: 85,7% - в основной и 80,5% - в контрольной группах. В промежуточный анализ результатов лечения включены больные, сроки наблюдения за которыми превышали 12 месяцев с момента диагностики (из больных I группы оценены 33, из II – 36 пациенток).

*Результаты:* В основной группе 12 (34,3%) пациенткам выполнена полная, 23 (65,7%) – оптимальная; в контрольной группе 20 (55,5%) - оптимальная, 16 (44,4%) – субоптимальная циторедуктивные операции. Однолетняя безрецидивная выживаемость у пациенток основной группы составила 42,4%, в контрольной - 2,8% (p=0,004). Двухлетняя общая выживаемость была выше у пациенток основной группы и составила 92%, в контрольной - 52% (p=0,04).

Сроки развития и формы рецидивов у больных обеих групп представлены в таблице.

Группы больных	Рефрактерные к химиотерапии I линии	Сроки развития рецидива			Формы рецидива		
		Ранний	Поздний	Без рецидива ≥ 12 мес.	Местный	Диссеминированный	Местный+диссеминированный
Основная (n=33)	1	4	14	14	1	16	1
Контрольная (n=36)	7	7	21	1	-	20	8
Достоверность	p<0,05		p<0,05	p<0,05			p<0,05

Результатом выполнения расширенных операций у больных I группы было увеличение безрецидивного периода и значимое уменьшение числа больных рефрактерных к I линии химиотерапии. Местные формы рецидивов в I группе развились в 3,1% (1 больная). Во II группе – местный рецидив сочетался с диссеминированным поражением (8 больных – 22,2%). Достоверных различий в числе диссеминированных рецидивов получено не было.

*Выводы:* Выполнение расширенных операций значительно снижает частоту местных рецидивов и увеличивает показатели безрецидивной выживаемости.



## ЦИТОРЕДУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

Мавричев С.А., Мойсей А.В., Ровский Д.В., Бакиновская И.Е,

Доломанова Е.В., Лысенко А.А.

ГУ Республиканский научно-практический центр онкологии и медрadiологии  
им.Н.Н.Александрова, г.Минск, Беларусь

*Задача исследования:* Внедрение комбинированных операций при распространенном раке яичников с целью достижения циторедукции в полном или оптимальном объеме.

*Материал и методы:* В течение 2008-2009гг. в онкологическом гинекологическом отделении №1 выполнено всего 394 циторедуктивных операций при распространенном раке яичников первичным больным. Выполнялись как первичные, так и интервальные циторедукции. Стандартным объемом циторедуктивной операции были: гистерэктомия с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, тазовая перитонэктомия, оментэктомия, селективная или тотальная тазовая и забрюшинная лимфаденэктомия. При необходимости выполнялись ректосигмоидная колэктомия, гемиколэктомия, аппендэктомия, резекция купола слепой кишки, резекция тонкой кишки, спленэктомия, дистальная панкреатэктомия, резекция мочевого пузыря, резекция мочеточника. *Результаты:* Циторедукция в полном объеме выполнена в 239 случаях (62,2%), циторедукция в оптимальном объеме выполнена в 67 случаях (17,4%), циторедукция в субоптимальном объеме выполнена в 67 случаях (4,2%), циторедукция в неоптимальном объеме выполнена в 51 случаях (13,3%), у 11 пациенток выполнена эксплоративная лапаротомия (2,9%). Средняя длительность операции составила 165 минут, средний объем кровопотери – 250 мл. Интраоперационных осложнений не было. В полеоперационном периоде осложнения были у трех больных. Это некроз престомийного отдела поперечной ободочной кишки с развитием разлитого перитонита после левосторонней гемиколэктомии, сигмоидэктомии и ректосигмоидной колэктомии. У другой больной после оментэктомии со спленэктомией имелась гематома левого поддиафрагмального пространства. В третьем случае на фоне проведения химиотерапии развилась спаечная тонкокишечная непроходимость, по поводу которой дважды в течение 2-х месяцев выполнялись повторные операции. После выполнения первичных циторедукций всем пациенткам была назначена химиотерапия. После интервальных циторедукций химиотерапия была продолжена также всем пациенткам.

*Выводы:* Стремление к выполнению циторедуктивных операций при раке яичников в

полном и оптимальном объеме позволяет существенно улучшить результаты лечения.

## **САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ**

Пашов А.И.

Медицинский Университет, г.Красноярск

*Задача исследования:* Установить эффективность проведения самостоятельной гормонотерапии (СГТ). СГТ заключалась в сочетанном применении агонистов гонадолиберина - лейпрорелина ацетат депо 3,75 мг (Люкрин депо «Abbot laboratories») и введения внутриматочной гормональной системы (ВГС) содержащей 52 мг левоноргестрела (Мирена «Bayer Schering Pharma»).

*Результаты:* Нами оценены результаты лечения 23 пациенток репродуктивного возраста (средний возраст -  $29,3 \pm 3,1$  года) с начальными формами РЭ. Степень распространения опухоли оценивали по комплексу диагностических мероприятий (УЗИ в режиме ЦДК, гистероскопия (ГС) с прицельной биопсией эндометрия (ПБЭ), морфологическое исследование полученного материала). Критериями включения для проведения СГТ были: молодой возраст; морфологическое заключение - тяжелая атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ) – 12 пациенток (52,2); РЭ Ia стадии с локализацией в дне или боковых стенках матки и высокая степень дифференцировки аденокарциномы (ВДА) – 11 пациенток (47,8%), а также информированное добровольное согласие о планируемом лечении. Сроки наблюдения за пациентками составляют от 1 до 6 лет. Динамическое наблюдение осуществляли с помощью: УЗИ+ЦДК ежемесячно – 6 месяцев, затем с интервалом 2 месяца – 6 месяцев; ГС+ПБЭ или ripelle диагностику после дозы достижения эффекта, а также по завершении онкологического этапа. Чрезвычайно ответственным моментом лечения явилось достижение атрофии эндометрия, т.е. излеченности. При комплексном обследовании пациенток в 100% случаев, данных за прогрессирование заболевания за время наблюдения, не получено. В 2 (8,6%) случаях у пациенток с ВДА в анамнезе наступила желанная спонтанная беременность, которая завершилась срочными родами через естественные родовые пути и рождением здоровых детей. С целью профилактики поздних рецидивов болезни этим пациенткам через 6 недель после родов была введена ВГС содержащая левоноргестрел. У остальных пациенток закончивших онкологический этап лечения ВГС «Мирена» не удаляется до планируемой беременности.

*Выводы:* Таким образом, сочетанное применение агонистов гонадолиберина и ВГС содержащих левоноргестрел, является высокоэффективным методом лечения начального РЭ в репродуктивном возрасте. Беременность и последующие роды в данных случаях явились заключительным этапом проведенной терапии с максимальным проявлением медико-социальной реабилитации женщин, излеченных от начального РЭ.

## **ОЦЕНКА ДВУХЛЕТНЕЙ БЕЗРЕЦИДИВНОЙ И ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПОСЛЕ НЕРВО-СОХРАНЯЮЩЕЙ ГИСТЕРЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ Ia-IIb СТАДИЙ**

Попов А.А., Мухтарулина С.В., Ушаков И.И., Андрюшкин В.Н.  
ФГУ ГВКГ им.Н.Н.Бурденко, г.Москва

*Задача исследования:* В настоящее время вопрос о выполнении максимальной резекции параметральных тканей является дискуссионным. По мнению целого ряда авторов, параметральные лимфатические узлы могут являться причиной лимфогенного распространения опухоли шейки матки. Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение двухлетней общей и безрецидивной выживаемости при выполнении нерво-сохраняющей радикальной гистерэктомии (НСРГЭ) с выделением вегетативных нервных сплетений малого таза и сохранением глубоких частей «кардинальных» связок (ниже уровня глубокой маточной вены) и радикальной гистерэктомии (РГЭ) у больных раком шейки матки (РШМ) Ia-IIb стадий.

*Материал и методы.* Основную группу составили 23 больных РШМ T1a2 – 2b стадий, которым была выполнена НСРГЭ III или IV типов. Пациенткам из контрольной группы (n=17) T1b1 – 2b стадий РШМ производилась РГЭ III или IV типов. Всем пациенткам была произведена парааортально-тазовая лимфодиссекция. Пациентки обеих групп были оценены по частоте развития местного рецидива, двухлетней безрецидивной и общей выживаемости.

*Результаты:* Частота развития местного рецидива у пациентов основной (n=0) и контрольной групп (n=1, 5.8%) не имела достоверного отличия. Двухлетняя безрецидивная и общая выживаемость у пациентов основной группы составила 100%, а в группе сравнения 94.2% (p>0.05).

*Выводы:* Наблюдение за больными в течение первых двух лет продемонстрировало, что выполнение НСРГЭ с сохранением глубоких частей «кардинальных» связок (ниже уровня глубокой маточной вены) не сопряжено с развитием местного рецидива.

## **ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН 35 - 69 ЛЕТ В МОСКВЕ**

Сдвижков А.М., Васильева И.Д., Евтягин В.В., Кропачева Т.Д.

Онкологический клинический диспансер №1, г.Москва

В структуре онкологической заболеваемости у женщин в Москве рак шейки матки занимает 9 место, среди заболеваний женской половой сферы – 3 место. Отмечается рост заболеваемости раком шейки матки в Москве с 12 на 100 тыс. женского населения в 2001г. до 15,2 в 2009 г. Реализация программы целевой диспансеризации женского населения по выявлению заболеваний шейки матки осуществляется с 2002 года. Основными действующими структурными элементами в скрининге рака шейки матки являются: женский смотровой кабинет городской поликлиники, окружная централизованная цитологическая лаборатория, женская консультация, онкологические учреждения.

Цитологический скрининг рака шейки матки проводится женщинам в возрасте 35 – 69 лет, с периодичностью обследования 1 раз в 3 года. Скринингу подлежат 1620000 женщин, ежегодно - 540 тыс. женщин. За 2002-2004 гг. обследовано 1 113 621 женщина (68,7% от должного); за 2005-2007 гг. обследовано 1 561 352 женщины (96,4% от должного); в 2008-2009 году обследовано 1 098 924 женщины (102,1% от двухгодичного плана (1 075 938 женщин). За период с 2002 по 2009 гг. выявлен инвазивный рак шейки матки у 1486 женщин (0,04% от прошедших скрининг) (I и II стадии составили 94,4%), рак *in situ*- у 1042 (0,03%).

Внедрение скрининга позволило улучшить ряд показателей:

- отмечается увеличение выявляемости *сг in situ* шейки матки. Соотношение 0 стадии рака шейки матки и инвазивного рака, выявленных при цитологическом скрининге составило в 2002г. 1:2,3, тогда как в 2009г. - 1:1,3;
- увеличился удельный вес 0, I, II стадий рака шейки матки среди впервые выявленных больных в возрасте 35 – 69 лет с 67,7% в 2002г. до 72,3% в 2009г.
- отмечается рост заболеваемости раком шейки матки, при имеющейся тенденции к стабилизации показателей смертности женского населения 35 – 69 лет от рака шейки матки, в связи с этим имеет место увеличение разрыва показателей заболеваемости и смертности с 8,4 в 2002г. до 11,7 случаев на 100 тыс. населения в 2009г.

## **ВОЗМОЖНОСТИ ЭХОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ**

## РЕЦИДИВА РАКА ЯИЧНИКОВ

Синицина М.Е.

РОИЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Москва

*Задачи:* Выявить возможности УЗТ в диагностике прогрессирования рака яичников.

*Материалы и методы:* Обследованы 121 больная с диагнозом рецидив рака яичников. УЗИ проводилось по стандартной методике с использованием трансабдоминального датчика с частотой 3,5 МГц для органов брюшной полости и забрюшинного пространства, а также трансвагинального с частотой 6,5 МГц для обследования малого таза. Больным определялся уровень опухолевоассоциированного антигена СА-125 в сыворотке крови.

*Результаты:* У 94 (77,7%) больных прогрессирование заболевания наступило в первые два года. В течение третьего года у 16 (13,2%) женщин. На 4-5 году у 6 (5%) пациенток и более 5 лет у 5 (4,1%). Выделены локализации, где наиболее часто визуализировались рецидивы и метастазы. Наибольшую группу 52 (43%) больных составили наблюдения, когда при эхографии выявлялись рецидивы в области малого таза. Локализовались они вблизи от культи влагалища или шейки матки (30,1%), у стенок таза (16,7%), высоко в малом тазу (10%). Чаще всего рецидивы определялись в прямокишечно-маточном пространстве в 43,2% случаев. У 47 (38,8%) больных метастазы одновременно определялись как в брюшной полости, так и в области малого таза. Метастатические лимфатические узлы в забрюшинном пространстве определялись у 15 (12,3%) больных, в надключичных и паховых областях у 4 (3,3%) и 3 (2,6%) соответственно. Установлено, что в 82 (67,8%) случаях повышение концентрации СА-125 и данные УЗИ коррелировали между собой и независимо диагностировали возврат болезни. В 34 (28%) наблюдениях уровень СА-125 был ниже дискриминационного и не повышался в пределах нормального диапазона, однако при эхографии был обнаружен непальпируемый рецидив опухоли. В 5 (4,2%) случаях уровень маркера повышался в пределах «нормы», т.е. от нуля до 35 ЕД\мл, что может также являться доклиническим проявлением рецидива.

*Выводы:* Начало рецидива заболевания регистрируется при возникновении хотя бы одного объективного признака, свидетельствующего об активизации опухолевого процесса. Факты обнаружения рецидивных очагов на втором и последующих годах клинической ремиссии свидетельствуют о том, что даже в отдаленные сроки больные раком яичников не могут считаться полностью излеченными. Контроль за больными, находя-

щихся в состоянии клинической ремиссии и возможность выявления ультразвуковым методом опухолевых изменений способствуют выявлению рецидивов и метастазов заболевания на доклинической стадии.

## **ФОРМЫ ПЕРВОГО РЕЦИДИВА РАКА ЯИЧНИКОВ III-IV СТ. В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОБЪЕМА ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА**

Ушаков И.И., Саркисян Л.Г.

ФГУ ГВКГ им.Н.Н.Бурденко, г.Москва

*Задачи исследования:* Оценить время развития и форму рецидива у больных раком яичников (РЯ) III-IV стадий, перенесших стандартные и расширенные оперативные вмешательства.

*Материалы и методы:* В период с 2003г. по декабрь 2009г. в отделении гинекологии лечились 71 больная РЯ III-IV стадий, которые были разделены на две группы в зависимости от объема хирургического лечения: основная (I группа) (n=35) и контрольная (II группа) (n=36). Пациенткам I группы были выполнены расширенные оперативные вмешательства (гистерэктомия II типа с придатками с/без иссечения брюшины малого таза, экстирпация большого сальника, парааортально-тазовая лимфодиссекция), во II группе - стандартные объемы хирургического лечения (гистерэктомия I типа или надвлагалищная ампутация матки с придатками, экстирпация или резекция большого сальника). Морфологически в обеих группах превалировала серозная аденокарцинома, которая была верифицирована в 85,7% основной и в 80,5% контрольной группы. В основной группе III-IV стадию РЯ диагностировали у 19 (54,3%), а в контрольной группе - у 18 (50,0%) пациенток. Неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) была проведена у 48,6% (n=17) и 63,9% (n=17) пациенток основной и контрольной групп соответственно (p=0,8). НАХТ по схеме TP проводились 13 и 17 пациенткам соответственно, остальным проводилась по схеме CP. В промежуточный анализ результатов лечения включены больные сроки наблюдения, за которыми превышали 12 месяцев с момента диагностики (из больных I группы оценены 33, из II – 36).

*Результаты:* В основной группе 12 (34,3%) пациенткам выполнена полная, 23 (65,7%) – оптимальная; в контрольной группе 20 (55,5%) - оптимальная, 16 (44,4%) – субоптимальная циторедуктивные операции. Однолетняя безрецидивная выживаемость у пациенток основной группы составила 42,4%, в контрольной - 2,8% (p=0,004). Двухлетняя общая выживаемость была выше у пациенток основной группы и составила 92%, в кон-

трольной - 52% ( $p=0,04$ ). Сроки развития и формы рецидивов у больных обеих групп представлены в таблице.

Группы больных	Рефрактерные к химиотерапии I линии	Сроки развития рецидива		Без рецидива $\geq 12$ мес	Формы рецидива		
		Ранний	Поздний		местный	Диссеминированный	Местный+диссеминированный
Основная (n=33)	1	4	14	14	1	16	1
Контрольная (n=36)	7	7	21	1	-	20	8
Достоверность	$p<0,05$	$p<0,05$		$p<0,05$	$p<0,05$		

Результатом выполнения расширенных операций у больных I группы было увеличение безрецидивного периода и значимое уменьшение числа больных рефрактерных к I линии химиотерапии. Местные формы рецидивов в I группе развились в 3,1% (1 больная). Во II группе – местный рецидив сочетался с диссеминированным поражением (8 больных – 22,2%). Достоверных различий в числе диссеминированных рецидивов получено не было.

*Выводы:* Выполнение расширенных операций значительно снижает частоту местных рецидивов и увеличивает показатели безрецидивной выживаемости.

### **НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ В ЛЕГКИЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

Флоровская Н.Ю.<sup>1</sup>, Курпешев О.К.<sup>2</sup>, Давыденкова Н.А.<sup>1</sup>, Кононова Г.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Мурманский областной онкологический диспансер;

<sup>2</sup>Российский медицинский радиологический центр при Российской академии медицинских наук, г.Обнинск;

<sup>3</sup>Медицинский отдел ГлаксоСмитКляйн Трейдинг, г.Москва

*Актуальность проблемы:* Метастазы в легкие при раке шейки матки (РШМ) развиваются у 16-20% пациенток и становятся причиной их смерти. Эффективных методов лечения данной патологии не разработано.

*Цель исследования:* Оценить эффективность комбинированного метода терапии множественных метастазов РШМ в легкие с использованием локорегионарной гипертермии (ЛРГТ) и химиотерапии (ХТ).

*Материалы и методы:* За период с 2007г. по 2010г. в Мурманском ООД 10 больным с множественными метастазами РШМ в легкие проведена термохимиотерапия (ТХТ). У всех больных первичная опухоль находилась в состоянии ремиссии или стабилизации и имела гистологию плоскоклеточного рака. Метастазы у всех пациенток были множественные, в обоих легких, от 0.3 до 5см в диаметре. ХТ проводили производными платины с интервалами 3 недели от 2 до 4 циклов (карбоплатин 100мг/м<sup>2</sup>, цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup>). ЛРГТ осуществляли непосредственно после введения химиопрепаратов.

Нагревание проводили ёмкостным методом на аппарате Termotron-RF-8 с помощью аппликаторов диаметром 25 или 30см, накладываемых на область грудной клетки (в среднем 4 сеанса). Оценку качества жизни проводили на основании изучения жалоб, общего статуса, лабораторных и инструментальных данных, в т.ч. функции легких. Оценку ответа опухоли осуществляли с помощью КТ по RECIST критериям через 4-6 недель после завершения курса лечения.

*Непосредственные результаты:* Оценено 9 пациенток. Полная регрессия метастазов имела место у 1 больной (11.1%), частичная регрессия - у 3 (33.3%), стабилизация – у 4 (44.4%) и прогрессирование - у 1 (11.1%). Т.о. объективный эффект получен в 44,4%, клиническая польза – у 88,8%. Токсичность не превышали 1-2 ст. по критериям NCICTC, v.03. Безрецидивная выживаемость составила 6,8 мес. (диапазон 3-32мес). Медиана выживаемости не была достигнута. Живы - 5 больных (от 3 до 34 мес.). После ТХТ зарегистрировано улучшение функции легких - уменьшением кашля, одышки.

*Выводы:* Эффективность комбинации ТХТ составила 44,4%, клиническая польза– 88,8%. Токсичность умеренная. Требуются дальнейшие, более репрезентативные исследования данной комбинации при легочных метастазах РШМ.

## **ОНКОУРОЛОГИЯ**

### **ХРОНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ НЕФРОБЛАСТОМЫ**



Бегун И.В., Тарасевич Р.А., Горовикова М.М.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии,  
Республика Беларусь

*Задача исследования:* Анализ случаев выявления нефробластомы у детей грудного возраста на ранних стадиях.

*Пациенты и методы:* Обобщены данные ультразвуковой визуализации у 14 рожденных в срок младенцев обоего пола в возрасте до одного года (медиана – 7,7 месяцев) с морфологически установленной нефробластомой в 1-2 стадиях заболевания. Все дети входили в группу из 20 пациентов с злокачественными опухолями почек поступивших для обследования и лечения в РНПЦДОГ в период с 1999 по 2009гг.

*Результаты:* У абсолютного большинства пациентов отсутствовали анамнестические сведения о подозрении на опухоль почки во время последней пренатальной ультразвуковой диагностики, проведенной в сроках 32-38 недель гестации. В связи с этим в ходе исследования была выдвинута гипотеза “перинатальной визуализационной временной точке” отсчета роста опухоли. Методом эффективной первичной постнатальной визуализации опухоли в поликлинической сети в 100% случаев было ультразвуковое исследование (УЗИ). Сроки диагностики опухоли от рождения ребенка находились между третьим и одиннадцатым месяцами жизни (231(185-303) день). Минимальный размер опухоли составил 4 см, максимальный – 14 см при среднем ее объеме 283(186-350)см<sup>3</sup>. Не было корреляции между возрастом больных и объемом опухоли. Число удвоений опухоли от предполагаемого минимального визуализированного объема (1см<sup>3</sup>) до диагностируемого объема составило 8,02(7,45-8,37). Получены усредненные величины периодики удвоения опухоли – полный их диапазон составил 13-44 суток, что не противоречит единичным наблюдениям, описанным в специальной литературе. Количественный анализ замедления роста новообразования, характерного для клинической фазы его развития на данном этапе исследования не проводился.

*Выводы:* УЗИ является наиболее эффективным методом для первичной визуализации опухоли почки у грудного ребенка. Тем не менее, диагноз новообразования почки даже на ранних стадиях ставится при объеме опухоли, значительно превышающем минимальный диагностируемый объем. В исследовании была сделана попытка осветить количественные аспекты роста наиболее частой почечной опухоли у детей - нефробластомы. Обозначена возможная перинатальная “визуализационная точка” отсчета роста опухоли.

## **ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ЭМБОЛИЗАЦИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ**

Белов А.Д., Белова Е.А., Шумский И.А., Лисицын И.Ю., Школьник М.И., Карелин М.И.  
ФГУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, г.Санкт-Петербург

*Введение:* За последние 25-30 лет в клиническую практику внедрены методы интервенционной радиологии. В предоперационном режиме больным местно-распространенным ПКР (с опухолевыми тромбами) выполняют эмболизацию почечных артерий. Лечение местно-распространенных форм ПКР включает хирургическое удаление опухоли, опухолевых тромбов и регионарных лимфоузлов.

*Цель работы:* Определение необходимости выполнения предоперационной эмболизации у больных местно-распространенным ПКР.

*Материал и методы:* В исследование включено 84 больных с местно-распространенными формами ПКР. Возраст: от 36 до 74 лет, в среднем  $68,9 \pm 11,2$  лет. Все больные были разделены на две группы: I группа (n=28) – оперативное лечение, II (n=56) - комбинированное лечение (предоперационная эмболизация почечной артерии и операция). Всем 84 пациентам выполняли нефрэктомию с использованием 5 доступов: люмботомический (65,4%), верхнесрединную лапаротомию (3,6%), доступ типа Шеврон (17,9%), доступ по Starzl (11,9%) (рис.3), торакофренолюмботомию (1,2%).

*Результаты:* Проанализировав длительность оперативного вмешательства и объем кровопотери в обеих группах, мы выявили, что предоперационная эмболизация почечной артерии не влияла на данные показатели. Был оценен безрецидивный период. В I группе данный показатель составил  $27,7 \pm 6,4$  мес, во II группе -  $13,7 \pm 3,9$  мес. Трехлетняя выживаемость в I группе составила - 92,9%. Во II группе - 80,4 %. При анализе результатов лечения больных местно-распространенным ПКР, было выявлено, что чаще прогрессирование/рецидивирование встречалось в I группе (10 человек - 36,7%). В группе комбинированного лечения процент возникновения рецидивов/прогрессирования составил 28,6%.

*Выводы:* Предоперационная эмболизация почечной артерии не улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения больных местно-распространенным ПКР.

## **ПРИМЕНЕНИЕ ОРГАНСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ В КОМБИНИРОВА-**

## ВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИНВАЗИВНЫМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

Белова Е.А., Одинцова М.В., Лисицын И.Ю., Карлов П.А., Школьник М.И., Карелин М.И.

ФГУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи;  
Городской Онкологический диспансер, г.Санкт-Петербург

*Введение:* Рак полового члена (РПЧ) является редкой злокачественной опухолью. Заболеваемость варьирует от 0,1-0,9 до 16-19 на 100000 мужчин в год. В России за последние 5 лет выявлено всего 366 новых случаев данной патологии. В 95% случаев встречается плоскоклеточный вариант.

*Цель работы:* Определение возможности выполнения органосохраняющих операций в структуре комбинированного лечения у больных инвазивным плоскоклеточным РПЧ.

*Материал и методы:* В исследование включено 72 больных инвазивным плоскоклеточным РПЧ, без отдаленных метастазов. Возраст: от 27 до 74 лет, в среднем  $57,6 \pm 10,8$  лет. Все пациенты разделены на 2 группы: контрольная (I) – органосохраняющие операции (n=42), исследуемая – комбинированное лечение (II) (органосохраняющие операции + адьювантная лучевая терапия). По локализации, размерам, характеру роста, категории G больные обеих групп были сопоставимы. Наиболее часто встречались опухоли головки полового члена, имеющие язвенный и инвазивный характер роста, размерами от 1 до 3 см с категориями G II-III. Всем больным (n=72) выполнены органосохраняющие операции: резекция пениса – 51 (70,8%) пациенту, циркумцизия – 12 (16,7%), локальное иссечение – 3 (4,2%), резекция + лимфаденэктомия с обеих сторон – 6 (8,3%). Больным второй группы (n=30) после операции провели дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) на гамма-терапевтическом аппарате «Рокус-М» и линейных ускорителях электронов (ЛУЭ) SL-75-5 и SL-20.

*Результаты исследования:* Критерием эффективности лечения было отсутствие рецидива. Комбинированное лечение снижает частоту рецидивов (52,4% против 13,3%) в 4 раза. Безрецидивный период увеличился в 5 раз при комбинированном методе ( $17 \pm 5,7$  мес. против  $71,3 \pm 13,4$  мес.). Рецидивы в 2 группах развились у 26 пациентов. Наиболее значимыми факторами рецидивирования являются категория G и совокупность признаков локализация (головка)+размеры опухоли (1,1 – 3,0 см)+категория G+характер роста.

*Выводы:* Органосохраняющие операции у больных инвазивным РПЧ возможны только в составе комбинированного лечения. После операций необходимо производить ДЛТ, что обеспечит хорошие отдаленные результаты при сохранении функции органа.

## **СООТНОШЕНИЕ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЭФФЕКТОРНЫХ КЛЕТОК В СТРУКТУРЕ ПЕРФОРИН-ПОЗИТИВНЫХ ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ ПРИ ВАКЦИНОТЕРАПИИ**

Борунова А.А., Чкадуа Г.З., Заботина Т.Н., Носов Д.А., Яковлева Е.С., Кадагидзе З.Г.  
РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Москва

*Задача исследования:* Оценить прогностическую значимость соотношения субпопуляций клеток в структуре перфорин-позитивных ( $P^+$ ) лимфоцитов больных метастатическим раком почки при вакцинотерапии зрелыми дендритными клетками, нагруженными опухолевым лизатом.

*Материал и методы:* В исследование были включены больные ( $n=15$ ), получившие вакцинотерапию в терапевтическом режиме (по 6 вакцинаций) и группа здоровых доноров ( $n=10$ ). У 5 больных на фоне лечения наблюдалась стабилизация процесса, у остальных больных ( $n=10$ ) – прогрессирование основного заболевания. Для оценки иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови использовали коммерческие МКА к CD45, CD8, CD16 антигенам и перфоруину, конъюгированные FITC, PE, PE-Cy5 и APC, с последующим анализом методом проточной цитометрии.

*Результаты:* Популяция  $P^+$  лимфоцитов у доноров представлена в основном CD45<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т лимфоцитами (35-50%) и CD45<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> НК клетками (40-65%), а также может содержать до 10% лимфоцитов с фенотипом CD45<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>. Доля Т клеток в структуре  $P^+$  лимфоцитов у всех больных до начала терапии была на уровне верхней границы нормы. На фоне лечения у больных с прогрессированием наблюдалось уменьшение этой субпопуляции в 1,5 раза, а у больных в стабилизации наоборот – увеличение в 1,3 раза. Количество НК до начала лечения и в процессе вакцинотерапии у всех больных оставалось в пределах нормы. Субпопуляция CD45<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> клеток в структуре  $P^+$  лимфоцитов до начала лечения у всех больных была в пределах донорских показателей и у больных в стабилизации на фоне терапии оставалась без динамики, а у прогрессирующих больных увеличивалась в 2,5 раза.

*Выводы:* Полученные нами результаты позволяют рассматривать увеличение доли Т лимфоцитов в структуре  $P^+$  клеток как маркер эффективности проводимой терапии, а

увеличение CD45<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> клеток, как фактор неблагоприятного прогноза.

## **МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АКТИВНОСТИ БЕЛКОВ АССОЦИИРОВАННЫХ С ОБЛАСТЬЮ ЯДРЫШКОВОГО ОРГАНИЗАТОРА (AgNOR) ПРИ РАКЕ ПОЧКИ: КЛИНИКО – МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ**

Брюханов В.М., Бобров И.П., Черданцева Т.М., Климачев В.В., Лазарев А.Ф., Гервальд В.Я., Авдалян А.М., Самуйленкова О.В.

Алтайский государственный медицинский университет,  
Алтайский филиал РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Барнаул

Аргентофильные белки, ассоциированные с областью ядрышкового организатора ответственны за активизацию и контроль транскрипции рибосомных генов в клетке. Отличительным свойством этих белков является их способность выявляться методом серебрения и поэтому количественные параметры аргентофилии ядрышка могут отражать активность клетки.

*Цель исследования:* Выявить взаимосвязи между активностью AgNOR и клинкоморфологическими параметрами рака почки.

*Материал и методы:* Материалом для исследования послужили 47 раков почки. Средний возраст больных составил 54,9±2,0 года. Степень злокачественности клеток опухоли проводили по классификации ВОЗ (2002). Для определения активности ядрышковых организаторов гистологические срезы окрашивались по методу Daskal Y. et al (1980) в нашей модификации. В каждом случае подсчитывалось среднее число AgNORs на 1 ядро в 25 – 30 клетках. Статистическая обработка материала производилось с помощью статического пакета STATISTICA 6.0.

*Результаты:* При сопоставлении с некоторыми клинко-анатомическими и прогностическими параметрами были получены следующие корреляции числа AgNORs: со степенью анаплазии (G) опухоли ( $r = 0,87$ ), с размером опухолевого узла ( $r = 0,56$ ), с инвазивным ростом опухоли ( $r = 0,76$ ) и наличием метастазов ( $r = 0,67$ ). При наличии регионарных и отдаленных метастазов в первичной опухоли в среднем находили 21,4±1,2 гранул серебра, а в опухолях без метастазов число гранул составило 7,5±0,4. Не было найдено корреляций числа AgNORs с полом ( $r = 0,09$ ) и возрастом ( $r = 0,13$ ) больных.

*Выводы:* Таким образом, морфофункциональная активность AgNOR взаимосвязана с рядом важнейших прогностических параметров рака почки и может служить дополни-

тельным фактором прогноза.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ИНТЕРФЕРОНА И АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ПОЧКИ**

Кислов Н.В., Чепоров С.В., Соловьева О.В.

ГУЗ Областная клиническая онкологическая больница, г.Ярославль

*Цели и задачи:* Целью собственного исследования явилось изучить эффективность и безопасность применения комбинации альфа2а-интерферона и бевацизумаба при метастатическом светлоклеточном раке почки.

*Материалы и методы:* Для анализа были взяты результаты лечения 12 пациентов с метастатическим светлоклеточным раком почки. Всем пациентам была выполнена нефрэктомия в плане специального лечения. Больные были разделены на 2 группы терапии первой линии: 1. монотерапия альфа-интерфероном по 9 млн. ЕД подкожно 3 раза в неделю, 2. комбинированная терапия альфа2а-интерфероном 9 млн. ЕД подкожно 3 раза в неделю и бевацизумабом 10 мг/кг массы тела внутривенно 1 раз в 2 недели.

*Результаты:* Продолжительность лечение составила от 8 до 60 недель. При использовании интерферонов – 29,5 недель, при комбинированной терапии 39,8 недель. В группе монотерапии альфа2а-интерфероном зарегистрирован частичный ответ у одного пациента (16%), у 4-х пациентов наблюдалась стабилизация заболевания (66%), у 1 больного наблюдалось прогрессирование заболевания после 8 недель терапии (16%). Объективный эффект терапии составил 16%, общая эффективность 83%. В группе терапии альфа2а-интерферон + бевацизумаб прогрессирования заболевания в течение первых 12 недель зарегистрировано не было, частичный ответ наблюдался у 2 пациентов (33%), у 4 пациентов (66%) выявлена стабилизация заболевания. Объективный эффект терапии состав 33%,общая эффективность 100%. Были выявлены тенденции к увеличению общей выживаемости, повышению частоты объективного эффекта и общей эффективности терапии при совместном применении альфа2а-интерферона и бевацизумаба. Отдельно следует выделить тенденцию к снижению риска появления метастазов в головной мозг при применении комбинированной терапии. Токсичность лечения была умеренной, прогнозируемой и корригируемой обычными методами терапии в обеих группах.

*Заключение:* Полученные результаты являются предварительными. Ингибитор ангиогенеза бевацизумаб можно считать эффективным и безопасным лекарственным средством.

вом для применения у пациентов с метастатическим светлоклеточным раком почки.

Наблюдение за пациентами продолжается с целью получения новых данных.

## **ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВ ВАХ, P53 И РЕЦЕПТОРОВ АНДРОГЕНОВ В РАКЕ ПРОСТАТЫ**

Летковская Т.А., Пучинская М.В.

Белорусский государственный медицинский университет, г.Минск

*Задача исследования:* Оценить экспрессию белков регуляторов апоптоза Вах и p53 (мутантной его формы) и рецепторов андрогенов (РА) в раке предстательной железы, их связь друг с другом и со степенью дифференцировки опухоли, прогностическое значение данных параметров у пациентов после радикальной простатэктомии.

*Материал и методы:* Исследовались образцы ткани рака простаты, полученные при радикальной простатэктомии от 104 пациентов. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином и иммуногистохимически с использованием антител к Вах, p53 и РА. Степень дифференцировки опухоли оценивалась по системе Глисона. Экспрессия молекул оценивалась полуколичественно: для Вах и РА учитывалась доля позитивно окрашенных клеток в образце и интенсивность их окрашивания с последующим суммированием баллов, для p53 – только доля позитивных клеток в образце. Результаты обработаны статистически.

*Результаты:* 45,19% изученных опухолей имели низкую степень дифференцировки, то есть сумму Глисона 7 и более. Экспрессия Вах была снижена (суммарная оценка 8 и менее при максимальной в 9 баллов) в 55,77% образцов. Мутантная форма p53 была обнаружена в 58,65% случаев. Экспрессия РА была оценена как сниженная (6 и менее баллов при максимуме в 8 баллов) в 40,38% образцов и в 22,12% случаев была оценена как максимальная. Корреляционный анализ (тест Спирмена) показал наличие статистически достоверных ( $p < 0,01$ ) корреляционных связей между экспрессией Вах и p53 ( $r = -0,660$ ), Вах и суммой Глисона ( $r = -0,608$ ), РА и p53 ( $r = -0,609$ ). При анализе по Каплану-Майеру было установлено, что снижение экспрессии проапоптотического белка Вах, наличие в опухоли мутантного p53 и снижение экспрессии в ней РА статистически достоверно ( $p < 0,01$ ) повышают частоту наступления биохимических рецидивов у пациентов после радикальной простатэктомии.

*Выводы:* Снижение экспрессии Вах и РА и наличие мутантного p53 в ткани рака простаты являются неблагоприятными прогностическими признаками у пациентов после

хирургического лечения в отношении развития биохимического рецидива. Исследование этих маркеров в трудных случаях позволит уточнить тактику ведения пациентов в послеоперационном периоде.

## **ОЦЕНКА ФУНКЦИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПОСЛЕ НЕРВО-СОХРАНЯЮЩЕЙ РАДИКАЛЬНОЙ ГИСТЕРЭКТОМИИ (НСРГЭ) У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ (РШМ) Ia-IIb СТАДИЙ**

Мухтарулина С.В., Ушаков И.И., Полякова С.А., Андрюшкин В.Н.

ФГУ ГВКГ им.Н.Н.Бурденко, г.Москва

*Задача исследования:* Изучение функции мочевого пузыря у пациенток после НСРГЭ III и IV типов по поводу РШМ Ia-IIb стадий.

*Материал и методы:* Основную группу составили 23 больные РШМ T1a2–2b ст., которым была выполнена НСРГЭ III или IV типов, что соответствует радикальной гистерэктомии (РГЭ) C1 класса по классификации Кьелю-Морроу. Пациенткам из контрольной группы (n=17) T1b1–2b ст. РШМ выполнялись РГЭ III или IV типов (C2 класса). Во всех случаях в объем оперативного вмешательства была включена парааортально-тазовая лимфодиссекция. У пациенток обеих групп оценивали наличие функциональных нарушений мочевого пузыря.

*Результаты:* НСРГ признана успешной во всех наблюдениях. У пациенток основной группы по сравнению с контрольной, длительность катетеризации мочевого пузыря и сроки восстановления мочеиспускания по критерию остаточной мочи менее 50 мл, были достоверно меньше и составили  $6,9 \pm 2,9$  и  $15,8 \pm 13,3$  суток;  $10,6 \pm 10,4$  и  $23,9 \pm 23,1$  суток соответственно ( $p=0,0002$ ). В послеоперационном периоде частота развития инфекций мочевыводящих путей была достоверно ниже среди пациенток основной группы по сравнению с контрольной, и определялась в 17,4% и 58,8% наблюдений соответственно ( $p=0,01$ ). Так же, в основной группе зарегистрировано лишь 2 наблюдения переходящей гипотонии мочевого пузыря (8,7%). В то время как у большинства (58,8%, n=10) пациенток контрольной группы наблюдалось развитие переходящей гипо- или атонии мочевого пузыря ( $p=0,002$ ). Изучение функций мочевыделительной системы через 3 и 6 месяцев после операции продемонстрировало, что у пациенток основной группы в обозначенные сроки после операции не наблюдалось случаев стойкой гипотонии мочевого пузыря. А в контрольной группе частота стойкой гипотонии мочевого пузыря была отмечена у 6 (35,3%) пациенток через 3 месяца и в 5 наблюдениях (31,1%) через 6



месяцев после операции ( $p=0.006$  и  $p=0.01$  соответственно). При анализе показателей урофлоуметрии: средней и максимальной скорости потока мочи, времени опорожнения мочевого пузыря, у пациенток основной группы не получено достоверных отличий до и через 14 дней после операции.

*Выводы:* Выполнение НСРГ позволило предотвратить развитие послеоперационных и хронических нарушений функции мочевого пузыря.

## **ПРИМЕНЕНИЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ ТЕРМОДЕСТРУКЦИИ ПРИ ОПУХОЛЯХ ПОЧЕК**

Прохоров Д.Г., Школьник М.И.

ФГУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, г.Санкт-Петербург

В настоящее время выполнение органосохраняющих операций при опухолях почки менее 3см в диаметре и отсутствии метастазов является стандартном лечения. Трудность представляет оперативное лечение пациентов, страдающих опухолью единственной (анатомически или функционально) почки. В подобных ситуациях целесообразно применение малоинвазивных методов лечения - радиочастотной термоабляции (РЧА) или криодеструкции.

*Задачи исследования:* Оценить результаты лечения опухолей почки с применением РЧА.

*Материал и методы:* 13-ти пациентам произведена РЧА опухоли почки по поводу гистологически верифицированного почечно-клеточного рака стадии T1aN0M0. У 3-х пациентов операция выполнена на единственной почке, одному пациенту операция проведена дважды. Чрезкожно (в 8 случаях) или лапароскопическим доступом (6 случаев) в опухоль установлен аппликатор диаметром 17 Gauge (установка Radionics Cool-tip RF System (USA). Произведена РЧА в течение 8-12 минут под визуальным или ультразвуковым контролем, либо под контролем компьютерной томографии.

*Результаты:* Осложнений в послеоперационном периоде не отмечено. Сроки наблюдения составили 3-36 месяцев. Продолженный рост отмечен у 3-х больных, у 10 пациентов на основании данных лучевых методов диагностики достигнут полный ответ.

*Выводы:* На основании предварительных результатов метод РЧА может рассматриваться как разумное дополнение к существующим вариантам лечения. Преимуществом данной методики является низкая травматичность, щадящий подход к почечной ткани,

а также возможность повторения воздействия при рецидиве заболевания.

## **КОМБИНИРОВАННОЕ ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ОТКАЗЕ ОТ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ**

Сосновский И.Б., Никитин Р.В., Грицкевич А.А., Самойлик Б.М., Петренко А.А.  
Краевой онкологический диспансер, г.Краснодар

*Задача исследования:* Установить эффективность применения органосохраняющего лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря больным, которым не выполнялась радикальная цистэктомия (РЦЭ) по причине отказа либо самого больного, либо по медицинским показаниям (основную массу составили пациенты с тяжелой сопутствующей патологией).

*Материалы и методы:* Лечение получали больные верифицированным мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря с выполнением ТУР мочевого пузыря, химиолучевого лечения.

*Результаты:* Проведен ретроспективный анализ лечения 46 пациентов за 5 лет. Мужчин было 37 (80,4%), женщин-9 (19,6%). Стадия заболевания Т2а-Т4а (оценка выхода в клетчатку и инвазии в смежные структуры по данным КТ-исследования). Среди больных стадия Т2 встречалась у 12 (26%) больных, Т3-25 (54,3%), Т4-9 (19,7%). 25 больным выполнялась ТУР мочевого пузыря с паллиативным удалением максимально возможного объема опухоли (54%), 16 (34,8%) проведена лучевая терапия - паллиативная у 12 (26%), 4 (8,7%) получили радикальную ДГТ (38-62Гр), химиотерапия на 1-этапе проведена 5 (10,9%) больным с использованием схем на основе цисплатина, гемзара. После выполнения ТУР лучевое и химиотерапевтическое лечение получили 18 (39,1%). После проведения лечения в течение первого года полная регрессия опухоли наблюдалась у 8(17,4%), стабилизация процесса у 14(30,4%), прогрессирование у 18(39,1%), умерло 6 человек 4 (8,7%) от прогрессирования процесса, 2 (4,4%) - от сопутствующей патологии. За период наблюдения 5 лет полная регрессия опухоли отмечена у 5 (10,9%) пациентов, стабилизация процесса у 8 (17,4), живы с прогрессированием 12 (26%), умерло 15 (32,6%) - из них от прогрессирования 9 (19,7%), от сопутствующей патологии 6 (8,7%). Больным со стабилизацией и прогрессированием потребовалось выполнение так называемой спасительной цистэктомии в 5 случаях (кровотечение, гематампонады мочевого пузыря).

*Вывод:* Проведение органосохраняющего лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря при отказе больного от РЦЭ, либо по медицинским противопоказаниям к радикальному хирургическому лечению, применимо и может быть рекомендовано представленным группам больных как спасительное лечение, позволяющее отсрочить прогрессирование основного заболевания и смертность от него.

## **МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АКТИВНОСТИ БЕЛКОВ АССОЦИИРОВАННЫХ С ОБЛАСТЬЮ ЯДРЫШКОВОГО ОРГАНИЗАТОРА (AgNOR) В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПОЧКИ**

Черданцева Т.М., Бобров И.П., Брюханов В.М., Климачев В.В., Лазарев А.Ф., Гервальд В.Я., Авдалян А.М., Самуйленкова О.В.

Алтайский государственный медицинский университет;

Алтайский филиал РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Барнаул

Вопросы дифференциальной диагностики светлоклеточной аденомы и светлоклеточного рака имеют не только теоретический интерес, но и огромную практическую значимость, поскольку оперативная тактика при этих опухолях различна: при раке проводится нефрэктомия, а при аденомах – резекция почки.

*Цель исследования:* Определить дифференциально – диагностическое значение исследования активности AgNOR при светлоклеточном раке почки.

*Материал и методы:* Материалом для исследования послужили 49 светлоклеточных рака, 10 светлоклеточных аденом и 10 неизмененных фрагментов почки. Средний возраст больных раком почки составил  $54,9 \pm 2,0$  года. Степень злокачественности клеток опухоли проводили по классификации ВОЗ (2002). Для определения активности ядрышковых организаторов гистологические срезы окрашивались по методу Daskal Y. et al (1980) в нашей модификации. В каждом случае подсчитывалось среднее число AgNORs на 1 ядро в 25 – 30 клетках. Статистическая обработка материала производилось с помощью статического пакета STATISTICA 6.0.

*Результаты:* Результаты проведенного исследования показали, что в неизмененном эпителии почки среднее число AgNORs составило  $3,05 \pm 0,1$ ; при аденоме  $5,2 \pm 0,1$ , а при светлоклеточном раке почки  $11,43 \pm 0,5$  ( $p < 0,05$ ). В тоже время при стадии опухоли G1 число AgNORs составило  $3,6 \pm 0,1$  ( $p > 0,05$ ), при G2 –  $10,7 \pm 0,4$  ( $p < 0,05$ ), а при G3 –  $22,7 \pm 1,2$  ( $p < 0,05$ ).

*Выводы:* Таким образом, показано, что значимые дифференциально – диагностические различия в активности AgNORs получены между аденомами и опухолями в стадиях G2 и G 3, в то время как между степенью злокачественности G1 значимых различий обнаружено не было.

## **ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Шангин Г.Б., Школьник М.И.

ФГУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий  
Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи,  
г.Санкт-Петербург

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает ведущее место в структуре онкоурологической заболеваемости у мужчин. Согласно данным отечественных и зарубежных исследований, от 15 до 40 % больных РПЖ на разных этапах лечения подвергаются эпицистостомии в связи с развитием острой или хронической задержки мочеиспускания, тяжелых дизурических расстройств. Наложение эпицистостомы не только значительно ухудшает качество жизни больных, но и делает практически невозможным проведение курса дистанционной лучевой терапии на предстательную железу, соответствующего по суммарной очаговой дозе современным рекомендациям. Трансуретральная резекция предстательной железы (ТУР ПЖ) в большинстве случаев позволяет достичь восстановления самостоятельного мочеиспускания и закрытия эпицистостомы. Целью настоящего исследования является оценка факторов прогноза результатов ТУР ПЖ, произведенных с целью закрытия эпицистостомы.

*Материалы и методы:* В период 1999-2007 гг. 94 больным раком предстательной железы была выполнена ТУР ПЖ. Проведен анализ соотношения сроков закрытия эпицистостомы и восстановления самостоятельного мочеиспускания и влияния на него возраста больных, стадии заболевания, показателей бактериального обсеменения мочи, длительности стояния эпицистостомической трубки.

*Результаты:* Выявлена высокая (0,71) степень корреляционной зависимости срока закрытия эпицистостомы и восстановления самостоятельного мочеиспускания от длительности существования эпицистостомы. Показатели возраста, клинической стадии РПЖ и бактериального обсеменения мочи обнаруживают слабую (0,18) корреляционную зависимость со сроком закрытия эпицистостомы и восстановления самостоятель-

ного мочеиспускания.

*Выводы:* На основании полученных результатов может быть рекомендовано, по возможности, раннее выполнение всем больным, подвергшимся эпицистостомии, трансуретральной резекции предстательной железы с целью закрытия эпицистостомы и восстановления самостоятельного мочеиспускания вне зависимости от возраста больных, клинической стадии и показателей бактериального обсеменения мочи.

## **СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ МОЧЕВОГО РЕЗЕРВУАРА ИЗ СИГМОВИДНОЙ КИШКИ ПРИ ЦИСТПРОСТАТЭКТОМИИ**

Школьник М.И., Польшалов В.Н., Тимофеев Д.А., Белов А.Д., Шангин Г.Б.

ФГУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, г.Санкт-Петербург

*Введение:* РМП составляет 3% от всех злокачественных новообразований. В настоящее время при инвазивных формах опухоли мочевого пузыря, стандартом лечения является радикальная цистэктомия. К сожалению, способы деривации мочи не всегда являются удовлетворительными. В связи с этим в клинике предложена новая модификация мочевого резервуара в отключенном сегменте сигмовидной кишки.

*Материалы и методы:* В нашей клинике за период 2008-2009 гг. прооперированно 19 пациентов (18 мужчин и 1 женщина). Показанием к операции являлось наличие инвазивного РМП. Цистэктомия производилась по возможности с сохранением передней части ректо-везикальной складки. Формирование резервуара выполнялось путем отключения участка сигмовидной кишки и формированием сигмо-сигмо анастомоза конец в бок циркулярным шивающим аппаратом Ethicon 1 на высоте 25 см от ануса. Мочеточниковые стенты выводились в 10 случаях через переднюю брюшную, а в 9 случаях выводились через анус. Были отмечены следующие ранние послеоперационные осложнения. У 5 больных развилась спаечная тонкокишечная непроходимость. У 1 больного отмечена несостоятельность швов в области купола резервуара. У 1 больного несостоятельность шва мочеточника. У одного больного выявлено лимфоцеле в малом тазу. Из поздних послеоперационных осложнений после повторных вмешательств, формирование наружного толстокишечного свища отмечено у 1 больного, вентиляционно-ассоциированная пневмония у 4 пациентов.

*Выводы:* Формирование резервуара низкого давления из отключенного сегмента толстой кишки позволяет избежать в послеоперационном периоде развития восходящего

пиелонефрита. Наложение аппаратного шва позволяет сократить время операции. Выведение мочеточниковых стентов через переднюю брюшную стенку облегчает ведение послеоперационного периода и позволяет избежать несвоевременного самоудаления стентов. Адекватная перитонизация, ранняя активизация и кормление больных позволяет избежать развития ранней спаечной непроходимости.

## **РАЗНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИИ**

### **ГЕНОДИАГНОСТИКА ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВЫСОКОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА**

Андосова Л.Д., Конторщикова К.Н., Куделькина С.Ю., Блатова О.Л., Михалева О.В.  
Нижегородская государственная медицинская академия, г.Нижний Новгород

*Задачи исследования:* Используя метод полимеразной цепной реакции формат «реальное время» оценить частоту встречаемости, кратность инфицирования различными генотипами ВПЧ ВКР, вирусную нагрузку среди вирус-позитивных женщин.

*Материал и методы:* Материалом для исследования служили образцы эпителия шейки матки. Для выявления и определения генотипа ВПЧ использовали тест-систему «Ампли Сенс ВПЧ ВКР генотип-Fl», «Ампли Сенс ВПЧ ВКР скринитр-Fl». Полученный материал исследовали методом ПЦР-РВ с использованием анализатора «iQ5» Cyler («Bio-RAD», США), комплекта тест-систем ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии».

*Результаты:* Всего было обследовано 738 женщин в возрасте от 17 до 60 лет. Результаты обследования женщин позволили выявить высокий процент инфицирования онкогенными папилломавирусами 546 пациенток – 74%. Для определения зависимости между частотой выделения ВПЧ и возрастом женщины обследуемую группу мы разделили по возрастным категориям. Наиболее многочисленная группа это женщины 20-30 лет – 437 обследованных, из них положительные результаты у 346 (79,2%). В группе 31-40 лет – 138 человек – процент положительных находок составил 65,2% – 90 женщин. Пациентки до 20 лет в нашем исследовании составили 12 человек, 91,7% выявлений ВПЧ ВКР у 11 женщин. После 40 лет количество обследованных женщин значительно меньше, чем в репродуктивный период – 46, однако, процент выявлений высокий 76,1% – 35 пациенток, это связано, скорее всего, с продолжающейся сексуальной активностью в эти годы. Анализ частоты выявления различных генотипов ВПЧ пока-

зал, что 56 и 16 типы были обнаружены чаще других в 33 и 15,4 процентах случаев, соответственно. Доминировали геноварианты 33 (68 женщин – 7,1%), 51 (67 – 7,0%), 31 (65 – 6,8%), 39 (59 – 6,1%), 45 (58 – 6,0%). При исследовании распределения вирусной нагрузки среди ВПЧ-положительных лиц, группа 715 человек, показано, что количество женщин, содержащих клинически значимую концентрацию ВПЧ, составляет 44,6% - 319 человек. Количество пациентов, содержащих клинически значимую концентрацию ВПЧ больше группы с клинически малозначимой концентрацией 319/271, в процентном отношении 45% против 38%.

*Выводы:* Генодиагностика папилломавирусной инфекции позволяет быстро с высокой чувствительностью и специфичностью выявлять этиологический фактор возможной патологии, определять группы риска по онкозаболеваниям урогенитального тракта у женщин.

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ КОМБИНАЦИИ ГЕМЦИТАБИНА С ЛОМУСТИНОМ**

Гершанович М.Л., Струков А.Н., Тарасенкова А.А., Коньков С.А.,

Вершинина С.Ф., Филатова Л.В., Семиглазова Т.Ю.

ФГУ НИИ онкологии им.Н.Н.Петрова Росмедтехнологий;

ФГУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Росмедтехнологии

*Задача:* Изучение противоопухолевого и токсического эффекта комбинации Гемцитабина и Ломустина у мышей с лимфосаркомой ЛИО-1.

*Материал и методы:* Исследование проведено на 40 мышях SHR самках. Всем мышам была перевита лимфосаркома ЛИО-1 внутримышечно. Гемцитабин и Ломустин были введены однократно внутривентрально на 3 день после перевивки. Переносимость препаратов и их комбинации оценивалась по изменению массы тела и выживаемости мышей в первые 10 дней после введения препаратов. Противоопухолевый эффект оценивался по индексу роста опухоли (ИРО), отражающим как выраженность противоопухолевого эффекта, так и его продолжительность, и представляющим собой отношение площади под кинетической кривой роста опухоли в исследуемой группе к контрольной.

*Результаты:* В группе мышей, получивших комбинацию Гемцитабина с Ломустином в дозах по 12,5 мг/кг, торможение роста опухоли и длительность противоопухолевого эффекта были статистически достоверно большими, чем у животных, получивших

только Гемцитабин или Ломустин в дозах по 25 мг/кг. Площадь под кинетической кривой роста опухолей в этих трех группах и в контрольной группе составила соответственно  $11330 \pm 1552$ ,  $16652 \pm 1696$ ,  $28852 \pm 4812$  и  $39116 \pm 3336$ , ИРО - соответственно 29%, 43%, 74% и 100%. Несмотря на четкое усиление противоопухолевого эффекта, усиления токсического действия не отмечалось.

*Вывод:* У мышей с лимфосаркомой ЛИО-1 комбинация Гемцитабина с Ломустином обладает синергизмом противоопухолевого действия, что позволяет предполагать о перспективности этой комбинации в клинике. Вместе с тем, следует иметь в виду, что как Гемцитабин, так и Ломустин, обладают значительным угнетающим действием на тромбоцитопоез, поэтому при их комбинации возможно усиление тромбоцитопении.

## **РОЛЬ ТОЧЕЧНЫХ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *lyLMP1* ВИРУСА ЭПШТЕЙНА-БАРР В АКТИВАЦИИ КЛЮЧЕВЫХ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ КЛЕТКИ**

Дидук С.В., Смирнова К.В., Гурцевич В.Э.

РОИЦ им.Н.Н.Блохина РАМН,г.Москва

Расшифровка молекулярных механизмов опухолевой трансформации клетки онкогенными вирусами человека представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современных исследований в онкологии. Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) в качестве объекта исследований представляет особый интерес, поскольку является убиквитарным герпес-вирусом человека, который ассоциирован с широким спектром доброкачественных и злокачественных новообразований разного гистогенеза. Как известно, важнейшим онкобелком ВЭБ является интегральный мембранный белок LMP1. В полноразмерной форме LMP1 часто выявляются значимые точечные мутации, влияющие на функциональную активность этого вирусного онкогена. Аналогичные мутации встречаются и в его укороченной форме – белке *lyLMP1*. Однако влияние таких мутаций на функциональную активность *lyLMP1* остается неизвестной.

*Задачи исследования:* Изучить влияние часто встречающихся аминокислотных замен (S212G, S350A и S366T) в *lyLMP1* на индукцию основных транскрипционных факторов клетки NF- $\kappa$ B и AP-1.

*Материалы и методы:* Для получения экспрессирующих мутантных вариантов *lyLMP1* использовали методы искусственного мутагенеза и клонирования. Полученные мутантные варианты *lyLMP1*, а также его контрольные варианты использовали для трансфекции клеточной линии НЕК293. Активность транскрипционных факторов определяли с использованием репортерных плазмид р $\kappa$ B-ConA-Luc и рAP1-Luc.



*Результаты:* В ходе исследования активации транскрипционного фактора NF-κB выявлено, что lyLMP1-Triple, несущий три мутации в STAR доменах, а также контрольный вариант lyLMP1 не оказывают достоверного влияния на базовый уровень NF-κB. При этом статистически значимых различий в активации NF-κB между этими клетками и клетками, несущими пустой вектор, не обнаружено. В то же время полноразмерные варианты LMP1 вызывали значительную активацию этого транскрипционного фактора – прототипный LMP1-B95-8 – в 1,4 раза, а высокотуморогенный – LMP1-Ca0 – более чем в два раза. Измерение уровня активации jun-2 люциферазного репортера также не выявил достоверных различий между lyLMP1-Triple, его контрольным вариантом и клетками, несущими пустой вектор.

*Выводы:* Полученные данные свидетельствуют о том, что несмотря на широкую распространенность ВЭБ, исследуемые нами мутации в STAR доменах белка lyLMP1 не оказывают значимого влияния на базовый уровень активации основных транскрипционных факторов клетки. Дальнейшие исследования коэкспрессии укороченной и полноразмерной формы LMP1 помогут нам выяснить в функциональной роли lyLMP1 в канцерогенезе ВЭБ.

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ДЕТЕЙ КУРСКОЙ ОБЛАСТИ**

Куденцова Г.В., Скоробогатых Ю.С., Киселев И.Л., Вождова Н.В., Зиновкин А.М., Яковлева И.В., Светличная С.Н.

ГУЗ Курский областной онкологический диспансер

*Цели исследования:* Анализ заболеваемости злокачественных новообразований у детей Курской области.

*Материалы и методы:* В исследование вошли дети в возрасте 0 – 14 лет, страдающие злокачественным новообразованием за период с 2001 по 2009 гг. Анализу подлежали интенсивные показатели заболеваемости. Расчет заболеваемости рассчитывался на 100 тыс. детского населения.

*Результаты:* За период с 2001г. по 2009г. заболеваемость злокачественными новообразованиями детского населения 0 - 14 лет Курской области в среднем составила 12,2 на 100 тысяч детей (в РФ - 11,09 на 100 тысяч). Отмечался рост заболеваемости на 40,87% к 2008г., по сравнению с 2001г. При анализе заболеваемости злокачественными ново-

образованиями в различные возрастные периоды жизни ребенка выявлено, что она была наибольшей в 12 лет (19,43). Следующие максимальные ее показатели отмечались в 10 лет (16,86), трехлетнем возрасте (15,77), 2 года (14,66), 4 года (13,46) и 11 лет (13,22).

В РФ в 2007 году, по сравнению с 2001 годом, отмечалась положительная динамика для опухолей костей, лимфомы Ходжкина. Отрицательная динамика за аналогичный период была характерна для новообразований почки, ЦНС, опухолей мягких тканей, гемобластозов. В Курской области определялся выраженный прирост в 2009 году, по сравнению с 2001 годом, новообразований почки (+152,0%), ЦНС (+89,0%), неходжкинских лимфом (+125,0%), лейкозов (+25,75%). Менее выраженная динамика была характерна для новообразований мягких тканей (+26,0%), а также опухолей симпатической нервной системы (+26,0%). Средние показатели смертности детей от злокачественных новообразований в Курской области за период с 2001 по 2009 годы составляли 1,6 на 100 тыс. детского населения, и были статистически значимо меньше общероссийских (в РФ - 4,77) ( $p=0,000003$ ).

*Выводы:* Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями детей 0-14 лет в Курской области за период с 2001г. по 2008г. значимо не отличались от данных РФ. Смертность от опухолей детей Курской области была значимо меньше общероссийских данных. Вышеуказанное говорит о наличии в регионе относительно благоприятной онкоситуации. Не смотря на это, для всех локализаций новообразований, по сравнению с РФ, отмечалась отрицательная динамика и более выраженный прирост. Максимальный уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями у детей Курской области отмечен в 2 - 4 года и 10 - 13 лет.

## **КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И КАЧЕСТВА ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ**

Лазарев А.Ф.

Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН;

ГУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер, г.Барнаул

Возрастающая стоимость специализированной онкологической помощи требует объективной оценки эффективности финансовых вложений и целесообразности дальнейшего развития тех или иных ее направлений. Традиционная оценка качества онкологической помощи отдельно по

338

$$КОЭ = \frac{\sum_{i=1}^n a_i}{(\sum_{i=1}^n a_i + \sum_{j=1}^m b_j)} \times 100\%$$

показателям уровня заболеваемости, запущенности, смертности и другим не позволяют провести объективный сравнительный анализ по регионам. Так, например, онкологическая заболеваемость мало зависит от медицинской помощи, а запущенность и смертность, в том числе и одногодичная, в значительной степени зависят от структуры злокачественных заболеваний в регионе: чем выше удельный вес опухолей внутренних локализаций (печени, поджелудочной железы, легких, головного мозга и других), тем они выше. В регионах же с высокой частотой опухолей кожи, шейки матки и других наружных локализаций эти показатели ниже. Но это не отражает объективно всех затраченных усилий и ресурсов региона. Для объективизации оценки эффективности и качества специализированной онкологической помощи мы разработали комплексный подход, который учитывает одновременно показатели позитивного ряда ( $a_i$  - выявление онкозаболеваний в ранних (I-II) стадиях, выявление онкозаболеваний на профосмотрах, подтверждение диагноза морфологически, удельный вес закончивших спецлечение и находившихся под наблюдением на конец года 5 лет и более, индекс накопления контингентов) и показатели негативного ряда ( $b_j$  - выявление онкозаболеваний в IV стадии (запущенность), удельный вес имевших противопоказания к спецлечению, число отказавшихся от лечения, одногодичная и общая летальность, удельный вес диагнозов установленных посмертно). Расчет комплексной оценки эффективности (КОЭ) производится по формуле:

где КОЭ равен удельному весу показателей позитивного ряда из общей суммы позитивного ( $a_i$ ) и негативного ( $b_j$ ) рядов. Рост КОЭ свидетельствует об улучшении онкологической помощи, снижение – об ухудшении.

Расчет КОЭ за последние 19 лет с 1991 по 2009 гг. показал рост его в целом по России, увеличение числа регионов с хорошим и удовлетворительным уровнем онкологической помощи и снижении числа регионов с неудовлетворительной оценкой.

## **РОЛЬ «СЕЛЕНАЗЫ» В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ДЕТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТРЕЗЕКЦИОННОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Свиридова С.П., Горожанская Э.Г., Добровольская М.М., Соимова О.В.,  
Елизарова А.Л., Матвеева И.И.

РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Москва

*Задача исследования:* Определить эффективность «Селеназы» (пентагидрат селенита на-

трия) в детоксикации активных форм кислорода и свободных радикалов и в восстановлении функции печени и системы гемостаза у больных с пострезекционной печеночной недостаточностью.

*Материалы и методы:* Исследования проведены у 40 больных после обширных резекций печени. Больным 1 группы (n=20) кроме стандартной инфузионной терапии внутривенно вводили «Селеназу» (Biosyn) в 1-е сутки 2 мг, в последующие 4 дня по 1 мг. Контрольную группу (2) составили 20 больных, не получавших «Селеназу». Изучали содержание селена в плазме крови, токсических метаболитов оксида азота NOx и МДА, а также показатели биохимии крови и системы гемостаза.

*Результаты:* До операции у всех больных уровень селена в плазме крови был в 1,5 раза ниже нормы (медиана 71,8мг/мл), а уровни NOx и МДА в 1,7 раза выше, чем у здоровых лиц. В 1-3 сутки после операции уровень селена у больных обеих групп оставался сниженным. Тем не менее, у больных 1 гр. на 5 сутки содержание селена в плазме крови достоверно повысилось до  $88,2 \pm 3,3$  мг/мл, при этом содержание в плазме NOx практически нормализовалось, а содержание МДА оставалось на дооперационном уровне. У больных 2-й группы на 5-е сутки после операции содержание МДА оказалось в 2 раза выше, чем было до операции, а значения NOx несколько превысили дооперационный уровень. Снижение степени интоксикации улучшило функциональное состояние гепатоцитов: у больных, получавших «Селеназу», уровень протромбина на 5 сутки достиг нормальных величин ( $75,6 \pm 3,9\%$ ) в то время как у больных 2-й группы оставалось сниженным ( $54,8 \pm 3,2\%$ ). Одновременно, у больных 1-ой группы отмечено повышение в крови противосвертывающих факторов, вырабатываемых в печени: содержание плазминогена (основного фермента фибринолиза) было достоверно выше ( $68,3 \pm 4,4\%$ ), чем у больных 2-й группы ( $42,1 \pm 3,4\%$ ). Также достоверного различия к 6-7 суткам достигла концентрация в крови протеина С ( $69,6 \pm 6,8\%$  против  $43,2 \pm 6,8\%$ ) и антитромбина III ( $69,7 \pm 6,6\%$  против  $50,78 \pm 3,7\%$ ), что способствовало уменьшению проявлений коагулопатии потребления.

*Выводы:* Применение «Селеназы» после операции в комплексе интенсивной терапии больных с пострезекционной печеночной недостаточностью достоверно повышало эффективность процессов детоксикации активных кислородных метаболитов и способствовало улучшению функционального состояния печени и системы гемостаза.

## **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПЕРВИЧНО МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НА ТЕРРИТОРИИ АЛТАЙСКОГО КРАЯ**

Секержинская Е.Л., Терехова С.А., Петрова В.Д., Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф.  
Алтайский филиал РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН;  
ГУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер, г.Барнаул

*Актуальность:* Актуальность обусловлена ростом числа больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМЗН) с одной стороны и отсутствием уточненных данных о распространенности ПМЗН на территории Алтайского края (АК) – с другой. Показатель заболеваемости ПМЗН в Алтайском крае за период 1995 – 2008 гг. вырос с 0,77 до 8,7 на 100 000 населения, а доля больных – с 0,26 % до 2,4 %.

*Цель:* Определить структуру и распространенность ПМЗН на территории АК для своевременного выявления повторных опухолей.

*Материалы и методы:* Учет первично-множественных злокачественных новообразований в формах государственной статистики по Алтайскому краю ведется с 1995 года. На основании данных канцер-регистра государственного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой онкологический диспансер» (ГУЗ «АКОД»), который на 1 января 2009 года включал сведения о 114 045 онкологических больных, была ретроспективно отобрана группа больных с морфологически верифицированными диагнозами первично-множественных злокачественных новообразований.

В основу работы положены данные о 3861 больных, из них мужчин – 1908, женщин – 1953. Всего у этих больных было выявлено 7839 злокачественных новообразований. У подавляющего числа пациентов (97,0 %) были диагностированы двойные злокачественные новообразования. Три опухоли выявлены только у 3,0 % больных. Среди всех больных с ПМЗН городских жителей было 58,6 %, жителей села – 41,4 %.

*Результаты:* Распространенность первично-множественных злокачественных новообразований среди населения АК за 1995 – 2008гг. составила 11,26 на  $10^5$  чел.-лет; двойных - 11,14 на  $10^5$  чел.-лет; тройных - 0,36 на  $10^5$  чел.-лет. Стандартизованный показатель распространенности ПМЗН в городских поселениях составил 12,99 на  $10^5$  чел.-лет; в сельских – 9,67 на  $10^5$  чел.-лет. Стандартизованные показатели для мужчин составили 13,81 на  $10^5$  чел.-лет; для женщин – 8,70 на  $10^5$  чел.-лет. Стандартизованные показатели распространенности двойных ПМЗН для мужчин составили 13,60 на  $10^5$  чел.-лет; для женщин – 8,68 на  $10^5$  чел.-лет. Стандартизованные показатели распространенности тройных ПМЗН для мужчин - 0,50 на  $10^5$  чел.-лет; для женщин – 0,21 на  $10^5$  чел.-лет. Двойные ПМЗН синхронного характера отмечались в 25,6% случаев, метакронного – в

74,4%. Тройные ПМЗН синхронного характера встречались в 7,7%, метакронного – в 47,9%, смешанного – в 44,4%.

*Вывод:* Таким образом, при диспансерном наблюдении онкологических больных для своевременного выявления повторных опухолей при ПМЗН, следует ориентироваться на уровень их распространенности в регионе, особенности распространения и структуру опухолей.

## **О НОРМАТИВНОЙ БАЗЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ РОССИИ**

Старинский В.В., Александрова Л.М., Мамонтов А.С., Абрамов О.Е.,  
Былкова Е.С., Борисева Н.В.

Московский научно-исследовательский онкологический институт им.П.А.Герцена

Анализ причин запущенности социальнозначимых злокачественных новообразований, которая составила 25,3% от числа всех впервые выявленных опухолей, у населения 8 из 11 регионов России, включенных в 2009 г. в национальную онкологическую программу в рамках проекта «Здоровье», показал, что организационные причины (несовершенство диспансеризации, неполное обследование и др.) составили 20.5%, ошибки в диагностике и лечении были допущены у 3.9% больных.

На наш взгляд, основной причиной запущенности является отсутствие у врачей «первого контакта» онкологической настороженности, обусловленной недостаточным уровнем знаний симптомокомплексов злокачественных новообразований. Кроме того, низкое качество оказания диагностической и лечебной помощи онкологическим больным было обусловлено отсутствием Порядка оказания медицинской помощи онкологическим больным и единых федеральных стандартов диагностики и лечения злокачественных новообразований.

В МНИОИ им. П.А. Герцена разработаны и утверждены Минздравсоцразвития России 22.10.2009 в виде методических рекомендаций для врачей первичного звена «Алгоритмы выявления онкологических заболеваний у населения Российской Федерации». В них представлены симптомы и синдромы, часто встречающиеся при онкологической патологии в зависимости от локализации опухолевого процесса, методы первичной диагностики и рекомендации по маршрутизации пациентов и дальнейшей уточняющей диагностике в специализированном онкологическом учреждении.

Лечение онкологических больных определяется Порядком оказания медицинской по-

мощи населению при онкологических заболеваниях, утвержденным приказом МЗ и СР РФ от 03.12.2009 № 944н.

В настоящее время ведущими онкологическим центрами России разработаны и подготовлены к утверждению медико-экономические стандарты оказания медицинской помощи больным с различными нозологическими формами злокачественных новообразований с учетом стадии заболевания. По мере получения новых научных данных по диагностике и лечению новообразований, расширению лекарственной и технической базы они будут уточняться.

### **ЗАМЕЩЕНИЕ ДЕФЕКТОВ СВОДА И ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА ИМПЛАНТАТАМИ ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

Сыркашев В.А., Новиков В.А., Рябова А.И.

Научно-исследовательский институт онкологии СО РАМН, г.Томск

*Задача исследования:* Совершенствование методов пластики дефектов основания и свода черепа с применением имплантатов из никелида титана у онкологических больных.

*Материал и методы:* Хирургическое лечение получали больные с первичным или вторичным опухолевым поражением костей свода или основания черепа и замещением дефектов индивидуальными имплантатами из пористого никелида титана. Шаблоном для изготовления и моделирования последних служила стереолитографическая модель черепа пациента.

*Результаты:* Проведено хирургическое лечение 29 больным. Опухоли полости носа и придаточных пазух носа были диагностированы у 17 больных, опухоли передней черепной ямки – у 6 больных, опухоль средней черепной ямки – у 3 больных, опухоль задней черепной ямки – в 1 случае, опухоль свода черепа – 1, опухоль глазницы – 1. При гистологическом исследовании рак был выявлен у 14 больных, хондросаркома – у 3, менингиома – 3, рабдомиосаркома – 2, меланома – 1, спироаденокарцинома – 1, хордома – 1, доброкачественные новообразования (остеома, хондрома, дермоидная киста, полипоз, фиброзная дисплазия) – 5. Всего выполнено 32 операции с резекцией и одномоментным восстановлением дефектов костей свода и/или основания черепа. Повторные операции выполнялись при рецидиве опухоли у 3 пациентов. Пластика дефектов ПЧЯ выполнялась при 24 оперативных вмешательствах, средней черепной ямки – 4, задней черепной ямки – 1, свода черепа – 3. У всех больных в послеоперационном пе-

риоде отсутствовали осложнения в виде смещения имплантата, его нагноения, достигнут удовлетворительный косметический результат. Длительность наблюдения за больными составила от 1 до 8 лет. Отмечалась стабильная фиксация имплантата, прорастание его костной тканью, обеспечивающее механическую и микробиологическую устойчивость имплантата. Осложнений не зарегистрировано. Трём больным выполнены повторные оперативные вмешательства по поводу рецидива опухоли с удалением имплантата.

*Выводы:* Пластика дефектов основания и свода черепа с использованием имплантатов из никелида титана не увеличивает длительность оперативного вмешательства, предупреждает возникновение гнойно-септических осложнений, менинго- и энцефалоцеле, сосудистых, неврологических и ликвородинамических расстройств, грубых косметических дефектов, уменьшает продолжительность госпитализации больных.

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЕРФУЗИОННЫХ МЕТОДИК ПРИ РАСПРОСТРАНЁННЫХ ФОРМАХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГРУДИ И ЖИВОТА**

Тарасов В.А., Хубулава Г.Г., Ларин И.А., Литвинов А.Ю., Богданович А.С.,  
Журавлев В.П., Наумов А.Б., Поваренков А.С., Бирюков А.В.,  
Романовский Д.Ю., Бутузов А.Г.

Кафедра торакальной хирургии; ГОУ ДПО Санкт-Петербургская Медицинская Академии последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Росздрава; Первая кафедра хирургии им.П.А.Куприянова;  
Военно-медицинская академия им.С.М.Кирова, г.Санкт-Петербург

Хирургическому лечению распространённых форм опухолей препятствует развитие быстрого рецидива и, или метастазирования, после циторедуктивных операций, в связи с резидуальными опухолевыми клеточными нишами в органах и тканях. С 70-х годов в отдельных клиниках применяют перфузионные методики полостей и органов. С 2002 г. в клинике кафедры торакальной хирургии СПб МАПО и с 2009г. в клинике первой кафедры хирургии им.П.А.Куприянова, Военно-медицинская академия им.С.М.Кирова 239 больным выполнены химиогипертермические перфузии брюшной и плевральной полостей, изолированные перфузии органов. Из них 213 больным с канцероматозом брюшины различного генеза произведена химиогипертермическая перфузия брюшной полости, 19 больным с канцероматозом плевры перфузия плевральной полости, 6 больным изолированная химиогипертермическая перфузия лёгкого при метастатическом



поражении лёгких, 1 пациенту перфузия печени с метастазами в обе доли. 4 больным в 2 этапа выполнены перфузии плевральной и брюшной полостей, 44 пациентам выполнили повторные перфузии брюшной и плевральной полостей, трижды перфузию брюшной полости выполняли 3 больным, 4 раза 3 больным, 5 раз одному больному. Химиогипертермическая перфузия сопровождалась циторедуктивной операцией. При метастатическом поражении брюшины циторедукция R0 выполнена у 150 больных, R1 - 49, R2 – 14 пациентов. При канцероматозе плевры циторедукция R0 у 16 больных, R1 у 3 пациентов. При метастатическом поражении лёгких у всех больных циторедукция R0. У больного с метастазами в печень проведена только изолированная химиогипертермическая перфузия печени. В качестве перфузата использовали Митомицин С от 20 до 40 мг. в перфузате, температурный режим от 42 до 44 С, время перфузии от 30 до 90 мин. Послеоперационные осложнения наблюдались у 165 больных. Послеоперационная летальность составила 9.4%.

*Результаты:* В результате использования перфузионных методик увеличилась выживаемость: при канцероматозе брюшины до 8 лет, канцероматозе плевры до 6 лет, при изолированной химиогипертермической перфузии лёгкого в настоящее время не получили ни одного рецидива.

*Выводы:* Таким образом, циторедукция при распространённых опухолях должна сочетаться с химиогипертермической перфузией полостей и органов.

## **РАЗРАБОТКА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ЦИТОКИНА TRAIL И ЕГО МУТАНТОВ DR5-A И DR5-B С ПОВЫШЕННОЙ СПЕЦИФИЧНОСТЬЮ К РЕЦЕПТОРУ СМЕРТИ DR5**

Яголович А.В.<sup>1</sup>, Гаспарян М.Э.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра биоинженерии биологического факультета МГУ им.М.В.Ломоносова;

<sup>2</sup> Институт биоорганической химии им.М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН

*Задача исследования:* Разработка методов получения рекомбинантного цитокина TRAIL и его рецептор-специфичных мутантов с повышенной специфичностью к рецептору DR5 и исследование противоопухолевой активности препаратов на линиях раковых клеток.

*Материалы и методы:* Ген TRAIL собирали с помощью ПЦР. Мутации вводили методом сайт-направленного мутагенеза. Экспрессию белков проводили в штамме *E. coli* BL21(DE3). Очистку проводили методом Ni-аффинной хроматографии. Константы дис-

социации для связывания вариантов TRAIL с рецепторами определяли методом поверхностного плазмонного резонанса. Противоопухолевую активность препаратов исследовали на линиях раковых клеток HeLa, Jurkat, K562 и U937.

*Результаты:* В работе разработаны эффективные методы получения рекомбинантных препаратов TRAIL и новых DR5-специфичных мутантов DR5-A и DR5-B. Разработанные методы позволяют очистить до 300 мг высокоактивного TRAIL из 1 л культуры клеток. Полученный препарат рекомбинантного цитокина TRAIL эффективно индуцировал апоптоз в линии раковых клеток HeLa и демонстрировал отсутствие токсичности на первичных фибробластах кожи и на мышцах. Новые мутанты DR5-A и DR5-B, полученные на основе ранее описанных мутантов DR5-8 и D269H, имели высокую аффинность к рецептору DR5, при этом не связывались с DR4 и DcR1, а их сродство к DcR2 и OPG было в 20 и 100 раз ниже, соответственно, по сравнению с TRAIL дикого типа. В клетках HeLa варианты DR5-A и DR5-B индуцировали апоптоз в несколько раз эффективнее TRAIL дикого типа. В DR4-зависимых клетках K562 варианты DR5-A и DR5-B имели сниженную эффективность. Эффективность DR5-A и DR5-B в DR5-зависимых клетках Jurkat и U937 была значительно выше по сравнению с диким типом и другими вариантами TRAIL.

*Выводы:* Разработанная методика получения противоопухолевого цитокина TRAIL с высоким выходом белка позволяет рассматривать препарат как потенциальное противоопухолевое средство. Новые DR5-специфичные мутантные варианты TRAIL DR5-A и DR5-B обладают наибольшей специфичностью к рецептору DR5 по сравнению с ранее описанными мутантными вариантами. Кроме того, варианты DR5-A и DR5-B в несколько раз эффективнее вызывают апоптоз в DR5-чувствительных линиях раковых клеток по сравнению с TRAIL дикого типа, что делает их потенциальными кандидатами для терапии TRAIL-резистентных опухолей.