Белые Ночи

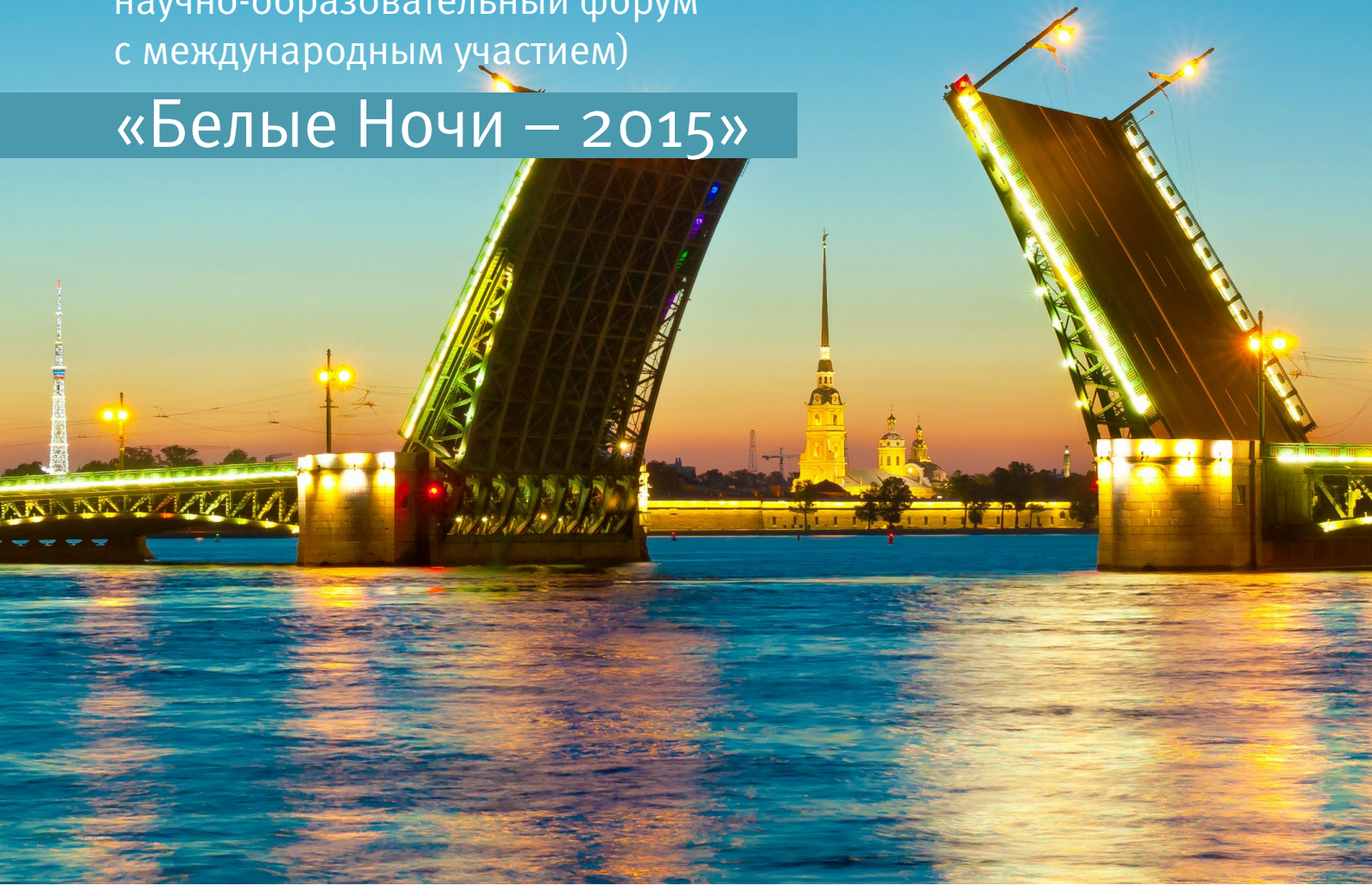
8–10 июня, 2015
Санкт-Петербург,

отель «Холидей Инн Московские ворота» (Московский проспект, 97а)

Петербургский онкологический форум

(1-й Российский онкологический научно-образовательный форум с международным участием)

«Белые Ночи – 2015»



СБОРНИК ТЕЗИСОВ

УДК 616-006

ББК 55.6

1-й Российский онкологический научно-образовательный форум
с международным участием «Белые Ночи – 2015».
Сборник тезисов. М., 2015. – 506 с

ISBN 978-5-906484-13-0

В составлении сборника тезисов Петербургского онкологического форума «Белые ночи – 2015» принимали участие сотрудники Отдела развития и внешних связей ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова»: Барчук А.А., Панова В.В. Научные редакторы сборника (под общей редакцией Беляева А.М.): Анисимов В.Н., Артемьева А.С., Балдуева И.А., Барчук А.С., Бахидзе Е.В., Берлев И.В., Берштейн Л.М., Гафтон Г.И., Имянитов Е.Н., Канаев С.В., Карачун А.М., Климашевский В.Ф., Кротов Н.Ф., Левченко Е.В., Мерабишвили В.М., Мищенко А.В., Новик В.И., Новиков С.Н., Носов А.К., Проценко С.А., Семиглазов В.Ф., Семиглазова Т.Ю., Урманчеева А.Ф., Щербаков А.М.

Разделы сборника

Абдоминальная онкология	45 с
Анестезиология	84 с
Детская онкология	88 с
Лекарственная терапия солидных опухолей	97 с
Лучевая диагностика	116 с
Лучевая терапия	132 с
Общая онкология	158 с
Онкогематология	166 с
Онкогинекология	179 с
Онкоиммунология	207 с
Онкоурология	225 с
Онкоэндокринология	239 с
Опухоли головного мозга	248 с
Опухоли головы и шеи	259 с
Опухоли кожи и меланома	278 с
Паллиативная помощь	285 с
Патоморфология	295 с
Перфузионные технологии	302 с
Рак легкого и рак пищевода и средостения	306 с
Рак молочной железы	327 с
Реабилитация	362 с
Эпидемиология и организация онкологической службы	381 с
Петровские чтения (фундаментальная онкология, молекулярная онкология)	408 с

© «МЕДИ Экспо», 2015

СОДЕРЖАНИЕ

РАЗДЕЛ 1. АБДОМИНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

45 **НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ НИЗКОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ**
Демченко В.Н.

46 **ВНУТРИПРОТОКОВАЯ ТУБУЛО-ПАПИЛЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА, ОСЛОЖНЕННАЯ МАССИВНЫМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ И ЖЕЛТУХОЙ. НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**
1 Егоров В.И., 2 Esposito I., 1 Ратникова Н.К., 1 Старостина Н.С., 1 Петров Р.В., 1 Кошелева О.К.

46 **КТ НЕДОСТАТОЧНО ДЛЯ ТОГО, ЧТОБЫ ПРИЗНАТЬ РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ**
1 Егоров В.И., 1 Петров Р.В., 2 Солодинина Е.Н., 2 Кармазановский Г.Г., 3 Старостина Н.С., 3 Курушкина Н.С.

47 **ПАНКРЕАССОХРАНЯЮЩИЕ РЕЗЕКЦИИ 12-ПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ ЕЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ**
1 Егоров В.И., 1 Петров Р.В., 1 Старостина Н.С., Уткин Д.В.

48 **РЕЗУЛЬТАТЫ ТОТАЛЬНОЙ ДУОДЕНОПАНКРЕАТЭКТОМИИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Егоров В.И., Петров Р.В., Старостина Н.С.

48 **ВНУТРИПРОТОКОВАЯ ПАПИЛЛЯРНО-МУЦИНОЗНАЯ ОПУХОЛЬ НА ФОНЕ КОНКРЕМЕНТОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**
1 Егоров В.И., 1 Старостина Н.С., 2 Силина Т.Л., 1 Кошелева О.К., 1 Ратникова Н.К., 1 Петров Р.В.

49 **ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПЛАСТИКЕ ТАЗОВОГО ДНА ПОСЛЕ ЭКСТРАЛЕВАТОРНОЙ БРЮШНО-ПРОМЕЖНОСТНОЙ ЭКСТИРПАЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ**
Доманский А.А., Гуляев А.В., Карачун А.М., Лебедев К.К., Доманский Н.А.

49 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ВНУТРИБРЮШНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (ГИВХ) У БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ И ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА**
Каприн А.Д., Хомяков В.М., Соболев Д.Д., Болотина Л.В., Рябов А.Б.

50 **ДИАСТАТИЧЕСКАЯ ПЕРФОРАЦИЯ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ ПРИ СТЕНОЗИРУЮЩЕМ РАКЕ**
Абдулаев М.А. ,Топузов Э.Г., Шекилиев В.А., Афак М.Т., Саадия М.А., Абдуллаев З.Т.

51 **РОЛЬ ЛАПАРОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ ОСЛОЖНЕННЫМ НАРУШЕНИЕМ КИШЕЧНОЙ ПРОХОДИМОСТИ**
Абдулаев М.А., Абдухалимов К.С., Афак М.Т., Саадиа М.А., Абдуллаев М.А., Айеб Э.

52 **РАДИКАЛЬНЫЕ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАКЕ СИГМОВИДНОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЁННОМ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ**
Абдулаев М.А., Авдеев А.М., Абдухалимов К.С., Афак М.Т., Шекилиев В.А., Артюхов С.В.

53 **ОСОБЕННОСТИ МУТАЦИЙ K-RAS В ОПУХОЛЯХ У БОЛЬНЫХКОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ**
1 Андреяшкина И.И., Плохов В.Н., 2 Евдокимов Г.М., 1 Катков А.А.

53 **ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РАННЕГО РАКА ЖЕЛУДКА**
Армашева М.В., Клименко В.Н., Ткаченко О.Б., Щербаков А.М.

54 **ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОВИДЕОХИРУРГИИ ПРИ ОБТУРАЦИОННОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ ТОЛСТОЙ КИШКИ**
Артюхов С.В.. Кубачев К.Г.

55 **ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОДНОЭТАПНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ**
Борота А.В, Совпель О.В.

55 **НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ**
Башеев В.Х., Золотухин С.Э., Совпель И.В., Бережной В.В., Понсе Прадо А.О., Мутык М.Г.

56 **АППАРАТНЫЙ ЦИРКУЛЯРНЫЙ АНАСТОМОЗ В ХИРУРГИИ РАКА ЖЕЛУДКА**
Гончаров С.В., Солодкий В.А., Чхиквадзе В.Д., Станоевич У.С., Гребенкин Е.Н., Колесников П.Г.

57 **МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ – ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ**
Ерыгин Д.В., Бердов Б.А., Невольских А.А., Титова Л.Н., Смирнова С.Г., Рухадзе Г.О.

58 **ОСОБЕННОСТИ РЕЗЕКЦИИ КРЕСТЦА ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИТЕХНИКА И НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАЦИИ**
Ефетов С.К., Сидорова Л.В., Чурина Ю.А., Тулина И.А., Царьков П.В.

59 **МНОГОЭТАПНОЕ ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОГО МЕТАХРОННОГО МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
Каприн И.А., Ефетов С.К., Тулина И.А., Царьков П.В.

60 **НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНЫХ ВИДЕОАССИСТИРОВАННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА**
Карачун А.М., Пелипась Ю.В., Сапронов П.А.

60 **СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИ ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРОГРЕССИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ ТЕРМОАБЛАЦИИ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ**
Козлов С.В., Каганов О.И., Ткачев М.В., Швец Д.С., Козлов А.М.

61 **ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ОНКОМАРКЕРОВ ПРИ ДИАГНОСТИКИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ**
Козлов С.В., Каганов О.И., Ткачев М.В., Швец Д.С., Козлов А.М.

62 **НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИОЧАСТОТНОЙ ТЕРМОАБЛАЦИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ**
Козлов С.В., Каганов О.И., Ткачев М.В., Швец Д.С., Козлов А.М.

62 **ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ IV СТАДИЕЙ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДА РАДИОЧАСТОТНОЙ ТЕРМОАБЛАЦИИ**
Козлов С.В., Каганов О.И., Ткачев М.В., Швец Д.С., Козлов А.М.

63 **ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ГНОЙНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ**
Козлов С.В., Каганов О.И., Ткачев М.В., Швец Д.С., Козлов А.М.

64 **НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫПОЛНЕНИЯ ПАЛЛИАТИВНЫХ ОПЕРАЦИЯ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ**
Козлов С.В., Каганов О.И., Ткачев М.В., Швец Д.С., Козлов А.М.

64 **МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ**
Колесников В.Е., Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Харагезов Д.А.

65 **ОЦЕНКА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ (GIST) В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ**
Воздвиженский М.О., Копп М.В., Королева И.А., Югина О.В., Королева А.М.

65 **ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ РАДИКАЛЬНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА**
Лядов К.В., Лядов В.К., Козырин И.А., Коваленко З.А.

66 **НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТОКОЛА ERAS У БОЛЬНЫХ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА**
1 Майстренко Н.А., 2 Манихас Г.М., 1 Хрыков Г.Н., 2 Халиков А.Д., 2 Ханевич М.Д., 2 Фридман М.Х., 2 Миллер А.Е., 2 Сорока С.М.

67 **ПРИМЕНЕНИЕ МИНИИНВАЗИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ГЕПАТОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ, ОСЛОЖНЁННЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ**
Мамошин А.В., Борсуков А.В., Мурадян В.Ф., Альянов А.Л.

68 **ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПЕЧЕНИ (ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**
Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н.

68 **ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ (КРР) С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ**
Моисеенко А.Б., Беляева А.В., Гуляев А.В., Карачун А.М.

69 **КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ КОМПРЕССИОННОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЭНДОСОНОГРАФИИ**
Морозова Т.Г., Борсуков А.В.

70 **ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА**
Павелец К.В., Лацко Е.Ф.

71 **ВЫБОР МЕТОДА ДРЕНИРОВАНИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ РАКОМ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, КАК ПЕРВОГО ЭТАПА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**
Павелец К.В., Петрик С.В., Калюжный С.А.

72 **ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕНЫЕ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА**
Рухадзе Г.О., Скоропад В.Ю., Бердов Б.А.

73 **ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ ЖЕЛУДКА ПРИ РАКЕ. ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАДИКАЛЬНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА**
Меликов С.А., Стилиди И.С.

73 **ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА В УСЛОВИЯХ ВАРИАНТНОГО СТРОЕНИЯ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ СОСУДОВ**
Седов В.М., Данилов И.Н., Яицкий А.Н., Захаренко А.А., Вовин К.Н., Быкова А.Л.

74 **ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АДИПОКИНОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**
Солодкий В.А., Станоевич У.С., Дехисси Е.И., Чхиквадзе В.Д.

75 **СПЛЕНОСОХРАННАЯ D2 ЛИМФОДИССЕКЦИЯ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА**
Стилиди И.С., Неред С.Н., Глухов Е.В.

75 **ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ УСПЕШНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ**
Стилиди И.С., Неред С.Н., Горбунова В.А., Бесова Н.С., Трусилова Е.В.

76 **ОПТИМАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ**
Хасанов С.Р., Канбеков Р.З., Мушарапов Д.Р., Каланова И.Р.

77 **РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЖЕЛУДКА**
Хомяков В.М., Колобаев И.В., Черемисов В.В., Ермошина А.Д., Чайка А.В., Рябов А.Б.

77 **РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛОКО-РЕГИОНАРНЫМИ РЕЦИДИВАМИ РАКА ЖЕЛУДКА**
Чайка А.В., Хомяков В.М., Черемисов В.В., Колобаев И.В., Вашакмадзе Л.А., Рябов А.Б.

78 **ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**
Шабунин А.В., Бедин В.В., Тавобилов М.М., Карпов А.А.

79 **ПЕРФОРАЦИЯ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ**
Шекилиев В.А., Абдулаев М.А., Чикин А.Е., Афак М.Т., Саадия М.А., Абдуллаев М.А.

80 **ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД ПРИ КАРЦИНОМАТОЗЕ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ**
Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И., Поспехова Н.И., Сушков О.И., Шубин В.П., Цуканов А.С., Фролов С.А.

81 **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОДНО- И МУЛЬТИПОРТОВЫХ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ТЕХНИК ПРИ ПРАВОСТОРОННИХ ГЕМИКОЛЭКТОМИЯХ (ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**
Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И., Сушков О.И., Запольский А.Г.

81 **НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ**
Шостка К.Г., Соловьёв И.А., Мулендеев С.В., Сахаров А.А., Градусов А.А., Роман Л.Д.

82 **ОСОБЕННОСТИ КРОВОСНАБЖЕНИЯ В ПРОГНОЗЕ ЛАТЕРАЛЬНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ**
Захаренко А.А., Беляев М.А., Трушин А.А., Тен О.А., Натха А.С.

83 **НЕКОТОРЫЕ ОБЩИЕ И ОРГАННЫЕ СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОМ РАКЕ И РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ**
Рядинская Л.А., Шапошников А.В., Владимирова Л.Ю.

РАЗДЕЛ 2. АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ

84 **ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ И АНАЛЬГЕЗИЯ КАК СПОСОБ КОРРЕКЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО СТРЕСС – ОТВЕТА ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ**
Глущенко В.А., Горохов Л.В., Дунаевский И.В., Розенгард С.А., Сапронова Т.Н., Шабут А.М.

85 **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДИК ВНУТРИВЕННОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ФИБРОКОЛОНОСКОПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**
Замиралова О.Я., Веденин Я.О., Кононец Ф.А., Малыченко В.В., Митрохина М.В., Хестанова Н.З.

86 **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СПИНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВЫСОКОДОЗНОЙ БРАХИТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Попель И.В., Борзых И.С., Наперов Е.В., Николаев А.А., Семенов А.Н., Хохлова Е.А.

87 **АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ РАННЕМ РАКЕ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**
Давидовская Л.И., Дорофеев Н.Р., Сергиенко С.В., Егоров М.Г., Лукьянчук Р.М.

РАЗДЕЛ 3. ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

88 **ПРОПРАНОЛОЛ И ЛАЗЕРНАЯ ТЕРМОТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ МЛАДЕНЧЕСКИХ ГЕМАНГИОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ**
1 Абушкин И.А., 2 Денис А.Г., 3 Судейкина О.А., 1 Васильев И.С., 4 Романова О.А., 1 Лапин В.О

89 **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ В РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ**
1 Безнощенко А.Г., 2 Зацаринная О.С., 1 Дронова С.Н., 1 Юдакова М.С.

89 **ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНОМАЛИЙ ЧИСЛА КОПИЙ ГЕНОВ И ХРОМОСОМНЫХ РЕГИОНОВ В КЛЕТКАХ НЕЙРОБЛАСТОМЫ**
Друй А.Е., Шориков Е.В., Цаур Г.А., Тупоногов С.Н., Савельев Л.И., Фечина Л.Г.

90 **КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПЕРИОДА ВЗРОСЛЕНИЯ (ПОДРОСТКОВЫЙ И ЮНОШЕСКИЙ ВОЗРАСТ)**
1 Иванова С.В., 1,2 Кулева С.А., 1 Балдуева И.А., 2 Белогурова М.Б.

91 **АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У ДЕТЕЙ, ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ**
1,2 Кулева С.А., 1 Карицкий А.П., 1 Иванова С.В., 1 Балдуева И.А.

92 **ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ДЕТЕЙ (0-14) В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ РОССИИ**
Мерабишвили В.М., Кулева С.А.

93 **ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ В ГРУППЕ ДЕТЕЙ С ОСЛОЖНЁННЫМИ ИНФАНТИЛЬНЫМИ ГЕМАНГИОМАМИ**
Осипов А.Ю., Нурмеев И.Н., Миролюбов Л.М., Сабирова Д.Р., Нурмеева А.Р., Осипов Д.В.

93 **ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**
Рыков М.Ю., Мень Т.Х., Поляков В.Г.

94 **5-ТИ ЛЕТНИЙ ОПЫТ НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА» В ОБЕСПЕЧЕНИИ ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА**
Рыков М.Ю., Поляков В.Г.

95 **АНАЛИЗ РАБОТЫ ОТДЕЛЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА» ЗА 2010–2013 ГГ.**
Рыков М.Ю., Сенжапова Э.Р., Мень Т.Х., Дзампаев А.З.

95 **ВОЗМОЖНОСТИ РЕКОНСТРУКЦИИ КОНЕЧНОСТЕЙ У ДЕТЕЙ С КОСТНЫМИ САРКОМАМИ ПРИ НЕВОЗМОЖНОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**
1,2 Силков В.Б., 3 Хрыпов С.В.

96 **ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ**
Звягинцева Д.А., Гумбатова Э.Д., Кулева С.А., Костромина Е.В., Цырлина Е.В., Семиглазова Т.Ю.

РАЗДЕЛ 4. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

97 **ГЕТЕРОГЕННОСТЬ РЭ/РП+HER2+ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Моисеенко Ф., Бужинский И., Александров А., Богданов А., Елисеев И., Дубина М.

98 **ПРЕДИКТИВНОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (МРРМЖ)**
Клименко В.В., Семиглазова Т.Ю., Криворотько П.В., Филатова Л.В., Жабина А.С., Туркевич Е.А., Имянитов Е.Н., Семиглазов В.Ф.

99 **ТЕРАПИЯ ГЕФИТИНИБОМ ПАЦИЕНТОВ С НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЁГКОГО (НМРЛ) С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ EGFR: ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**
1 Проценко С.А., 2 Рудакова А.В.

100 **ОБОСНОВАНИЕ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО МЕТОДА СНИЖЕНИЯ МИЕЛОТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПУТЁМ ХРОНОКОРРЕКЦИИ**
Бланк М.А., Бланк О.А.

100 **ВЛИЯНИЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ, ПРИМЕНЯЕМОЙ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ, НА ТЕЧЕНИЕ ИНТРА- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА**
Болотина Л.В., Пайчадзе А.А., Корниецкая А.Л., Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Петров Л.О.

101 **ПРИМЕНЕНИЕ ЭРИБУЛИНА У ПАЦИЕНТОК С ВИСЦЕРАЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, РЕЗИСТЕНТНОГО К ХИМИОТЕРАПИИ АНТРАЦИКЛИНАМИ И ТАКСАНАМИ**
Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э., Агиева А.А.

102 **ОЦЕНКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ СТОМ**
1 Евдокимов Г.М., 2 Андреяшкина И.И., 1 Конопацкова О.М., 1 Сидоров И.Н.

103 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЭМПЭГФИЛГРАСТИМА: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ III ФАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧАЮЩИХ МИЕЛОСУПРЕССИВНУЮ ТЕРАПИЮ**
1 Нечаева М.Н., 1 Бурдаева О.Н., 2 Мухаметшина Г.З., 3 Скопин П.И., 4 Криворотько П.В., 5 Тюляндин С.А.

104 **КОЛИЧЕСТВО КУРСОВ ИНДУКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО III СТАДИИ ПРИ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**
1, 2 Соловьева Е.П., 1 Бурдаева О.Н., 1, 2 Асахин С.М., 1, 2 Вальков М.Ю.

105 **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭРИБУЛИНА В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ) В РКОД МЗ РТ**
Хасанова А.И., Мухаметшина Г.З., Сафина С.З.

105 **РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ С МЕТАСТАЗАМИ В ЛЕГКИЕ МУЛЬТИКИНАЗНЫМ ИНГИБИТОРОМ ТИРОЗИНКИНАЗ – СОРАФЕНИБ**
Владимирова Л.Ю., Попова И.Л.

106 **РЕЖИМЫ, ОСНОВАННЫЕ НА АНТРАЦИКЛИНАХ, ТАКСАНАХ И ДРУГИХ ПРЕПАРАТАХ В АДЪЮВАНТНОМ И НЕОАДЪЮВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Владимирова Л.Ю., Подзорова Н.А.

107 **РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМБИНАНТНОГО ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ ТИМОЗИН-АЛЬФА 1**
Владимирова Л.Ю., Подзорова Н.А., Златник Е.Ю., Непомнящая Е.М.

108 **НАУЧНООБОСНОВАННЫЕ ПОДХОДЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ НА РАСТИТЕЛЬНОЙ ОСНОВЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МУКОЗИТОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОГО КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ**
Гвоздикова Е.Н., Шевченко Л.Н.

109 **СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАПАТИНИБА И ДОЦЕТАКСЕЛА С МОТОТЕРАПИЕЙ ДОЦЕТАКСЕЛОМ ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ПРИ HER2-ПОЗИТИВНОМ РАСПРОСТРАНЁННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА**
Камышов С.В., Пулатов Д.А., Джураев М.Д., Нишанов Д.А., Джураев Ф.М.

110 **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ**
Камышов С.В., Пулатов Д,А., Джураев М.Д., Джураев Ф.М.

111 **ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ЦИТОСТАТИКОВ В КОМБИНАЦИИ С БЕВАЦИЗУМАБОМ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ И НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА И КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ**
Камышов С.В., Пулатов Д,А., Джураев М.Д., Джураев Ф.М.

111 **ГЛИКОЛИЗ – «СЛАБОЕ ЗВЕНО» ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА?**
Кобляков В.А.

112 **ХИМИОТЕРАПИЯ ДОЦЕТАКСЕЛОМ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (МКРРПЖ)**
Королева И.А., Копп М.В., Липаева Е.М., Королева А.М.

113 **НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ХИМИОТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С ТРАСТУЗУМАБОМ У БОЛЬНЫХ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ДИССЕМИНИРОВАННЫМИ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Королева И.А., Копп М.В., Королева А.М., Липаева Е.М., Горяинова Л.А.

114 **ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ИРИНОТЕКАНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА UGT1A1 ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (КРР)**
Кит О.И., Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., Водолажский Д.И., Двадненко К.В.

114 **ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРОВ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ЦИТОСТАТИКАМ У ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ**
Жабина А.С., Иевлева А.Г., Соколенко Е.Н., Улыбина Ю.М., Буслов К.Г., Суспицын Е.Н., Моисеенко В.М.

115 **НИТРОЗОАЛКИЛМОЧЕВИНЫ – РОЛЬ В РАЗВИТИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ**
Корман Д.Б.

РАЗДЕЛ 5. ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

116 **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВОГО СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ РФП ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОФЭКТ-КТ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПУТЕЙ ЛИМФОТОКА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н., Новиков Р.В., Пономарева О.И.

117 **ПРОТОКОЛ СЕГМЕНТАРНОЙ ТРЕХМЕРНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ И ИНТРАОПЕРАЦИОННОМ ПЛАНИРОВАНИИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЕ**
Агеев А.Н., Прудков М.И.

118 **ГАММА-ЛОКАТОР ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ**
Бердникова А.К., Болоздыня А.И., Знаменский И.А., Канцеров В.А., Кондаков А.К., Родионов В.В.

119 **ЭЛАСТОГРАФИЯ ПЕЧЕНИ И БИОПСИЯ: ПАРТНЕРЫ ИЛИ СОПЕРНИКИ?**
Борсуков А.В., Морозова Т.Г.

120 **ПРИМЕНЕНИЕ СОНОЭЛАСТОГРАФИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НЕПАЛЬПИРУЕМЫХ ОБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ**
Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Черная А.В., Мищенко А.В., Криворотько П.В., Зайцев А.Н.

121 **ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ВЫЯВЛЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ЛИМФОУЗЛОВ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ**
Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Гудилина Е.А., Лепедату П.И., Шолохоов В.Н., Бердников С.Н.

121 **ARFI-ЭЛАСТОМЕТРИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ**
Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Шолохов В.Н., Гудилина Е.А., Лепедату П.И., Костякова Г.Т.

122 **ЭЛАСТОГРАФИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОПУХОЛЕЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ЕЁ РОЛЬ В ДИАГНОСТИКЕ**
Зайцев А.Н., Бусько Е.А., Семёнов И.И., Костромина Е.В., Негусторов Ю.Ф., Никитина М.В.

123 **ЭЛАСТОГРАФИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОПУХОЛЕЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ЕЁ РОЛЬ В ДИАГНОСТИКЕ**
Зайцев А.Н., Бусько Е.А., Семёнов И.И., Костромина Е.В., Негусторов Ю.Ф., Никитина М.В., Темерова А.Д., Коробейникова Э.Р.

124 **ВОЗМОЖНОСТИ ПЭТ-КТ В ДИАГНОСТИКЕ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФАДЕНОПАТИЙ**
Иванов А.Э., Сперанская А.А., Амосов В.И., Христолюбов А.В.

125 **РОЛЬ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИЗОЛИРОВАННОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ ЛЕГКОГО ПО ПОВОДУ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ**
Калинин П.С., Мищенко А.В., Левченко Е.В., Сенчик К.Ю.

126 **ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВОДИМОЙ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ**
Седаков И.Е., Башеев В.Х., Золотухин С.Э., Бондаренко Н.В., Кияшко А.Ю., Совпель И.В., Гуляр А.Н., Чистякова Е.А.

126 **ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ АНГИОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОЙ ИНВАЗИИ РАКА ЖЕЛУДКА**
Пулатова И.З.

127 **ОСОБЕННОСТИ МРТ-СТАДИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕЙ ПРЯМОЙ КИШКИ**
1, 2 Ростовцева Т.М., 1, 2 Ананьева Н.И., 3 Васильев С.В., 3 Смирнова Е.В., 1, 2 Ежова Р.В.

128 **ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ МЕТАСТАЗОВ В ПЕЧЕНИ НА СОСУДЫ**
Синюкова Г.Т., Данзанова Т.Ю., Гудилина Е.А., Лепедату П.И., Костякова Л.А., Аллахвердиева Г.Ф.

129 **РЕАГЕНТ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ МЕЧЕННОЙ ТЕХНЕЦИЕМ-99М 5-ТИО-D-ГЛЮКОЗЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ В ОНКОЛОГИИ**
Скуридин В.С., Стасюк Е.С., Ильина Е.А.

130 **ПРИЖИЗНЕННАЯ МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА ПО ДАННЫМ МРТ**
Шехтман А.Г., Климушкин А.В., Малыгина О.Я.

131 **РОЛЬ МРТ В КОМПЛЕКСНОЙ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ И ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ СИЛИКОНОВЫМИ ГЕЛЕВЫМИ ИМПЛАНТАТАМИ**
Шумакова Т.А., Савелло В.Е.

РАЗДЕЛ 6. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

132 **ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ НЕЙТРОННАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ T2-4N0-3M0-1**
1, 2 Великая В.В., 1, 2 Мусабаева Л.И., 1, 2 Лисин В.А., 1, 2 Старцева Ж.А., 1 Добнер С.Ю.

133 **РЕЗУЛЬТАТЫ СЕГМЕНТАРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ТАЗА С ЛОКАЛЬНЫМ ОБЛУЧЕНИЕМ ПРОСТАТЫ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ**
Метелев В.В., Вершинский Д.В

133 **ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНАЦИИ АНДРОГЕННОЙ СУПРЕССИИ И ПАЛЛИАТИВНОЙ РАДИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРОСТАТЫ С ДИССЕМИНАЦИЕЙ В ПЕРИАОРТАЛЬНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ**
Метелев В.В., Вершинский Д.В.

134 **СИНХРОННАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ВЕРТЕБРАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ИМЕТАСТАЗОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**
Бланк О.А., Бланк М.А.

135 **ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АППЛИКАЦИОННОГО И ВНУТРИВЕННОГО ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ВВЕДЕНИЯ 5ФУ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ**
Бойко А.В., Шелыгин Ю.А., Сидоров Д.В., Дрошнева И.В., Федоренко Н.А., Болдырева В.В.

135 **О ПОДГОТОВКЕ МЕДИЦИНСКИХ ФИЗИКОВ ДЛЯ РАДИАЦИОННОЙ ОНКОЛОГИИ**
Костылев В.А.

136 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СРЕДНЕФРАКЦИОНИРОВАННОЙ ЛОКАЛЬНОЙ КОНФОРМНОЙ РАДИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРОСТАТЫ**
Метелев В.В., Вершинский Д.В.

137 **РАДИОТЕРАПИЯ СРЕДНИМИ ФРАКЦИЯМИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО. ЭФФЕКТ УВЕЛИЧЕНИЯ СУММАРНОЙ ОЧАГОВОЙ ДОЗЫ**
Сотников В.М., Паньшин Г.А., Солодкий В.А., Моргунов А.А.

138 **МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НОДАЛЬНЫХ И ЭКСТРАНОДАЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ**
Виноградова Ю.Н., Ильин Н.В.

139 **КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ**
Геворкян Ю.А., Кит О.И., Солдаткина Н.В., Новикова И.А., Гусарева М.А., Харагезов Д.А.

140 **КОНФОРМНАЯ ДИСТАНЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Гуменецкая Ю.В., Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Карякин О.Б., Бирюков В.А.

141 **ПРОФИЛАКТИКА ЛУЧЕВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ВНУТРЕННЕГО УГЛА ГЛАЗА**
Енгибарян М.А.

141 **ПЕРСОНАЛЬНОЕ ПРЕДСКАЗАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛУЧЕВОЙ/ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И НОВЫЕ ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**
Иванов С.Д., Корытова Л.И.

142 **РОЛЬ HDR-БРАХИТЕРАПИИ В СОЧЕТАННОМ ЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Коротких Н.В., Куликова И.Н., Каменев Д.Ю., Мещерякова Л.С., Немцова Ж.В., Дружинина Е.Е.

143 **3D ВИЗУАЛИЗАЦИЯ В ПЛАНИРОВАНИИ HDR-БРАХИТЕРАПИИ**
Коротких Н.В., Овечкина М.В., Каменев Д.Ю., Куликова И.Н., Мещерякова Л.С., Черных Л.А.

144 **РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**
1 Корытова Л.И., 1 Сандалевская А.Г., 1 Красникова В.Г., 2 Корытов О.В., 1 Мешечкин А.В.

144 **ЗОЛЕРЕН (188RE-ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА) – НОВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ РАДИОФАРМПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ**
Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Волознев Л.В., Белозерова М.С.

145 **РАДИОНУКЛИДНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАЗАХ В КОСТИ. НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ**
Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Волознев Л.В., Белозерова М.С.

146 **ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОВМЕЩЕНИЯ КТ И МРТ ИЗОБРАЖЕНИЙ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВО ВРЕМЯ ПОДГОТОВКИ БОЛЬНЫХ К ОБЛУЧЕНИЮ**
Ломтева Е.Ю., Бекенева Е.С., Лаврова М.В., Оточкин В.В.

147 **ВОЗМОЖНОСТИ БРАХИТЕРАПИИ В ЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ**
Мошуров И.П., Коротких Н.В., Куликова И.Н., Мещерякова Л.С., Каменев Д.Ю., Немцова Ж.В., Дружинина Е.Е.

148 **ИЗУЧЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НТЗ С ВВЕДЕНИЕМ ПРЕПАРАТА МАГНЕВИСТ МЫШАМ С ПРИВИТЫМИ ОПУХОЛЯМИ САРКОМА 180**
Наврузов С.Н., Ходжаева Н.Х., Кулабдуллаев Г.А., Ким А.А.

148 **ОСОБЕННОСТИ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВЫСОКОДОЗНОЙ БРАХИТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В., Ильин Н.Д., Готовчикова М.Ю.

149 **ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО**
Рагулин Ю.А., Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Гоголин Д.В., Иванова И.Н., Курсова Л.В.

150 **КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ**
Русаков С.В.

151 **ПРЕДКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ПРОТОННОМ КОМПЛЕКСЕ «ПРОМЕТЕУС»**
Ульяненко С.Е., Лычагин А.А., Корякин С.Н., Кузнецова М.Н., Исаева Е.В., Чернуха А.Е.

152 **МЕТОДОЛОГИЯ ПЛАНИРОВАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ГУБЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОНТАКТНЫХ АППЛИКАТОРОВ В БРАХИТЕРАПИИ**
Семикоз Н.Г., Горовенко Р.Е., Селивра Ю.Н., Грабовский О.А.

153 **ПРЕИМУЩЕСТВА МНОГОКАНАЛЬНОГО ВАГИНАЛЬНОГО ЦИЛИНДРА В БРАХИТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ВЛАГАЛИЩА**
Семикоз Н.Г., Грабовский О.А.

153 **ПАЛЛИАТИВНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ**
Семикоз Н.Г., Тараненко М.Л.

154 **ОСОБЕННОСТИ ЛУЧЕВОГО ПАТОМОРФОЗА МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ДВУХЭТАПНОЙ МЕТОДИКИ СЛТ**
Семикоз Н.Г., Шумило А.О., Карпушина Т.В.

155 **РЕЗУЛЬТАТЫ КОНФОРМНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ**
Сокуренко В.П., Кузнецов А.Д.

155 **ПРЕДИКТОРЫ РАДИОЧУВТВИТЕЛЬНОСТИ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ: АНАЛИЗ 640 НАБЛЮДЕНИЙ**
Хмелевский Е.В., Бычкова Н.М.

156 **СИСТЕМНОЕ РАДИАЦИОННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ–ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ЭКВИВАЛЕНТ СИСТЕМНОЙ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ**
Шутко А.Н., Екимова Л.П.

157 **ТЕМПЫ СМЕРТНОСТИ И ЦИРКУЛИРУЮЩИЙ ПУЛ СТВОЛОВЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЛЕГКОГО**
Шутко А.Н., Мус В.Ф., Екимова Л.П., Немкова Е.В.

РАЗДЕЛ 7. ОБЩАЯ ОНКОЛОГИЯ

158 **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОЛИРОВАННОЙ РЕГИОНАРНОЙ ХИМИОИНФУЗИИ У БОЛЬНЫХ С МЕСТНО РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**
Егоренков В.В., Аксенов М.С., Балахнин П.В., Молчанов М.С., Малых И.Ю., Моисеенко В.М.

159 **ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ АБЛЯЦИИ (HIFU) ПОД УЛЬТРАЗВУКОВЫМ НАВЕДЕНИЕМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА**
Миронов С.П., Еськин Н.А., Салтыкова В.Г.

160 **МУЛЬТИМОДАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ**
Ханевич М.Д., Манихас Г.М., Вашкуров С.М., Куканов М.А., Хазов А.В.

161 **НАШ ОПЫТ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ 19 БОЛЬНЫХ ЛЕЙОМИОСАРКОМОЙ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ**
Стилиди И.С., Калинин А.Е., Губина Г.И.

161 **ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕОРГАННЫХ ЗАБРЮШИННЫХ САРКОМ И ИХ РЕЦИДИВОВ**
Щукин В.В., Гафтон Г.И., Синячкин М.С.

162 **«НЕФРОСОХРАННЫЕ» ОПЕРАЦИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЗАБРЮШИННЫМИ НЕОРГАННЫМИ САРКОМАМИ**
Давыдов М.М., Архири П.П., Никулин М.П., Стилиди И.С.

163 **МЕСТНАЯ И СИСТЕМНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ РЕГИОНАРНОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ КОНЕЧНОСТЕЙ**
Гафтон Г.И., Гафтон И.Г., Петров В.Г., Семиглазов В.В., Семилетова Ю.В., Зиновьев Г.В.

163 **РЕЗЕКЦИЯ И ПЛАСТИКА МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЗАБРЮШИННЫМИ НЕОРГАННЫМИ ОПУХОЛЯМИ**
Стилиди И.С., Давыдов М.М, Никулин М.П.

164 **ЧРЕСКОЖНАЯ ВЕРТЕБРОПЛАСТИКА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЗВОНОЧНИКА. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ**
Егоренков В.В., Багаманов Е.С., Малых И.Ю., Головченко Р.В., Молчанов М.С., Аксёнов М.С.

165 **ПРИМЕНЕНИЕ ДЕНОСУМАБА У БОЛЬНЫХ С ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛЬЮ КОСТИ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ХИРУРГИЧЕСКОМУ МЕТОДУ ЛЕЧЕНИЯ**
Егоренков В.В., Головченко Р.В., Чубенко В.А., Багаманов Е.С., Малых И.Ю., Моисеенко В.М.

165 **ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ САРКОМЫ М-1 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ АМИДОАМИНХЛОРИНА**
Каплан М.А., Галкин В.Н., Романко Ю.С., Пономарев Г.В.

РАЗДЕЛ 8. ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

166 **ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ И РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА**
Тихановская Н.М., Владимирова Л.Ю.

167 **МЕДИАСТИНАЛЬНАЯ ЛИМФОМА СЕРОЙ ЗОНЫ**
Артемьева А.С.

168 **ОПТИМИЗАЦИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕС-ВИРУС ИНФИЦИРОВАННЫХ (ГВИ) НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ (НХЛ) С УЧЕТОМ МОЛЕКУЛЯРНЫХ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА**
Абдиганиева С.Р., Пулатов Д.А., Абдурахманов Д.А., Авезмуратова Г.А., Туйджанова Х.Х.

169 **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ СРЕДОСТЕНИЯ ИЗ КРУПНЫХ КЛЕТОК**
Артемьева А.С., Семиглазова Т.Ю., Моталкина М.С., Франк Г.А.

169 **ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ**
1, 2 Зюзгин И.С., 2 Рябыкина О.Е., 4 Попова М.О., 4 Зубаровская Л.С., 4 Афанасьев Б.В., 3, 4 Климко Н.Н.

170 **CD20+ ЛИМФОМЫ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**
1 Попова М.О., 2 Зинина Е.Е., 3 Шнейдер Т.В., 3, 4 Зюзгин И.С., 3 Успенская О.С., 5 Климович А.В., 5 Медведева Н.В., 6 Мясников А.А., 7 Карягина Е.В., 8 Дзола С.С., 1 Михайлова Н.Б., 1 Зубаровская Н.Б., 1 Афанасьев Б.В.

171 **ЭКСПРЕССИЯ РАКОВО-ТЕСТИКУЛЯРНЫХ ГЕНОВ ВЛИЯЕТ НА ПРОГНОЗ МНОГИХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ**
1 Мисюрин В.А., 1 Мисюрин А.В., 2 Мисюрина А.Е., 1 Лыжко Н.А., 1 Пономарёв А.В., 2 Пластинина Л.В.

172 **ПРИМЕР УСПЕШНОЙ МОБИЛИЗАЦИИ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ С ПОМОЩЬЮ ПЛЕРИКСАФОРА И ПЭГФИЛГРАСТИМА У ПАЦИЕНТКИ С НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМОЙ**
Моталкина М.С., Кулева С.А., Алексеев С.М., Зюзгин И.С., Рязанкина А.А., Семиглазова Т.Ю.

173 **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К УЛУЧШЕНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ЗАГОТОВКИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**
Моталкина М.С., Кулева С.А., Алексеев С.М., Зюзгин И.С., Рязанкина А.А., Артемьева А.С., Семиглазова Т.Ю.

174 **АНАЛИЗ АПОПТОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ, КЛЕТОЧНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ, ПЛОИДНОСТИ И КИНЕТИКИ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА МОНОНУКЛЕАРОВ КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ**
Новосёлова К.А., Лысенко И.Б., Владимирова Л.Ю., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Снежко Т.А.

175 **РАЗЛИЧНЫЙ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ ДВУХ НЕЗАВИСИМЫХ КЛОНОВ КЛЕТОК В СЛУЧАЕ ХММЛ**
Сальник А.А., Лыжко Н.А., Лазарев М.Ю., Лесная Ю.А., Мисюрин А.В., Мкртчян А.С.

176 **ДИНАМИКА ОБЩИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ НА ФОНЕ ИММУНОПОЛИХИМИОТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ И РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА**
Снежко Т.А., Шихлярова А.И., Лысенко И.Б., Владимирова Л.Ю.

177 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ MOPP, ABVD, BEACOPP-БАЗОВЫЙ, BEACOPP-ЭСКАЛИРОВАННЫЙ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА С ЭКСТРАНОДАЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ**
Филатова Л.В., Алексеев С.М., Зюзгин И.С., Моталкина М.С., Жабина А.С., Курочкина Д.Н.

178 **ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПЕРВИЧНО-РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ И РЕЦИДИВОВ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА**
Филатова Л.В., Семиглазова Т.Ю., Алексеев С.М., Зюзгин И.С., Моталкина М.С., Жабина А.С.

РАЗДЕЛ 9. ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

179 **ПУТИ СНИЖЕНИЯ РЕЦИДИВОВ И МЕТАСТАЗОВ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ТЕЛА МАТКИ I СТАДИИ**
2 Косенко И.А., 2 Фурманчук Л.А., 1 Савкова В.Р., 1 Хорошун М.В., 1 Литвинова Т.М.

180 **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НЕЭНДОМЕТРИОИДНОГО РАКА ТЕЛА МАТКИ В БЕЛАРУСИ**
1 Литвинова Т.М., 2 Океанов А.Е., 2 Евмененко О.А., 1 Хорошун М.В.

181 **ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ АРОМАТАЗЫ У БЕЛОРУССКИХ ПАЦИЕНТОК С СЕРОЗНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ**
Михаленко Е.П., Шелкович С.Е., Чеботарева Н.В., Щаюк А.Н., Майсеня Е.Н., Демидчик Ю.Е., Крупнова Э.В.

182 **АНАЛИЗ ДИАГНОСТИКИ ВЫСОКООНКОГЕННЫХ ТИПОВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В РНПЦ ОНКОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ ИМ. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА ЗА 2013–2014 ГОДЫ**
Стукалова И.В., Смолякова Р.М., Гапеенко Е.В.

182 **ДИАГНОСТИКА ДОКЛИНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВА ИНВАЗИВНЫХ ФОРМ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОНЦЕНТРАЦИИ ОНКОМАРКЕРА SCCA И УРОВНЕЙ ИНТЕРФЕРОНОВ**
Батурина ИЛ., Абрамовских О.С., Телешева Л.Ф., Жаров А.В, Зотова М.А., Никушкина К.В.

183 **НАБЛЮДАЕМАЯ И СКОРРЕКТИРОВАННАЯ 5-ЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКА В КЛИНИКЕ НИИ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА**
Бахидзе Е.В., Лалианци Э.И., Мерабишвили В.М., Урманчеева А.Ф.

184 **НАБЛЮДАЕМАЯ И СКОРРЕКТИРОВАННАЯ 5-ЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ В КЛИНИКЕ НИИ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА**
Бахидзе Е.В., Лалианци Э.И., Мерабишвили В.М.

185 **НАБЛЮДАЕМАЯ И СКОРРЕКТИРОВАННАЯ 5-ЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ В КЛИНИКЕ НИИ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА**
Бахидзе Е.В., Лалианци Э.И., Мерабишвили В.М., Урманчеева А.Ф.

185 **РОЛЬ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ**
Бахидзе Е.В., Берлев И.В., Архангельская П.А.

186 **ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ**
Берлев И.В., Королькова Е.Н.

187 **ОЦЕНКА СВЯЗИ «МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВОГО» И «СТАНДАРТНОГО» ОЖИРЕНИЯ С ОСОБЕННОСТЯМИ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ**
Берштейн Л.М., Порошина Т.Е., Туркевич Е.А., Малышева С.А., Васильев Д.А., Берлев И.В.

187 **АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ**
Гасанбекова З.А., Алиев С.А.

188 **ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ I СТАДИИ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В БЕЛГОРОДСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР**
Должиков А.А., Дмитриев В.Н., Зыбенко И.И., Мухина Т.С., Гнашко А.В., Чеботарева А.А.

190 **УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКА С ПОМОЩЬЮ МЕТОДОВ ИММУНОТЕРАПИИ**
Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш.

190 **ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРЕИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ**
1 Ковчур П.И., 2 Бахидзе Е.В., 1 Курмышкина О.В., 1 Волкова Т.О.

191 **МОДЕЛЬ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМПЛЕКСА ВИРУСОЛОГИЧЕСКИХ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ**
1 Ковчур П.И., 2 Бахидзе Е.В.

192 **ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА РЕЦИДИВОВ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (РШМ) У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**
Мешкова И.Е., Черная А.В., Петрова А.С.

193 **ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ТРОФОБЛАСТИЧЕСКУЮ БОЛЕЗНЬ В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)**
Михайлин Е.С., Лисянская А.С., Иванова Л.А., Савицкий А.Г.

194 **РОЛЬ ПРЕДИКТИВНЫХ БИОМАРКЕРОВ В ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОМ ПОДХОДЕ К ЛЕЧЕНИЮ ОНКОПАТОЛОГИИ МАТКИ**
Мкртчян Л.С., Киселева В.И., Иванова Т.И., Замулаева И.А., Крикунова Л.И.

195 **НЕРВО-СОХРАНЯЮЩИЕ ПОДХОДЫ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (РШМ): НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ**
1 Мухтарулина С.В., 2 Каприн А.Д., 1 Асташов В.Л., 1 Ушаков И.И., 1 Бобин А.Н., 1 Асеева И.А.

196 **РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ С СОХРАНЕНИЕМ ФЕРТИЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**
Наврузова В.С., Юлдашева Н.Ш., Ахмедов О.М., Умарова Н.А.

197 **РАЗРЫВ КАПСУЛЫ ГЕРМИНОГЕННОЙ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКА И ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕВОЧЕК**
Нечушкина И.В.

198 **БЕРЕМЕННОСТИ И РОДЫ У ПАЦИЕНТОК С РЕЦИДИВАМИ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И НАЧАЛЬНОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ ПОСЛЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ**
Новикова О.В., Лозовая Ю.А.

199 **ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ГИСТЕРЭКТОМИЯ У БОЛЬНЫХ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ**
Попов А.А., Мананникова Т.Н., Слободянюк Б.А., Федоров А.А., Головин А.А., Логинова Е.А.

200 **УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**
Прокопьева Т.А., Горбунова Е.Е., Абашева Э.М.

201 **БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТУБЭКТОМИИ ПРИ ГИСТЕРЭКТОМИИ (ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)**
Попов А.А., Слободянюк Б.А., Мананникова Т.Н., Фёдоров А,А., Барто Р.А., Коваль А.А.

201 **РЕПРОДУКТИВНЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОК С ОПЕРИРОВАННОЙ ШЕЙКИ МАТКИ**
Попов А.А., Новикова Е.Г., Туманова В.А., Чечнева М.А., Федоров А.А., Вроцкая В.С.

202 **РАК ШЕЙКИ МАТКИ И БЕРЕМЕННОСТЬ**
Бехтерева С.А., Бородина Н.Б., Васильева Т.А., Володина Е.И., Ковалец Л.В., Кутенкова М.А.

203 **НАСЛЕДСТВЕННЫЙ BRCA1-АССОЦИИРОВАННЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ В БЕЛАРУСИ**
Савоневич Е.Л., Ошурек О.С., Гронвальд Я.

204 **ИЗУЧЕНИЕ ВПЧ-ИНФИЦИРОВАНИЯ, ГЕНОТИПИРОВАНИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ ПРИ ПРЕДРАКЕ И РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ**
2 Смолякова Р.М., 2 Косенко И.А., 1 Пранович И.М., 1 Литвинова Т.М.

205 **РЕЗУЛЬТАТЫ НОВОГО МЕТОДА КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО СЕРОЗНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ С УЧЕТОМ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ**
Шелкович С.Е., Демидчик Ю.Е., Анищенко А.Е.

206 **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ СЕРОЗНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЯИЧНИКОВ**
Юркова Л.Е., Раскин Г.А.

РАЗДЕЛ 10. ОНКОИММУНОЛОГИЯ

207 **КИЛЛЕРНЫЕ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-КЛЕТКИ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ**
Кузьмина Е.Г., Мушкарина Т.Ю., Крикунова Л.И.

208 **ИЗМЕНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА CD34+ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ХОДЕ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**
Селиванова Е.И., Андреев В.Г., Макаренко С.А., Замулаева И.А.

209 **ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПЕМБРОЛИЗУМАБОМ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ**
Ахаева З.Ю., Проценко С.А., Новик А.В., Семенова А.И., Латипова Д.Х., Жабина А.С.

209 **РАЗРАБОТКА СПОСОБА ИММУНОТЕРАПИИ ДЕНДРИТНЫМИ КЛЕТКАМИ (ДКВ), НАГРУЖЕННЫМИ РАКОВО-ТЕСТИКУЛЯРНЫМИ АНТИГЕНАМИ (РТА), ВО 2-Й И ПОСЛЕДУЮЩИХ ЛИНИЯХ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ (СМТ)**
Балдуева И.А., Новик А.В., Комаров Ю.И., Нехаева Т.Л., Проценко С.А., Семенова А.И.

210 **ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ПРЕИНВАЗИВНОГО РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ**
Белова Л.Л., Курмышкина О.В., Ковчур П.И., Волкова Т.О.

211 **ЦИТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ NK-И NKT-КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ**
Борисов А.Г., Савченко А.А., Модестов А.А., Мошев А.В., Тоначева О.Г., Кудрявцев И.В.

212 **НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ГРАНУЛОЦИТЫ И ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ НА ФОНЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ CAP**
Генинг С.О., Абакумова Т.В., Антонеева И.И., Долгова Д.Р., Пирмамедова С.С.

213 **ПОЛУЧЕНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ICO-401 ПРОТИВ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА**
Голубцова Н.В., Оборотова М.В., Бурова О.С., Барышников К.А., Карасева В.И., Барышников А.Ю.

213 **ОНКОМАРКЕР PRAME – ПЕРСПЕКТИВНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ИММУНОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ И ВАЖНЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР**
Мисюрин А.В., Мисюрин В.А., Финашутина Ю.П., Лыжко Ю.П., Барышников А.Ю.

214 **ОЦЕНКА РОЛИ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ОПУХОЛИ В ВЫБОРЕ МЕТОДА ИММУНОТЕРАПИИ В СОПРОВОДИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ (РЯ) И РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ (РШМ)**
Наврузов С.Н., Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш.

215 **ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНЫ НА ОСНОВЕ АУТОЛОГИЧНЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК (ДК), НАГРУЖЕННЫХ КСЕНОГЕННЫМИ АНТИИДИОТИПИЧЕСКИМИ АНТИТЕЛАМИ (АИАТ) У БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМИ СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ**
Нехаева Т.Л., Балдуева И.А., Новик А.В., Данилова А.Б., Проценко С.А., Полетаев А.Б.

216 **ОЦЕНКА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТКАХ (ДК) В ПРОЦЕССЕ СОЗДАНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ВАКЦИН**
Новик А.В., Балдуева И.А., Савченко А.А., Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Борисов А.Г.

217 **ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК (ДК) В ПРОЦЕССЕ СОЗДАНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ВАКЦИН**
Новик А.В., Балдуева И.А., Савченко А.А., Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Мошев А.В.

218 **ОЦЕНКА ПРОЦЕССОВ АНАБОЛИЗМА И КАТАБОЛИЗМА В ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТКАХ (ДК) В ПРОЦЕССЕ СОЗДАНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ВАКЦИН**
Новик А.В., Балдуева И.А., Савченко А.А., Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Мошев А.В.

219 **ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИПИЛИМУМАБОМ (ИПИ) У БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ В КАЧЕСТВЕ 2-Й И ПОСЛЕДУЮЩИХ ЛИНИЙ ТЕРАПИИ**
Новик А.В., Проценко С.А., Семенова А.И., Балдуева И.А., Анохина Е.М., Комаров Ю.И., Акаева З.Ю.

220 **ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП СТВОЛОВЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК МЕЛАНОМЫ ЧЕЛОВЕКА**
Оборотова М.В., Бурова О.С., Барышников К.А., Морозова Л.Ф., Кадагидзе З.Г., Барышников А.Ю.

221 **РАЗРАБОТКА ИММУНОЛИПОСОМАЛЬНОЙ КОНСТРУКЦИИ МИТОКСАНТРОНА С АНТИТЕЛАМИ К HER-2**
1,2 Райков А.О., 2 Барышникова М.А., 1 Краснюк И.И., 2 Барышников А.Ю.

221 **ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ АКТИВНОСТИ МОНОЦИТОВ С ИХ ФЕНОТИПОМ У БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ (ПКР)**
Савченко А.А., Борисов А.Г., Модестов А.А., Мошев А.В., Кудрявцев И.В., Тоначева О.Г.

222 **СТИМУЛЯЦИЯ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ОТВЕТА С ПОМОЩЬЮ АНТИГЕН-АКТИВИРОВАННЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК IN VITRO**
Сенников С.В., Облеухова И.А., Курилин В.В., Шевченко Ю.А., Куликова Е.В., Христин А.А.

223 **ЦИТОСТАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МОДУЛИРУЕТ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ АКТИВНОСТЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ**
Стахеева М.Н., Чердынцева Н.В., Кухарев Я.В., Слонимская Е.М., Чижевская С.Ю.

224 **ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЭКСПРЕССИИ РАКОВО-ТЕСТИКУЛЯРНОГО АНТИГЕНА NY-ESO-1 У БОЛЬНЫХ САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ**
Комаров Ю.И., Семенова А.И., Новик А.В., Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Латипова Д.Х., Ивлева А.Г., Имянитов Е.Н., Проценко С.А.

РАЗДЕЛ 11. ОНКОУРОЛОГИЯ

225 **МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ СВОЙСТВА ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ ГОРМОНОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ(БРАХИТЕРАПИЯ I-125 И ГОРМОНОТЕРАПИЯ)**
3 Бирюков В.А., 3 Карякин О.Б., 1 Пелевина И.И., 2 Алещенко А.В., 3 Антощина М.М., 1 Рева Е.В.

226 **ВЛИЯНИЕ САТУРАЦИОННОЙ БИОПСИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ВЫПОЛНЕННОЙ ПРОМЕЖНОСТНЫМ ДОСТУПОМ НА ЧАСТОТУ ПОЗИТИВНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО КРАЯ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ**
Новиков Р.В., Носов А.К., Ильин Н.Д., Петров С.Б., Рева С.А., Харченко Е.В.

227 **ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ОТ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**
Атрощенко А.В., Мерабишвили В.М., Харитонов М.В.

227 **ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ НАБЛЮДАЕМОЙ И ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ТРЕБУЕТ УСИЛЕНИЯ МЕР ПО ПРОВЕДЕНИЮ МАССОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ МУЖСКОГО НАСЕЛЕНИЯ**
Атрощенко А.В., Мерабишвили В.М., Харитонов М.В.

228 **НАШ ОПЫТ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПОЧКИ С ОПУХОЛЕВЫМ ТРОМБОЗОМ ПОЧЕЧНОЙ И НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ**
Вахабов О.У., Абдикаримов М.Г., Хасанов Ш.Т., Абдусаматов Н.Т.

229 **РЕЗУЛЬТАТЫ РЕЗЕКЦИИ ПОЧКИ ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ**
Вахобов О.У., Абдикаримов М.Г., Хасанов Ш.Т., Абдусаматов Н.Т.

229 **АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ GSTT1, GSTM1, XRCC1 И XRCC3 С РАЗВИТИЕМ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Канаева М.Д.

230 **ПРОБЛЕМЫ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ МУЖСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ**
Каприн А.Д., Костин А.А., Старинский В.В., Самсонов Ю.В.

231 **КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**
Конопацкова О.М., Дугин Ю.П., Сидоров И.Н., Дугин А.Ю.

231 **КЛАССИФИКАЦИЯ PI-RADS В МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОМ МР-ИССЛЕДОВАНИИ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Коробкин А.С., Чабан А.С., Шария М.А., Восканян Г.А., Винаров А.З.

232 **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОЭЛЕКТРОТЕРАПИИ (БЭТ) В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Михайлов А.А., Мошуров И.П., Михайлов Д.А.

233 **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**
Молчанов О.Е., Школьник М.И., Андабеков Т.Т.

233 **МЕСТО РОБОТАССИСТИРОВАННОЙ ХИРУРГИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПОЧКИ**
Мосоян М.С., Аль-Шукри С.Х., Семенов Д.Ю., Есаян А.М., Ильин Д.М., Мамсуров М.Э.

234 **ВОЗМОЖНОСТИ РОБОТА DA VINCI В ДОСТИЖЕНИИ ЛУЧШИХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ**
Мосоян М.С., Аль-Шукри С.Х., Семенов Д.Ю., Ильин Д.М., Мамсуров М.Э.

235 **ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА С САРКОМАТОИДНЫМ КОМПОНЕНТОМ**
Попов А.М., Карякин О.Б., Горбань Н.А., Каприн А.Д.

236 **ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ СВАРКИ ТКАНЕЙ В ОРГАНОСОХРАНЮЩЕЙ ХИРУРГИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОЧЕЧНОЙ ПАРЕНХИМЫ.**
Седаков И.Е., Чистяков Р.С., Кудряшов А.Г., Анищенко А.А.

237 **ОПТИМИЗАЦИЯ РАДИКАЛЬНОЙ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ**
Штофин С.Г., Чудновец И.Ю., Трутнев В.П., Борозенец Н.В., Гаврилов П.А.

238 **ВЛИЯНИЕ НА ЧАСТОТУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ МОЧЕВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ОПЕРАЦИИ, ВАРИАНТОВ ШВА ПРИ ФОРМИРОВАНИЯ УРЕТЕРОИЛЕОАНАСТОМОЗОВ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ЦИСТЭКТОМИИ ПО ПОВОДУ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**
Носов А.К., Джалилов И.Б., Рева С.А., Петров С.Б.

238 **ОСОБЕННОСТИ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ ЗАБРЮШИННОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ ПРИ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ЯИЧКА**
Носов А.К., Гафтон Г.И., Петров С.Б., Мамижев Э.М., Джалилов И.Б.

РАЗДЕЛ 12. ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИЯ

239 **РОЛЬ ВЛАДИМИРА МИХАЙЛОВИЧА ДИЛЬМАНА В ФОРМИРОВАНИИ ИМИДЖА ЛЕНИНГРАДСКОЙ – ПЕТЕРБУРГСКОЙ МЕДИЦИНЫ**
1 Цырлина Е.В., 2 Залевская А.Г.

240 **HORMONAL THERAPY FOR PREVENTION OF BREAST AND PROSTATE CANCER**
Richard J. Santen

240 **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ОЖИРЕНИЕ: КАК И ПОЧЕМУ ОНИ СВЯЗАНЫ С ОПУХОЛЕВЫМ РОСТОМ И ПОЧЕМУ НЕ ВСЕГДА?**
Берштейн Л.М.

241 **ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА. ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РОБОТ-АССИСТИРОВАННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ**
Борискова М.Е., Семенов Д.Ю., Панкова П.А., Фарафонова У.В., Быков М.А., Волчков Г.В.

242 **РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ГОРМОНОТЕРАПИИ КАК ПРОБЛЕМА ОНКОЛОГИИ: МЕХАНИЗМЫ И ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ**
Красильников М.А.

243 **ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ И РОБОТ-АССИСТИРОВАННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Лазарева И.Д., Чекмасов Ю.С., Полиглоттов О.В., Барышникова В.В., Османов З.Х., Семёнов Д.Ю.

244 **ЭНДОВИДЕОХИРУРГИЧЕСКИЕ, РОБОТ-АССИСТИРОВАННЫЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ОПУХОЛЯХ НАДПОЧЕЧНИКОВ**
Семенов Д.Ю., Османов З.Х., Панкова П.А., Чаусова В.Г.

245 **МУТАЦИИ BRCA1 И РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ ЭСТРОГЕННОГО КОМПОНЕНТА**
Берштейн Л.М., Соколенко А.П.

246 **МОЛЕКУЛЯРНОЕ ТИПИРОВАНИЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ОПЕРАЦИОННОМ МАТЕРИАЛЕ ОТ ПАЦИЕНТОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В НОВОСИБИРСКЕ: АНАЛИЗ НАЛИЧИЯ МУТАЦИИ BRAF V600E, ТРАНСЛОКАЦИИ RET-PTC1 И МИКРОРНК-ПРОФИЛИРОВАНИЕ**
Титов С.Е., Иванов М.К., Карпинская Е.В., Шевченко С.П., Полоз Т.Л., Колесников Н.Н.

РАЗДЕЛ 13. ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

248 **РЕТРОХИАЗМАЛЬНЫЙ ТРАНСЛАМИНАРНЫЙ ДОСТУП В ХИРУРГИИ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРАНИОФАРИНГИОМ У ВЗРОСЛЫХ**
Улитин А.Ю.

249 **ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ (НА ПРИМЕРЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА)**
Улитин А.Ю., Сафаров Б.И., Додонов В.Ю.

249 **ВНУТРИОПУХОЛЕВАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ В НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ**
1 Мацко М.В., 1, 2, 3 Мацко Д.Е., 1 Улитин А.Ю., 4 Иевлева А.Г., 2 Щербук А.Ю., 1 Мельченко С.А., 4 Янус Г.А., 3 Распопова О.М., 4 Имянитов Е.Н.

250 **ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ УДАЛЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА**
Лестева Н.А., Кондратьев А.Н., Назаров Р.В., Дрягина Н.В.

251 **НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ В СПИНАЛЬНОЙ НЕЙРОХИРУРГИИ: ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ**
Александров М.В.

252 **РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ЖИТЕЛЕЙ БЕЛАРУСИ**
Антоненкова Н.Н., Пашкевич А.М.

253 **СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЕ ВЫСОКОДОЗНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАЗОВ РАКА В ГОЛОВНОЙ МОЗГ**
Иванов П.И., Зубаткина И.С., Тумарова Д.И., Кузьмин А.В., Кубасов А.В., Плугарь И.В.

253 **ВЛИЯНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ГЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**
Корытова Л.И., Жабина Р.М., Григорьев С.Г., Мешечкин А.В., Пеганова Ю.А.

254 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ЦИТОСТАТИКОВ ПРИ СИНХРОННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА**
Кошкин Ю.А., Карташев А.В., Виноградов В.М.

255 **СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ КРИОХИРУРГИЯ ГЛУБИННЫХ ВНУТРИМОЗГОВЫХ ОПУХОЛЕЙ**
Мартынов Б.В., Холявин А.И., Низковолос В.Б., Свистов Д.В., Алексеева Н.П.

256 **ВЛИЯНИЕ РЯДА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПОКАЗАТЕЛЬ БЕЗРЕЦИДИВНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ**
1 Милюков С.М., 2 Паньшин Г.А., 1 Харченко Н.В., 1 Кунда М.А., 1 Запиров М.М., 2 Измайлов Т.Р.

257 **РАЗРАБОТКА ЭФФЕКТИВНЫХ ПОДХОДОВ В ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЭПИЛЕПТОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА**
1 Халилов В.С., 1 Медведева Н.А., 2, 3 Холин А.А., 4 Кисляков А.Н.

258 **МР – ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ДВОЙНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОПУХОЛЯМИ ВИСОЧНОЙ ДОЛИ У ДЕТЕЙ**
1 Халилов В.С., 1 Медведева Н.А., 3 Кисляков А.Н., 1, 2 Холин А.А., 1 Бакаева Б.Р.

РАЗДЕЛ 14. ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

259 **РЕКОНСТРУКЦИЯ ДЕФЕКТОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ**
Sieber H., Weilert V., Hammacher A.

259 **НОВЫЕ АСПЕКТЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ**
Weilert V., Sieber H.

260 **СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН**
Саприна О.А.

261 **ПРИМЕНЕНИЕ АНТИ-EGFR МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ГОЛОВЫ И ШЕИ**
Владимирова Л.Ю., Агиева А.А., Енгибарян М.А.

261 **ВОЗМОЖНОСТИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯЗЫКА**
Геворков А.Р., Бойко А.В.

262 **КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ СОНОЭЛАСТОГРАФИИ (СЭГ) В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Костромина Е.В., Васильев Д.А., Берштейн Л.М., Раджабова З.А-Г., Красильникова Л.А., Чёрная А.В.

263 **ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ВТОРИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ОРБИТЫ**
Енгибарян М.А.

264 **РЕКОНСТРУКТИВНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ ЭТАП В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ВНУТРЕННЕГО УГЛА ГЛАЗА, ВЕК И СМЕЖНЫХ ОБЛАСТЕЙ**
Енгибарян М.А.

265 **НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ТАРГЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ГОРТАНИ**
Енгибарян М.А., Светицкий П.В.

265 **СОЧЕТАННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЯЗЫКА**
Жуманкулов А.М., Яременко А.И., Манихас Г.М., Остринская Т.В., Литвинов А.П., Лебедева Ж.С.

266 **ОПЫТ ТОТАЛЬНОЙ \ СУБТОТАЛЬНОЙ ГЛОССЭКТОМИИ С СОХРАНЕНИЕМ ГОРТАНИ**
Карпенко А.В., Сибгатуллин Р.Р., Бойко А.А., Белова Е.Н., Джалилов Д.Н., Роман Л.Д.

267 **ПРИМЕНЕНИЕ АНТИ-EGFR МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ГОЛОВЫ И ШЕИ**
Владимирова Л.Ю., Агиева А.А., Енгибарян М.А.

268 **ВИДЕОЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ТЕХНИКА BABA)**
Лядов В.К., Неклюдова М.В., Пашаева Д.Р.

269 **ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ГЛАЗА И ЕГО ПРИДАТОЧНОГО АППАРАТА (ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**
Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н.

269 **СЕЛЕКТИВНЫЕ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА РОТОГЛОТКИ**
Ольшанский М.С., Редькин А.Н., Знаткова Н.А., Стикина С.А., Тищенко О.Л., Константинова Ю.С.

270 **ХИРУРГИЯ СПАСЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОГО РАКА ПОСЛЕ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ**
Остринская Т.В.

271 **МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ ЛИЦЕВОГО СКЕЛЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВЫ ШЕИ**
Поляков А.П., Харазян А.Э., Назярян Д.Н., Епифанов С.А., Решетов И.В., Лебедь З.С.

272 **ВИДЕОАССИСТИРОВАННЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ИЗ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ДОСТУПОВ**
Поляков А.П., Севрюков Ф.Е., Ратушный М.В., Маторин О.В., Филюшин М.М., Васильев В.Н., Ребрикова И.В.

272 **КРИОХИРУРГИЧЕСКИЙ И КРИО-ЛУЧЕВОЙ МЕТОДЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ КОЖИ ГОЛОВЫ И ШЕИ**
Пустынский И.Н., Кропотов М.А., Ткачев С.И., Алиева С.Б., Таболиновская Т.Д., Бржезовский В.Ж.

273 **ВИДЫ ПЛАСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ**
Раджабова З.А., Вагнер Р.И., Гурин А.В., Ракитина Д.А., Коркола Н.И., Нажмудинов Р.А., Дунаевский И.В.

274 **ВЫСОКОДОЗНАЯ РАДИОЙОДТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОТДАЛЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Родичев А.А., Крылов В.В., Тимохина О.В., Шуринов А.Ю., Королева С.В., Бородавина Е.В.

275 **ВИДЕОАССИСТИРОВАННЫЕ РЕЗЕКЦИИ ГОРТАНИИ ПРИ РАКЕ С РАДИОЧАСТОТНОЙ ТЕРМОАБЛАЦИЕЙ**
Севрюков Ф.Е., Поляков А.П., Ратушный М.В., Маторин О.В., Филюшин М.М., Васильев В.Н., Ребрикова И.В.

276 **ВЛИЯНИЕ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И РЕЦЕПТОРОВ ПРОГЕСТЕРОНА НА РАЗВИТИЕ ПАПИЛЛЯРНЫХ КАРЦИНОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Тимофеева Н.И., Черников Р.А., Валдина Е.А., Кветной И.М., Дробинцева А.О.

276 **ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯЗЫКА, С УЧЕТОМ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ОПУХОЛИ**
Чепик О.Ф., Мерабишвили Э.Н., Васильев А.Б.

277 **НОВЫЙ СПОСОБ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВАНИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХИМОТРИПСИНПОДОБНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОТЕАСОМ**
Шарова Н.П., Астахова Т.М., Плеханова А.С., Богомягкова Ю.В., Сумеди И.Р., Родоман Г.В.

РАЗДЕЛ 15. ОПУХОЛИ КОЖИ И МЕЛАНОМА

278 **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ХИРУРГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ**
Анисимов В.В., Семилетова Ю.В., Гафтон Г.И., Мяснянкин М.Ю., Гафтон И.Г.

279 **НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ**
Гафтон Г.И., Семилетова Ю.В., Анисимов В.В., Гельфонд М.Л., Мяснянкин М.Ю., Нехаева Т.Л., Балдуева И.А.

279 **ВОЗМОЖНОСТИ НЕИНВАЗИВНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОМЕТРИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ**
1 Гельт Т.Д., 1 Борсуков А.В., 1 Торшина И.Е., 1 Бусько Т.М., 2 Белявская А.А.

280 **ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ЭНДОВИДЕОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАХОВО-БЕДРЕННОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ**
Егоренков В.В., Молчанов М.С., Черниковский И.Л., Головченко Р.В., Гельфонд В.М., МоисеенкоВ.М.

281 **РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ КОЖИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВИДЕОДЕРМАТОСКОПИИ**
Ивакин А.А., Малицкая И.Ю., Малицкая О.А., Ивакина М.А.

281 **КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АКРАЛЬНОЛЕНТИГИНОЗНОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЛАНОМЫ**
Мяснянкин М.Ю., Анисимов В.В., Гафтон Г.И., Семилетова Ю.В., Гафтон И.Г.

282 **ОЦЕНКА ПЛОИДНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В КАЧЕСТВЕ ФАКТОРА ПРОГНОЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ**
Новик А.В., Новик В.И.

283 **АНАЛИЗ МУТАЦИЙ ГЕНОВ BRAF, NRAS, KIT В МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЕ КОЖИ И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕНСКИХ ГЕНИТАЛИЙ**
Понкратова Д.А., Лушникова А.А., Цыганова И.В., Балбуцкий А.В., Коржевская Е.В., МихайловаЕ И.Н.

284 **ЛИМФОРЕЯ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ИЗОЛИРОВАННЫХ ЛИМФОДИССЕКЦИЙ**
Ханевич М.Д., Хазов А.В.

РАЗДЕЛ 16. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ

285 **НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**
Жабина А.С., Семиглазова Т.Ю., Филатова Л.В., Моталкина М.С., Зюзгин И.С., Алексеев С.М.

286 **КОРРЕКЦИЯ ОСНОВНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ У ИНКУРАБЕЛЬНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**
Рязанкина А.А., Квашнин А.В., Розенгард С.А., Карицкий А.П., Рогачев М.В., Моталкина М.С.

286 **КОРРЕКЦИЯ СИНДРОМА СЛАБОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**
Квашнин А.В., Рязанкина А.А., Розенгард С.А., Карицкий А.П., Рогачев М.В., Моталкина М.С.

287 **ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА МЕТРОП ГП ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ТОКСИЧНОСТИ НА ФОНЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫМИ СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ**
1 Моисеенко В.М., 1 Абдулоева Н.Х., 2 Стуков А.Н., 3 Ковалева Н.Н., 2 Жабина А.С.

288 **ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ЗАМЕНЫ ТРИМЕПЕРЕДИНА В ФОРМЕ РАСТВОРА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ НА ТАБЛЕТИРОВАННУЮ ФОРМУ МОРФИНА СУЛЬФАТА ПРОДЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ КУПИРОВАНИИ ВЫРАЖЕННОГО ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**
Введенская Е.С., Лебедева М.В., Кононова С.В.

289 **НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ОКАЗАНИИ ПАЛЛИАТВИНОЙ ПОМОЩИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ**
Введенская Е.С., Палехов А.В.

290 **РОЛЬ ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИХ АГЕНТОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТЯХ**
Жабина А.С., Семиглазова Т.Ю., Филатова Л.В., Моталкина М.С., Зюзгин И.С., Алексеев С.М.

291 **КОРРЕКЦИЯ СИНДРОМА СЛАБОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**
Квашнин А.В., Рязанкина А.А., Розенгард С.А., Карицкий А.П., Рогачев М.В., Моталкина М.С.

292 **ХРОНОКОРРЕКЦИЯ КАК ПУТЬ УЛУЧШЕНИЯ ПЕРЕНОСИМОСТИ ПАЛЛИАТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫМИ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА**
Бланк М.А., Бланк О.А.

292 **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОЭЛЕКТРОТЕРАПИИ В ПАЛЛИАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**
Михайлов А.А., Мошуров И.П., Михайлов Д.А.

293 **ОНКОТЕРМИЯ КАК БАЗОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ В ОНКОЛОГИИ**
Русаков С.В.

РАЗДЕЛ 17. ПАТОМОРФОЛОГИЯ

295 **АМПЛИФИКАЦИЯ ГЕНА HER2 /NEU ПРИ ЛЕЙОМИОСАРКОМЕ ТЕЛА МАТКИ: ВСТРЕЧАЕМОСТЬ, КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, СВЯЗЬ С ПРОГНОЗОМ**
Авдалян А.М., Климачев В.В., Бобров И.П., Лазарев А.Ф., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М.

296 **ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И НАЧАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Владимирова А.В., Новик В.И.

296 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ) В РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ**
Владимирова А.В., Новик В.И.

297 **ВОЗМОЖНОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО – КИШЕЧНОГО ТРАКТА**
Жандарова Л.Ф., Калмыкова О.А., Мещерякова Л.А., Володина Н.Г., Петрик Н.В., Губарева Т.И.

298 **ТОТАЛЬНАЯ МЕЗОРЕКТУМЭКТОМИЯ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**
Ивко О.В., Карачун А.М.

299 **РОЛЬ ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ЭКССУДАТИВНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ ПЛЕВРИТОВ**
Клименко В.Н., Новик В.И., Иванов О.В.

300 **НОВОЕ В КЛАССИФИКАЦИИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМ**
1, 2 Константинова А.М., 1, 3 Шелехова К.В.

300 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ КОСТЕЙ У ДЕТЕЙ**
Красильникова Л.А., Новик В.И., Пунанов Ю.А., Сафонова С.А., Гафтон Г.И.

301 **МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННОГО РАКА ПРОСТАТЫ**
Тодоров С.С., Шевченко А.Н., Кит О.И.

РАЗДЕЛ 18. ПЕРФУЗИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

302 **ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЦИСПЛАТИНА ВО ВРЕМЯ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ (HIPEC) НА ОСНОВЕ МИНИМАЛЬНОГО ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО КОНТУРА**
Беляев А.М., Соловьев И.А., Алексеев В.В., Васильченко М.В., Беспалов В.Г., Киреева Г.С.

303 **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МУЛЬТИМОДАЛЬНОГО ПОДХОДА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЛЕВРЫ**
Левченко Е.В., Мамонтов О.Ю., Сенчик К.Ю., Барчук А.С., Гельфонд М.Л.

304 **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИЗОЛИРОВАННОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ ЛЕГКОГО ПО ПОВОДУ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ**
Калинин П.С., Левченко Е.В., Мищенко А.В., Сенчик К.Ю.

305 **ОСНОВНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИЗОЛИРОВАННОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ ЛЕГКОГО ПО ПОВОДУ МЕТАСТАЗОВ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ**
Калинин П.С., Левченко Е.В., Сенчик К.Ю., Мищенко А.В.

РАЗДЕЛ 19. РАК ЛЕГКОГО И РАК ПИЩЕВОДА И СРЕДОСТЕНИЯ

306 **ВИДЕОТОРАКОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ СРЕДОСТЕНИЯ**
Мадиёров Б.Т., Расулов А.Э., Кротов Н.Ф.

307 **ТРАНСТОРАКАЛЬНАЯ БИОПСИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ УЗД И КТ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ СРЕДОСТЕНИЯ**
Мадиёров Б.Т., Расулов А.Э., Кротов Н.Ф.

307 **ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА**
Агеев А.Г., Нечунаев В.П., Панасьян А.У., Дегтярёв И.В., Карпов В.М., Лазарев А.Ф.

308 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПИЩЕВОДА**
1, 2 Дворецкий С.Ю., 1 Левченко Е.В., 1 Тюряева Е.И., 1 Комаров И.В., 1 Семёнова А.И., 1 Хандогин Н.В.

309 **ПРИМЕНЕНИЕ VATS ПРИ ТРАНСХИАТАЛЬНОЙ ЭЗОФАГЭКТОМИИ**
Кротов Н.Ф., Расулов А.Э., Сабиров Дж.Р., Мадиеров Б.Т.

309 **ВЫБОР МЕТОДА ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ РАКЕ ПИЩЕВОДА**
Кротов Н.Ф., Расулов А.Э., Хайрутдинов Р.В., Сабиров Дж.Р., Мадиеров Б.Т.

310 **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭНДОВИДЕОХИРУРГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПИЩЕВОДА**
Левченко Е.В., Дворецкий С.Ю., Хандогин Н.В., Комаров И.В., Тюряева Е.И., Семёнова А.И., Ивашикин Ю.М.

311 **ОСЛОЖНЕНИЯ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РАКА**
Сигал Е.И., Бурмистров М.В., Тикаев Э.Р., Латыпов А.Г.

312 **ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РАКА**
Сигал Е.И., Бурмистров М.В., Тикаев Э.Р., Латыпов А.Г.

313 **ТОРАКОСКОПИЧЕСКАЯ ЛОБЭКТОМИЯ С МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛИМФОДИССЕКЦИЕЙ – СТАНДАРТ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО В СТАДИИ T1-2N0M0.**
Аллахвердиев А.К., Давыдов М.М., Давыдов М.И.

314 **ТОРАКОСКОПИЧЕСКИЕ АНАТОМИЧЕСКИЕ РЕЗЕКЦИИ ЛЕГКИХ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ**
Багров В.А., Рябов А.Б., Пикин О.В., Амиралиев А.М., Вурсол Д.А., Бармин В.В.

314 **ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С ВРАСТАНИЕМ ОПУХОЛИ В ГРУДНУЮ СТЕНКУ**
Бармин В.В., Пикин О.В., Трахтенберг А.Х., Рябов А.Б., Глушко В.А., Колбанов К.И., Амиралиев А.М., Вурсол Д.А.

315 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕФИТИНИБА В ТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫХ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ АДЕНОКАРЦИНОМ ЛЕГКОГО, СОДЕРЖАЩИХ МУТАЦИЮ В ГЕНЕ EGFR**
Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.И., Кабанов С.Н., Абрамова Н.А.

316 **РОЛЬ ИПСИЛАТЕРАЛЬНОЙ БРОНХОПУЛЬМОНАЛЬНОЙ ЛИМФОДИССЕКЦИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО**
Гильметдинов А.Ф., Потанин В.П.

317 **НЕТРАДИЦИОННОЕ ФРАКЦИОНИРОВАНИЕ ДОЗЫ В ХИМИОЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО**
Гоголин Д.В., Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Иванова И.Н., Рагулин Ю.А., Курсова Л.В.

317 **БРОНХОПЛАСТИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ХИРУРГИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**
Левченко Е.В., Левченко Н.Е., Барчук А.С., Шутов В.А., Клочков М.В., Рыбас А.Н.

318 **ПРОФИЛАКТИКА ПЕРВИЧНОЙ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ КУЛЬТИ ГЛАВНОГО БРОНХА ПОСЛЕ ПУЛЬМОНЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО**
Коновнин О.И.

318 **РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА СОСУДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО**
Крупнова Э.В., Шепетько М.Н., Михаленко Е.П., Чеботарева Н.В., Щаюк А.Н., Писарчик С.Н., Прохоров А.В.

319 **ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА С ЦИРКУЛЯРНОЙ РЕЗЕКЦИЕЙ КАРИНЫ ТРАХЕИ В ОНКОТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ**
Левченко Е.В., Барчук А.С., Ергнян С.М., Шутов В.А., Рыбас А.Н.

320 **СОСУДИСТО-ПРЕДСЕРДНЫЕ РЕЗЕКЦИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ГРУДНОЙ ПОЛОСТИ**
Левченко Е.В., Ергнян С.М., Барчук А.С., Левченко Н.Е., Шабатуров Л.Ю., Клочков М.В., Вагнер Р.И.

321 **УРОВЕНЬ И ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ЛЕГКОГО, ТРАХЕИ И БРОНХОВ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ**
Мерабишвили В.М., Атрощенко А.В., Харитонов М.В., Тарков С.А., Арсеньев А.И.

322 **ДИНАМИКА НАБЛЮДАЕМОЙ И ОТНОСИТЕЛЬНОЙ 5-ЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО, ТРАХЕИ И БРОНХОВ ТРЕБУЕТ СУЩЕСТВЕННОГО УСИЛЕНИЯ МЕР ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ**
Мерабишвили В.М., Атрощенко А.В., Харитонов М.В., Тарков С.А., Арсеньев А.И.

322 **ДВУХЭТАПНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ КАРЦИНОИДАМИ БРОНХОВ С СОХРАНЕНИЕМ ВСЕГО ЛЕГКОГО**
Пикин О.В., Рябов А.Б., Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Глушко В.А., Амиралиев А.М.

323 **ГИСТОТОПОГРАФИЧЕСКИЕ И КОМПЬЮТЕРНОТОМОГРАФИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ВНУТРИОРГАННОГО ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА ЛЕГКИХ**
Пиньчук С.В.

324 **БРОНХОПЛАСТИЧЕСКИЕ РЕЗЕКЦИИ ЛЕГКИХ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ПНЕВМОНЭКТОМИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЕГКОГО**
Попович А.Ю., Ладур А.И., Кондратюк Б.П., Кубышковский А.Л., Глазков А.В., Зыков Д.С.

325 **ДИНАМИКА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЛЕГКОГО НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ**
1 Серкова М.Ю., 1 Авалуева Е.Б., 2 Орлов С.В.

326 **МР-ТОМОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ С ПАРАМАГНИТНЫМ КОНТРАСТИРОВАНИЕМ В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РАКА ЛЕГКОГО**
Усов В.Ю., Коломиец С.А., Лукъяненок П.И., Миллер С.А., Тузиков С.А., Рыжаков В.М., Лаптев В.Я.

РАЗДЕЛ 20. РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

327 **ПРОФИЛАКТИКА ДЛИТЕЛЬНОЙ ЛИМФОРЕИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ МАСТЭКТОМИИ ПО MADDEN ПО ПОВОДУ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Азаров Г.А., Мошуров И.П., Михайлов А.А., Васильев М.Б., Овсянников А.А., Запольская Е.Н., Гусев С.С., Мартынов А.К., Васильева М.М.

328 **РОЛЬ ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА 844INS68 ГЕНА CBS В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
1, 2 Бурденный А.М., 1, 3 Логинов В.И., 1 Хоконова В.В., 2 Заварыкина Т.М., 4 Казубская Т.П., 1, 3 Брага Э.А.

329 **К ВОПРОСУ О СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ АЛГОРИТМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОЧАГОВЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ НА ОСНОВЕ КРИТЕРИЕВ ШКАЛЫ BI-RADS**
Трифан А.В., Парсаданян А.М., Абунагимов В.М., Мен И.В.

330 **АКТУАЛЬНОСТЬ ВИДЕОТОРАКОСКОПИЧЕСКОЙ ЛИМФОДИССЕКЦИИ ПАРАСТЕРНАЛЬНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ**
Алимходжаева Л.Т., Махмудова Н.Э., Ходжаев А.В.

331 **СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ФГБУ «ПОЛИКЛИНИКА 2» С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕЖДУНАРОДНЫХ СТАНДАРТОВ ШКАЛЫ BIRADS.**
Беляев Г.Ю., Тимофеева А.А., Хрупенкова-Пивень М.В.

332 **РОЛЬ МАММОЛИМФОСЦИНТИГРАФИИ В РАННЕЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Брянцева Ж.В., Канаев С.В., Криворотько П.В., Новиков С.Н., Черная А.В., Семиглазова Т.Ю., Труфанова Е.С.

332 **МАММОЛИМФОСЦИНТИГРАФИЯ КАК МАРКЕР ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Брянцева Ж.В., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Семиглазова Т.Ю., Туркевич Е.А.

333 **ПРИМЕНЕНИЕ НАВИГАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ «DECLIPSESPECT» ДЛЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ «СИГНАЛЬНЫХ» ЛИМФОУЗЛОВ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ**
Гладышев А.О., Кондратович В.А., Гурецкая С.Ф., Михальцова Ю.В., Писаренко А.М., Вареник А.А.

334 **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Гречишникова Т.В., Жандарова Л.Ф.

334 **МАММОЛИМФОСЦИНТИГРАФИЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЁННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Брянцева Ж.В., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф., Новиков С.Н., Криворотько П.В., Семиглазова Т.Ю.

335 **РАДИКАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗ**
Желанова И.В., Козлов С.В., Каганов О.И., Кочетков Р.И., Ткачев М.В.

336 **ВИДЕОАССИСТИРОВАННЫЕ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Желанова И.В., Козлов С.В., Каганов О.И., Кочетков Р.И., Ткачев М.В.

337 **ЭТАПНАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Желанова И.В., Козлов С.В., Каганов О.И., Кочетков Р.И., Ткачев М.В.

337 **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЕТЧАТОГО ЭКСПЛАНТА ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ**
Желанова И.В., Козлов С.В., Каганов О.И., Кочетков Р.И., Ткачев М.В.

338 **СОХРАНЕНИЕ СОСКОГО – АРЕОЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ.**
Желанова И.В., Козлов С.В., Каганов О.И., Кочетков Р.И., Ткачев М.В.

339 **ОСТЕОПРОТЕГЕРИН И ЕГО РОЛЬ В ОЦЕНКЕ ТЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Заброда С.И., Маслюкова Е.А., Корытова Л.И., Пожарисский К.М., Раскин Г.А., Корытов О.В.

339 **РОЛЬ РЕЦЕПТОРА АКТИВАЦИИ НУКЛЕАРНОГО ФАКТОРА- КВ В ПРОГНОЗЕ ТЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Заброда С.И., Маслюкова Е.А., Корытова Л.И., Раскин Г.А., Пожарисский К.М., Корытов О.В.

340 **ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ Е-КАДГЕРИНА И АССОЦИИРОВАННЫХ С НИМ КАТЕНИНОВ ПРИ ИНВАЗИВНОМ ДОЛЬКОВОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Засадкевич Ю.М., Бриллиант А.А., Сазонов С.В.

341 **ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ Р-КАДГЕРИНА ПРИ ИНВАЗИВНОМ ДОЛЬКОВОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Засадкевич Ю.М., Бриллиант А.А., Сазонов С.В.

342 **ПРИМЕНЕНИЕ ЭРИБУЛИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО И МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Зеленков Н.П., Ахтямов Т.М.

343 **ОНКОПЛАСТИЧЕСКИЕ РЕЗЕКЦИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В МОДИФИКАЦИИ МЕТОДИКИ E.J. H-FINDLAY**
Зикиряходжаев А.Д., Ермощенкова М.В., Сухотько А.С.

343 **СЛОЖНЫЕ СЛУЧАИ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТОРАКОДОРЗАЛЬНОГО ЛОСКУТА**
Зикиряходжаев А.Д., Ефанов В.В., Исмаилова М.М., Усов Ф.Н., Ермощенкова М.В., Аблицова Н.В.

344 **ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ НАХТ БОЛЬНЫМ С ЛЮМИНАЛЬНЫМ В РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВАНИИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ОПУХОЛИ**
Казанцева П.В., Слонимская Е.М., Литвяков Н.В., Цыганов М.М.

345 **ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЕТЕКЦИИ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**
Кит О.И., Шатова Ю.С., Новикова И.А., Бахтин А.В., Никипелова Е.А., Габараева В.М.

346 **МАСТОРЕДУКЦИЯ У ПАЦИЕНТОК С ГИГАНТОМАСТИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ РАДИКАЛЬНУЮ МАСТЭКТОМИЮ С ПРОТИВОПОЛОЖНОЙ СТОРОНЫ**
Козлов С.В., Каганов О.И., Савельев В.Н., Кочетков Р.И., Ткачев М.В.

346 **ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВТОРИЧНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО ОТЕКА ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОК С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Козловская Н.А., Шаповал Е.В., Третьяк И.Ю., Микулич Д.В.

347 **ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГЕНАХ МИКРОРНК ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
1 Куревлев С.В., 1 Логинов В.И., 1 Брага Э.А., 2 Казубская Т.П.

348 **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭРИБУЛИНА У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (МРМЖ)**
Чурилова Л.А., Маркосян С.И., Матяш О.А., Винцковская А.И., Кулеш А.С., Лазарев А.Ф.

348 **ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ КРОВИ (ЭКТК) НА ЛЕЧЕБНЫЙ ПАТОМОРФОЗ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Алимходжаева Л.Т., Нишанов Д.А., Асраров А.А.

349 **ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПОДТИПА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЕ**
Лалак И.А., Семиглазов В.В.

350 **ОСОБЕННОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ ПАТОЛОГИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**
Максимов Д.А., Тараканов Г.Ф., Асеев А.В.

351 **РОЛЬ ПАЛЛИАТИВНОЙ СЕКТОРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Максимов Д.А., Тараканов Г.Ф., Асеев А.В.

352 **ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВТО-РИЧНО-ОТЕЧНОЙ ФОРМОЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Максимов Д.А., Тараканов Г.Ф., Асеев А.В.

353 **ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРА СТВОЛОВЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК АЛЬДЕГИДДЕГИДРОГЕНАЗЫ ПЕРВОГО ТИПА (ALDH1) В БИОПСИЙНОМ МАТЕРИАЛЕ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ)**
Маслюкова Е.А., Заброда С.И., Корытова Л.И., Пожарисский К.М., Раскин Г.А., Корытов О.В.

354 **СЕЛЕКТИВНАЯ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНАЯ ПОЛИХИМИО И ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФОРМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Маслюкова Е.А., Корытова Л.И., Одинцова С.В., Жабина Р.М., Поликарпов А.А.

355 **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МУЖЧИН В РОССИИ И СЗФО**
Мерабишвили В.М.

356 **МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ (МРТ) В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Петрова А.С., Комяхов А.В., Бусько Е.А., Мищенко А.В., Семиглазов В.В., Семиглазова Т.Ю.

357 **РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ БУРЯТИЯ**
Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Перинов Д.А., Панферова Е.В.

357 **ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Седаков И.Е., Бутенко Е.В., Алиева С.О., Кульков С.К.

358 **СОВРЕМЕННАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПЛЮСЫ И МИНУСЫ**
Семиглазов В.Ф.

359 **РОЛЬ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В РЕГУЛЯЦИИ ГОРМОНАЛЬНОГО ОТВЕТА КЛЕТОК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Семина С.Е., Красильников М.А.

360 **МОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ И ФАКТОР РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ (VEGF) КАК ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ)**
Федоров В.Э., Захарова Н.Б., Чебуркаева М.Ю., Попыхова Э.Б.

360 **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕРМАТОГЛАНДУЛЯРНОЙ РОТАЦИИ В СОЧЕТАНИИ С ТРЕУГОЛЬНИКАМИ BUROW (SUPERIOR AND INFERIOR ROTATION FLAPS) ПРИ ОРГАНОСБЕРЕГАЮЩИХ ОПЕРАЦИЯХ НА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ**
Чиж И.А., Телишевский А.В., Виноградов И.А., Бессонов А.А., Коларькова В.В.

361 **ГЕТЕРОГЕННОСТЬ РЭ/РП+HER2+ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Моисеенко Ф., Бужинский И., Александров А., Богданов А., Елисеев И., Дубина М.

РАЗДЕЛ 21. РЕАБИЛИТАЦИЯ

362 **ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ В СИСТЕМЕ РЕАБИЛИТАЦИИ**
Чулкова В.А.

363 **ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Вагайцева М.В., Чулкова В.А.

364 **ОТНОШЕНИЕ К БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОК С ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ**
Пестерева Е.В.

365 **ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ В СИСТЕМЕ РЕАБИЛИТАЦИИ**
Чулкова В.А.

366 **ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**
Бланк М.А., Бланк О.А., Рудницкий С.Б., Мясникова Е.М., Денисова Д.М.

367 **ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ, КАК ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Бурмистрова С.А., Яшков А.В., Сивохина Т.А.

367 **ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Вагайцева М.В., Чулкова В.А.

368 **ПРОТЕЗИРОВАНИЕ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА**
Епифанов С.А., Поляков А.П.

369 **СООТНОШЕНИЕ ПСИХОТЕРАПИИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**
Караваева Т.А., Лукошкина Е.П., Васильева А.В.

370 **ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАНКРЕАТОЛОГИИ**
Лядов К.В., Лядов В.К., Коваленко З.А., Козырин И.А.

371 **МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ РАДИКАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**
Орлов А.Е., Брятова И.А., Сивохина Т.А., Бурмистрова С.А.

372 **ПЕРВЫЙ ОПЫТ РЕКОНСТРУКЦИЯ ВИСОЧНОГО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНЫХ СУСТАВОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭНДОПРОТЕЗОВ У ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕНЕСШИМ ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ И ОБШИРНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ОРОФАЦИАЛЬНОЙ ЗОНЕ**
Поляков А.П., Епифанов С.А., Маторин О.В., Ратушный М.В., Севрюков Ф.Е., Панасейкин Ю.А.

373 **КОРРЕКЦИЯ КАРДИОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЭТАПЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ**
Родионова В.А.

374 **ЛЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНОЙ ЛИМФОВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**
Сивохина Т.А., Бурмистрова С.А., Брятова И.А.

375 **ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛУЧЕВЫМИ ДЕРМАТИТАМИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВРАЧОМ- ДЕРМАТОЛОГОМ**
Сивохина Т.А., Голованова Т.В.

375 **ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ**
Ткаченко Г.А.

376 **РЕАБИЛИТАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**
Ткаченко Г.А.

377 **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ**
Холодова Н.Б., Сотников В.М., Добровольская Н.Ю., Понкратова Ю.А.

378 **ПСИХИЧЕСКАЯ ТРАВМАТИЗАЦИЯ МАТЕРИ В СИТУАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ РЕБЕНКА**
Черненко О.А., Чулкова В.А., Пестерева Е.В.

379 **КАЧЕСТВО ЖИЗНИ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**
Юлдашева Н.Ш., Наврузова В.С., Ахмедов О.М.

379 **МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОК, ПЕРЕНЕСШИХ ПРОТИВОПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**
Яшков А.В., Сивохина Т.А., Бурмистрова С.А.

380 **ФИЗИОТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ**
Грушина Т.И.

РАЗДЕЛ 22. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

381 **ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ РШМ В ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ**
Мошуров И.П., Кравец Б.Б., Коротких Н.В., Середа А.А.

382 **ВНЕДРЕНИЕ ПРОГРАММ ПОПУЛЯЦИОННОГО СКРИНИНГА В РЕГИОНАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
Беляев А.М., Барчук А.А.

382 **ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ**
Александрова Л.М., Грецова О.П., Калинина А.М.

383 **СКРИНИНГ РАКА ЛЕГКИХ (РЛ) С ПОМОЩЬЮ НИЗКОДОЗНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ (НДКТ): РОССИЙСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**
Барчук А.А., Черная А.В., Мищенко А.В., Арсеньев А.И., Барчук А.С.

384 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЯЕМОЙ МОДЕЛИ СКРИНИНГА И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (НА ПРИМЕРЕ РЕСПУБЛИКИ КАРЕЛИЯ)**
1 Ковчур П.И., 2 Бахидзе Е.В.

385 **СОДЕРЖАНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В ВОЛОСАХ ЖЕНЩИН Г. МАГАДАНА СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ**
Луговая Е.А., Степанова Е.М.

386 **ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО МАММОГРАФИЧЕСКОГО СКРИНИНГА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Шаповал Е.В., Исмаил-заде Р.С., Микулич Д.В., Козловская Н.А., Третьяк И.Ю., Евмененко А.А.

387 **СРЕДНЕСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ РАКЕ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ ПО ДАННЫМ ПОПУЛЯЦИОННОГО РЕГИСТРА**
1, 2 Лебедева Л.Н., 1, 2 Вальков М.Ю., 1, 2 Асахин С.М., 1, 2 Красильников А.В.

387 **ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА: ПОПУЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ**
Нечаева М.Н., Литинский С.С., Ружникова А.А., Левит М.Л., Бакаре Л., Вальков М.Ю.

388 **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ПИЩЕВОДА В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН**
Джуманазаров Т.М., Алиева Д.А., Юсупбеков А.А.

389 **ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАКА ГОРТАНИ В УЗБЕКИСТАНЕ**
Хатамов Ш.Н., Алиева Д.А.

389 **ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННЫМИ МЯГКОТКАННЫМИ САРКОМАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ: ПОПУЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ПО ДАННЫМ АРХАНГЕЛЬСКОГО ОБЛАСТНОГО КАНЦЕР-РЕГИСТРА**
Валькова Л.Е., Асахин С.М., Вальков А.Ю., Коротов Д.С., Вальков М.Ю.

390 **ДИНАМИКА ДОЛИ I И IV СТАДИИ В СТРУКТУРЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ В 2000–2013 ГГ.: ПОПУЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ПО ДАННЫМ КАНЦЕР-РЕГИСТРА АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ**
Дубовиченко Д.М., Ворошилов Ю.А., Вальков М.Ю.

391 **АНАЛИЗ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ РОССИИ**
Рыков М.Ю., Поляков В.Г.

391 **ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ КОРЕННОГО И ПРИШЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ АЛТАЙ**
Одинцова И.Н., Писарева Л.Ф., Ананина О.А., Хряпенков А.В.

392 **ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМ МЕТАХРОННЫМ РАКОМ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ОПУХОЛИ**
Шунько Е.Л., Важенин А.В., Шаназаров Н.А

393 **ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН ЗА 2003–2013 ГГ.**
Расулов С.Р.

394 **ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ**
Александрова Л.М., Грецова О.П., Калинина А.М.

395 **ОБЪЕМ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В ПОСЛЕДНИЙ ГОД ЖИЗНИ В КОНТЕКСТЕ ОРГАНИЗАЦИИ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**
Введенская Е.С., Доютова М.В.

396 **ПРОБЛЕМА ПОСТРОЕНИЯ КОМПЛЕКСНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТАНДАРТОВ ЛЕЧЕНИЯ В ОНКОЛОГИИ**
Каприн А.Д., Алексеева Г.С., Мокина В.Д., Родин С.Р., Бабаян Л.А.

397 **ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ФОРМЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФЕДЕРАЛЬНОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ В МЕНЯЮЩИХСЯ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ СТРАНЫ**
Карицкий А.П.

398 **ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ НАСЕЛЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ ОБЛАСТИ**
Кузнецова Л.Н., Дмуховская Е.А., Сабодаш О.В., Чикилева Д.И.

399 **СОКРАЩЕНИЕ СМЕРТНОСТИ ОТ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ В 2015 ГОДУ**
Манихас Г.М., Сереброва М.К., Кротов М.Ю., Орлов Г.М., Долгов В.П., Хижа В.В.

400 **НАСУЩНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ**
Мерабишвили В.М.

400 **МЕТОДОЛОГИЯ АНАЛИЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ПОПУЛЯЦИОННОМ УРОВНЕ**
Мерабишвили В.М.

401 **МЕДИАНА ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ**
Мерабишвили В.М.

402 **К ВОПРОСУ О МЕТОДОЛОГИИ И АНАЛИЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОРАКОВЫХ МЕРОПРИЯТИЙ**
Мерабишвили В.М.

402 **ТЕХНОЛОГИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТОИМОСТИ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ В ОНКОЛОГИИ**
Савинов В.А., Лутковский А.С., Старинский В.В.

403 **ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА УЧЕТА БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В РОССИИ (ПОПУЛЯЦИОННЫЙ РАКОВЫЙ РЕГИСТР РФ) – ПРОБЛЕМА КАЧЕСТВА ДАННЫХ**
Старинский В.В., Грецова О.П., Петрова Г.В., Простов Ю.И.

404 **ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ ПО ГЕРИАТРИИ КАК КОМПОНЕНТ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ЛЮДЯМ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**
Ткаченко Е.В., Бессарабов В.И., Ильницкий А.Н., Полторацкий А.Н.

405 **ДЕТСКИЙ ПОПУЛЯЦИОННЫЙ КАНЦЕР-РЕГИСТР – ВАЖНЫЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ АНАЛИЗА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, ВЫЖИВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ДЕТЕЙ**
Фасеева Н.Д., Мерабишвили В.М., Кулева С.А.

406 **ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ДЕТСКОГО ПОПУЛЯЦИОННОГО КАНЦЕР-РЕГИСТРА В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ**
Фасеева Н.Д., Мерабишвили В.М., Кулева С.А.

406 **ЗАДАЧИ И ПРОБЛЕМЫ МАММОГРАФИЧЕСКОГО СКРИНИНГА В ОРЕНБУРЖЬЕ**
Шехтман А.Г., Климушкин А.В., Суходолец С.Н.

407 **ПЕРСПЕКТИВЫ ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ОНКОЛОГИИ**
Сазонов С.В., Солоницына Л.А., Леонтьев С.Л.

РАЗДЕЛ 23. ПЕТРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

408 **МЕТИЛИРОВАНИЕ ГЕНОМА ВИРУСА ПАПИЛЛОМ ЧЕЛОВЕКА 16 ТИПА: НОВЫЙ МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ ВИРУСНОЙ ТРАНСКРИПЦИИ**
1 Винокурова С.В., 1 Фёдорова М.Д., 1 Короленкова Л.И., 1 Киселёва Н.П., 1 Павлова Л.С., 2 М. фон Кнебель Доберитц.

409 **АНАЛИЗ КЛОНАЛЬНОЙ НЕЗАВИСИМОСТИ ПРОИСХОЖДЕНИЯ ПАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ ОТ ПАЦИЕНТОВ С БИЛАТЕРАЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДОВ ПОЛНОГЕНОМНОГО АНАЛИЗА**
1 Кулигина Е.Ш., 1 Соколенко А.П., 2 Жегло Д., 1 Янус Г.А., 3 Picciolini M., 1 Имянитов Е.Н.

410 **ОНКОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ОБЩЕГО И ПАРЦИАЛЬНОГО РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ У КРЫС**
Вершинина С.Ф., Маркочев А.Б., Стуков А.Н.

411 **ВЛИЯНИЕ ПОСТОЯННОГО ОСВЕЩЕНИЯ НА УРОВЕНЬ СИНТЕЗА ЧАСОВОГО БЕЛКА BMAL1 ПРИ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ КОЖИ У МЫШЕЙ SHR**
Губарева Е.А., Майдин М.А., Егормин П.А., Тындык М.Л., Анисимов В.Н., Панченко А.В.

412 **ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПРОТЕАСОМНОЙ И КАЛЬПАИНОВОЙ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ СИСТЕМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
1 Шашова Е.Е., 1, 2 Колегова Е.С., 1 Кондакова И.В., 1, 2 Слонимская Е.М., 1 Дорошенко А.В.

413 **РОЛИ НЕМЫШЕЧНЫХ ИЗОФОРМ АКТИНА ВО ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ПЕРЕДАЧЕ СИГНАЛА, РЕГУЛЯЦИИ ДВИЖЕНИЯ, ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК И ОПУХОЛЕВОГО РОСТА**
1 Дугина В.Б., 2 Хромова Н.В., 2 Рыбко В.А., 2 Близнюков О.П., 1 Шагиева Г.С., 3 Шапонье К., 2 Копнин Б.П., 2 Копнин П.Б.

414 **БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ АКТИВАТОРОВ БЕЛКА P53**
Дакс А.А., Федорова О.А., Петухов А.В., Шувалов О.Ю., Васильева Е.А., Барлев Н.А.

414 **ВЛИЯНИЕ ЭКОТОКСИКАНТОВ НА ГЕМОПОЭЗ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛЬНОЙ КАНЦЕРОСИСТЕМЫ**
Абдувалиев А.А., Гильдиева М.С., Шахина Фахриддин кизи, Тажибаева М., Илесова С.

415 **ИЗУЧЕНИЕ ИНВОЛЮЦИИ ТИМУСА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ГИПО- И ГИПЕРТИРЕОЗНЫХ СОСТОЯНИЙ ОРГАНИЗМА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ИНДУЦИРОВАННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА**
Абдувалиев А.А., Саатов Т.С.

416 **ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА И НЕОАНГИОГЕНЕЗА ПРИ ОЦЕНКЕ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЮНОШЕСКОЙ АНГИОФИБРОМЫ НОСОГЛОТКИ**
Абдурахмонов О.Б., Гильдиева М.С.

417 **ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА (P53, BCL-2, BAX) И ПРОЛИФЕРАЦИИ (KI-67, ТОПОИЗОМЕРАЗЫ IIA, AG-ЯОР-БЕЛКОВ) В НОРМЕ И ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО**
1 Авдалян А.М., 2 Кобяков Д.С.,
1 Лазарев А.Ф., 1 Бычкова Е.Ю.,
3 Лушникова Е.Л., 3 Непомнящих Л.М.

418 **РОЛЬ РАК 1-СИГНАЛЬНОГО ПУТИ В РАЗВИТИИ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ КЛЕТОК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Авилова Е.А., Андреева О.Е.,
Шатская В.А., Красильников М.А.

419 **РАК 1 И ВЫЖИВАЕМОСТЬ КЛЕТОК: РОЛЬ РАК 1 В РЕГУЛЯЦИИ РОСТА КЛЕТОК В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ**
Авилова Е.А., Шатская В.А.,
Красильников М.А.

419 **ПЕРВОЕ ВСЕРОССИЙСКОЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕЛАНОМЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА МУТАЦИЙ В ГЕНЕ BRAF**
Алексахина С.Н., Гарифуллина А.Р.,
Иванцов А.О., Митюшкина Н.В., Пфайфер В.,
Стрелкова Т.Н., Имянитов Е.Н., Франк Г.А.,
Завалишина Л.Е., Кекеева Т.В.

420 **ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПРОТЕАСОМ В РАЗВИТИИ РАКА МОЛОЧНОЙ И ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗ: ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЛОЖЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ**
Астахова Т.М., Шарова Н.П.,
Шашова Е.Е., Плеханова А.С.,
Богомягкова Ю.В., Кондакова И.В.

421 **КАСПАЗЫ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ПРИ РАЗВИТИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
1 Багина У.С., 2 Романов А.А.,
1 Ковчур П.И., 1 Волкова Т.О.

422 **ПОИСК МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ОТВЕТА НА ХИМИОТЕРАПИЮ ПРЕПАРАТАМИ ПЛАТИНЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО**
1 Баканова М.Л., 1, 4 Минина В.И.,
1 Аносова Т.П., 2 Попов А.Н.,
3 Титов В.А., 1 Савченко Я.А.

423 **НЕРИБОСОМНЫЙ ЯДРЫШКОВЫЙ БЕЛОК B23/НУКЛЕОФОЗМИН В ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ ТЕЛА МАТКИ: ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, СВЯЗЬ С ПРО-ГНОЗОМ**
1 Бахарев С.Ю., 2 Бобров И.П.,
1 Авдалян А.М., 1 Лазарев А.Ф.,
3 Лушникова Е.Л., 3 Непомнящих Л.М.

424 **АКТИВАЦИОННЫЕ МАРКЕРЫ ЛИМФОЦИТОВ И ПОКАЗАТЕЛИ АПОПТОЗА В КРОВИ БОЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ И МИКРОИНВАЗИВНЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ**
Белова Л.Л., Курмышкина О.В.,
Волкова Т.О., Ковчур П.И.

425 **АНАЛИЗ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНУТРИБРЮШИННОГО ХИМИОПЕРФУЗИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ С ДИОКСАДЭТОМ НА МОДЕЛИ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ЯИЧНИКА У КРЫС**
Беляева О.А., Беспалов В.Г., Киреева Г.С.,
Сенчик К.Ю., Стуков А.Н., Беляев А.М.

426 **БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОРМОТЕРМИЧЕСКОЙ И ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ С ЦИСПЛАТИНОМ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**
Беспалов В.Г., Киреева Г.С., Беляева О.А.,
Сенчик К.Ю., Гафтон Г.И., Гусейнов К.Д.

427 **ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ХРОНОСТРУКТУРЫ ВЗРОСЛЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**
Бланк М.А., Бланк О.А., Корнелиссен Ж.

428 **ДЕСИНХРОНОЗ КАК ОДНО ИЗ ПРОЯВЛЕНИЙ СИНДРОМА КАНКРОФИЛИИ**
Бланк О.А., Бланк М.А., Корнелиссен Ж.

429 **ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ RASSF1A, SEMA3B И RARB2 ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Брага Э.А., Пронина И.В., Логинов В.И.

430 **АЛЬТЕРНАТИВНАЯ СИСТЕМА КРОВОСНАБЖЕНИЯ ОПУХОЛИ**
Вартанян А.А.

430 **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА ПЕЧЕНИ ХОМЯКОВ**
Верин В.К., Мерабишвили Э.Н., Волкова Р.И., Иванов В.В.

431 **НЕИНВАЗИВНАЯ FISH-ДИАГНОСТИКА РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ЕГО РЕЦИДИВОВС ПОМОЩЬЮ ДНК-ЗОНДА «AURKA»**
Воробцова И.Е., Семёнов А.В., Доброгорская М.В.

431 **ИЗМЕНЧИВОСТЬ ГЕНА TP53 У БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ**
Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И., Максимов В.Н.

432 **ПЕРВИЧНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ И ДЕФИЦИТ ФУНКЦИИ ГЕНА TP53**
Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И., Максимов В.Н.

433 **ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЭКОВИНА В ИНЪЕКЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ**
Выпова Н.Л., Махкамов У.У., Гойипова С.К., Гафуров Д.Р., Еникеева З.М.

434 **СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЭФФЕКТОВ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ МОНОХИМИОТЕРАПИИ ЦИТОСТАТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ НА МОДЕЛИ АСЦИТНОГО РАКА ЯИЧНИКА**
Вышинская Е.А., Коптева О.С., Беспалов В.Г., Майдин М.А., Семёнов А.Л., Стуков А.Н.

435 **ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИИ ГЕНА K-RAS В КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ И РЕЗУЛЬТАТАХ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ**
Гатауллин И.Г., Шакиров Р.К., Гордиев М.Г.

435 **ВКЛАД ВНУТРИОПУХОЛЕВОЙ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ В ХИМИОРЕЗИСТЕНТОСТЬ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ**
Геращенко Т.С., Денисов Е.В., Завьялова М.В., Кайгородова Е.В., Чердынцева Н.В., Перельмутер В.М.

436 **МУТАЦИИ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (EGFR) У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО СОГЛАСНО РЕКОМЕНДАЦИЙ ASCO 2014**
Гервас П.А., Иванова А.А., Васильев Н.В.

437 **РАЗРАБОТКА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ХИМИОТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ**
Григорьева Т.А., Гарабаджиу А.В., Трибулович В.Г.

438 **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ XRCC1, XRCC3, GSTT1 И GSTM1 С РАЗВИТИЕМ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**
Доброгорская М.В

439 **КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ АЛЬФА И БЕТА В ТКАНИ РАКА ПИЩЕВОДА**
Дудко Е.А., Воробьёва И.Г., Шестакова Е.А., Богуш Т.А., Полоцкий Б.Е., Давыдов М.И.

440 **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО КОЛХАМИНА (К-42)**
Еникеева З.М., Ибрагимов А.А., Касымов О., Гильдиева М.С., Алиева Д.А.

440 **ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ЦИТОСТАТИКОВ К-1, К-2, К-30 НА СИНТЕЗ ДНК И РНК ИНТАКТНЫХ И РЕЗИСТЕНТНЫХ КЛЕТОК ДРОЖЖЕЙ SACCHAROMYCES CEREVISIAE В СРАВНЕНИИ С ЭТОПОЗИДОМ**
Еникеева З.М., Ибрагимов А.А., Касымов О.Ш., Карпышева И.В.

441 **СОВМЕСТНОЕ АНТИБИОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ДОКСОРУБИЦИНА И АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ В ОТНОШЕНИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК**
Жаркова М.С., Артамонов А.Ю., Гринчук Т.М., Арцыбашева И.В., Орлов Д.С., Шамова О.В.

442 **ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ДОСТАВКИ ХИМИОПРЕПАРАТОВ В ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ С ПОМОЩЬЮ НАНОЧАСТИЦ НИТРИДА БОРА**
Житняк И.Ю., Глушанкова Н.А., Сухорукова И.В., Ковальский А.М., Матвеев А.Т., Штанский Д.В.

443 **АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ ДНК XRCC1, ERCC2 И HOGG1 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАКА ЛЕГКОГО У ЖИТЕЛЕЙ МОСКОВСКОГО РЕГИОНА**
Заварыкина Т.М., Аткарская М.В., Бурденный А.М., Логинов В.И., Казубская Т.П., Жижина Г.П.

444 **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ 5-ФТОРУРАЦИЛА И СОЕВОГО БЕЛКА БОГАТОГО ИЗОФЛАВОНАМИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ПОЗДНИХ СРОКАХ РАЗВИТИЯ ОПУХОЛИ САРКОМА-180**
Ибрагимов Ф.А., Береснева Ю.В., Ассесорова Ю.Ю., Мусаева Ш.Н.

445 **ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА ДЭКОЦИН НА САРКОМЕ 180 В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВА, УСИЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЕ ОБЛУЧЕНИЯ**
Ибрагимов Ш.Н., Агзамова Н.А., Еникеева З.М.

446 **ОТДАЛЕННОЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ И КЛОНАЛЬНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ**
1 Ибрагимова М.К., 1, 2 Цыганов М.М., 1 Казанцева П.В., 1 Слонимская Е.М., 1, 2 Чердынцева Н.В., 1, 2 Литвяков Н.В.

446 **ДОЛГОСРОЧНЫЙ СПАД СОЛНЕЧНОЙ АКТИВНОСТИ И ПОСТАРЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ ФОРСИРУЮТ РОСТ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ**
Иванов С.В., Лукина В.В.

447 **ИДЕНТИФИКАЦИЯ НОВЫХ ГЕНОВ-ПАРТНЁРОВ ТИРОЗИНКИНАЗЫ ALK ПРИ ТРАНСЛОКАЦИЯХ В РАКЕ ЛЁГКОГО**
Иевлева А.Г., Соколенко А.П., Раскин Г.А., Тюрин В.И., Митюшкина Н.В., Иванцов А.О., Имянитов Е.Н.

448 **ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ЭКСПРЕССИИ МОЛЕКУЛЯРНОГО ШАПЕРОНА HSP27 ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЕ ГОРТАНИ**
Кайгородова Е.В., Завьялова М.В., Перельмутер В.М., Бычков В.А., Чойнзонов Е.Л.

449 **АДЕНИЛИЛЦИКЛАЗА-АССОЦИИРОВАННЫЙ ПРОТЕИН 1 В МЕТАСТАЗИРОВАНИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ**
Какурина Г.В., Кондакова И.В., Черемисина О.Г., Шишкин Д.А., Чойнзонов Е.Л.

450 **МИЕЛОТОКСИЧНОСТЬ ДИОКСАДЭТА ПРИ ВНУТРИБРЮШИННОМ ВВЕДЕНИИ И ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ У КРЫС С ОПУХОЛЬЮ ЯИЧНИКА**
Киреева Г.С., Беспалов В.Г., Беляева О.А., Сенчик К.Ю., Стуков А.Н., Беляев А.М.

451 **ОЦЕНКА ПОЗДНЕГО ЭФФЕКТА ВОЗДЕЙСТВИЯ ФОТЕМУСТИНА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНУЮ КЛЕТОЧНУЮ МОДЕЛЬ ГЛИОБЛАСТОМЫ**
Киселева Л.Н., Карташев А.В., Вартанян Н.Л., Самойлович М.П.

452 **ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ**
Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Новикова И.А., Шуликов П.Б.

453 **ВЗАИМОСВЯЗЬ ЯДРЫШКООБРАЗУЮЩИХ РАЙОНОВ В MIB-1 ПОЗИТИВНЫХ КЛЕТКАХ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО**
1 Кобяков Д.С., 2 Авдалян А.М., 2 Лазарев А.Ф., 2 Бычкова Е.Ю., 3 Лушникова Е.Л., 3 Непомнящих Л.М.

454 **СОДЕРЖАНИЕ 8-ГИДРОКСИ-2-ДЕЗОКСИГУАНОЗИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ СТРАДАЮЩИХ ДИАБЕТОМ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Коваленко И.М., Порошина Т.Е., Факова Р.М., Берштейн Л.М.

455 **К ВОПРОСУ О ВОЗМОЖНОЙ ПОЗИТИВНОЙ РОЛИ ОПУХОЛЕЙ В ЭВОЛЮЦИИ**
Козлов А.П.

455 **АДЕНИЛИЛЦИКЛАЗА-АССОЦИИРОВАННЫЙ ПРОТЕИН 1 В ТКАНЯХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЫ ГОЛОВЫ И ШЕИ И АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО**
1 Колегова Е.С., 2 Какурина Г.В., 2 Кондакова И.В., 2 Черемисина О.Г., 2 Чойнзонов Е.Л., 2 Завьялов А.А.

456 **СВЯЗЬ ГОРМОНОВ ЖИРОВОЙ ТКАНИ С МОЛЕКУЛЯРНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ**
1 Кондакова И.В., 1, 2 Юнусова Н.В., 1 Коломиец Л.А., 1 Чернышова А.Л., 1 Шашова Е.Е.

457 **ИНГИБИРОВАНИЕ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ ХВОЙНОГО ПРОВИТАМИННОГО КОНЦЕНТРАТА**
Кужанов А.А., Беспалов В.Г.

458 **МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ 20S ПРОТЕАСОМО-АССОЦИИРОВАННЫХ БЕЛКОВ В КЛЕТКАХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ЛИНИИ RPMI 8226**
Кузык В.О., Миттенберг А.Г.

459 **НОВЫЕ ПОДХОДЫ К РАЦИОНАЛЬНОМУ ДИЗАЙНУ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ**
Лезина Л.Е., Барлев Н.А.

459 **ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ НОВЫХ ГЕНОВ МИКРОРНК ПРИ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ПОЧКИ**
Логинов В.И., Хоконова В.В., Бурденный А.М., Пронина И.В., Казубская Т.П., Брага Э.А.

460 **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПОСТОЯННОГО ОСВЕЩЕНИЯ НА ОНКОГЕНЕЗ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ**
Лотош Т.А., Юнаш В.Д., Жукова О.В., Матвеева Ю.П., Букалев А.В., Виноградова И.А.

461 **СНИЖЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ АРПИНА В ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СОПРЯЖЕНО С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ**
Ломакина М.Е., Вашер С., Ермилова В.Д., Бешь И., Готро А., Александрова А.Ю.

462 **МУТАЦИОННЫЙ СТАТУС – ОСНОВА ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ СУБТИПОВ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ**
Мазуренко Н.Н., Цыганова И.В., Лушникова А.А., Назарова В.В., Михайлова И.Н., Демидов Л.В.

463 **ИЗУЧЕНИЕ ЭВОЛЮЦИОННОЙ НОВИЗНЫ ГЕНОВ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ОПУХОЛЕВОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ**
Макашов А.А., Козлов А.П.

464 **ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ TNF И HER2 У ПЕРВИЧНЫХ БОЛЬНЫХ РМЖ**
Маливанова Т.Ф., Родионова М.В., Воротников И.К., Мазуренко Н.Н.

464 **TUBB3 КАК МАРКЕР МЕСТНОЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО**
Мамичев И.А., Дудко Е.А., Кирсанов В.Ю., Богуш Т.А., Полоцкий Б.Е., Давыдов М.М.

465 **ЭВОЛЮЦИОННО НОВЫЕ ГЕНЫ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИЕСЯ В ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ РЫБЫ, ОПРЕДЕЛЯЮТ ПРОГРЕССИВНЫЕ ЭВОЛЮЦИОННЫЕ ПРИЗНАКИ**
Матюнин Е.А., Емельянов А.В., Козлов А.П.

466 **ТЕСТ-СИСТЕМА ДЛЯ ДЛЯ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СКРИНИНГА ИНГИБИТОРОВ СИГНАЛЬНОГО КАСКАДА ОНКОГЕНА K-RAS**
Мизгирев И.В.

467 **МУТАЦИИ ГЕНА KRAS В ОПУХОЛЯХ ЛЁГКОГО У РОССИЙСКИХ БОЛЬНЫХ**
Митюшкина Н.В., Холматов М.М., Янус Г.А., Имянитов Е.Н.

467 **АНАЛИЗ МУТАЦИЙ И ЭКСПРЕССИИ ОНКОГЕНОВ В ОСАДКЕ МОЧИ ПРИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**
Михайленко Д.С., Жинжило Т.А., Перепечин Д.В., Григорьева М.В., Залетаев Д.В., Сивков А.В.

468 **СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ (?) В ИТ-САРКОМАХ**
Мойжесс Т.Г.

469 **РОЛЬ ЭКОТОКСИКАНТОВ В ИНДУКЦИИ ИЗМЕНЕНИЙ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Наврузов С.Н., Мусаева Ш.Н., Абдувалиев А.А., Гильдиева М.С.

470 **ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ MDM2-P53**
Орлова Д.Д., Гарабаджиу А.В., Трибулович В.Г.

470 **МЕЛАТОНИН УСИЛИВАЕТ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ЭФФЕКТ ДОКСОРУБИЦИНА НА МОДЕЛИ ПЕРЕВИВАЕМОЙ ОПУХОЛИ ЭРЛИХА У САМОК МЫШЕЙ SHR**
2 Осипов М.А., 1 Попович И.Г., 1 Тындык М.Л., 1 Панченко П.А., 1 Забежинский М.А., 1 Семиглазова Т.Ю., 1 Анисимов В.Н.

471 **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПАЦИЕНТОВ С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ**
Пиневич А.А., Самойлович М.П., Терехина Л.Н., Крутецкая И.Ю., Климович В.Б.

472 **ЭКСПРЕССИЯ АССОЦИИРОВАННЫХ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА И ПРОЛИФЕРАЦИИ ПРИ ОСТЕОСАРКОМЕ**
Полатова Д.Ш., Гильдиева М.С.

473 **ОСОБЕННОСТИ ЭФФЕКТА МАЛОЙ ДОЗЫ РАПАМИЦИНА НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ, РАЗВИТИЕ ОПУХОЛЕЙ И ЧАСТОТУ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ У МЫШЕЙ ЛИНИИ 129/SV**
Попович И.Г., Тындык М.Л., Панченко А.В., Юрова М.Н., Розенфельд С.В., Анисимов В.Н.

473 **ЭКСПРЕССИЯ НЕКОТОРЫХ МИКРОРНК ПРИ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОМ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ**
Пронина И.В., Логинов В.И., Казубская Т.П., Брага Э.А.

474 **NOTCH-ЗАВИСИМОЕ ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ И СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК**
Рыбко В.А., Хромова Н.В., Фармаковская М.В., Копнин Б.П., Копнин П.Б.

475 **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ РАДИАЦИОННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА ПУТЕМ ОЦЕНКИ ТОКСИКОГЕНОМНЫХ РЕАКЦИЙ В ЛЕЙКОЦИТАХ КРЫС**
Семёнов А.Л., Иванов С.Д., Беспалов В.Г., Кованько Е.Г., Александров В.А.

476 **ГИПОТЕЗА ПОЛОСТНОГО ТИПА АНГИОГЕНЕЗА НА ПРИМЕРЕ РАКА ЖЕЛУДКА. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**
1 Сеньчукова М.А., 2 Рябов А.Б., 1 Томчук О.Н., 3 Никитенко Н.В., 1 Стадников А.А.

477 **МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МАКРОФАГОВ С ОНКОГЕННОЙ МУТАЦИЕЙ JAK2 V617F ПРИ АКТИВАЦИИ ПО КЛАССИЧЕСКОМУ И АЛЬТЕРНАТИВНОМУ ПУТИ**
Силютина А.А., Жук С.В., Бутылин П.А., Зарицкий А.Ю.

478 **ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА – 308(G/A) TNF НА БЕЗРЕЦИДИВНУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Скоромыслова Е.В., Маливанова Т.Ф., Кононенко И.Б., Мазуренко Н.Н.

479 **СТРУКТУРА И ТРАНСФОРМИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ОНКОГЕНА LMP1 ВЭБ В ОПУХОЛЯХ ВИРУСНОГО И НЕ ВИРУСНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**
Смирнова К.В., Дидук С.В., Сенюта Н.Б., Гончарова Е.В., Щербак Л.Н., Гурцевич В.Э.

480 **ЛОКАЛИЗАЦИЯ МОЛЕКУЛ ЕРСАМ В ОПУХОЛЕВЫХ СТВОЛОВЫХ И ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТКАХ ГЕПАТОМЫ ЗАЙДЕЛА**
Снопов С.А., Терюкова Н.П., Иванов В.А.

481 **ЧАСТОТА И СПЕКТР МУТАЦИЙ ГЕНА KRAS ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ НА ЮГЕ РОССИИ**
Солдаткина Н.В., Кит О.И., Геворкян Ю.А., Водолажский Д.И., Шуликов П.Б.

482 **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ РЕЖИМОВ ВВЕДЕНИЯ ГЕМЦИТАБИНА С УЧЕТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ МЕХАНИЗМОВ ЕГО ДЕЙСТВИЯ**
Стуков А.Н., Филатова Л.В., Иванцов А.О., Вершинина С.Ф., Чубенко В.А., Семиглазова Т.Ю.,

482 **ВЛИЯНИЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ГЕМЦИТАБИНА У МЫШЕЙ С ОПУХОЛЬЮ ЭРЛИХА**
1 Стуков А.Н., 1 Филатова Л.В., 1, 2 Вершинина С.Ф., 1 Котова З.С., 1 Имянитов Е.Н., 1 Семиглазова Т.Ю.

483 **ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО СВЧ-ИЗЛУЧЕНИЯ НА УРОВЕНЬ В МОНОНУКЛЕАРАХ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ ФАКТОРОВ РЕПАРАЦИИ ДНК И ОНКОСУПРЕССИИ**
Терехов И.В.

484 **ПОЛУЧЕНИЕ КЛОНОВ ОПУХОЛЕВЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ГЕПАТОМЫ ЗАЙДЕЛА И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ ГЕТЕРОГЕННОСТИ**
Терюкова Н.П., Снопов С.А., Воронкина И.В., Иванов В.А.

485 **СОПОСТАВЛЕНИЕ МОРФОЛОГИИ И ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ СТВОЛОВЫХ И ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ГЕПАТОМЫ ЗАЙДЕЛА**
Тюряева И.И., Снопов С.А., Терюкова Н.П., Розанов Ю.М., Иванов В.А.

486 **ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПОДТИПАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ**
1 Факова Р.М., 2 Берштейн Л.М., 1, 2 Семиглазов В.В.

487 **АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПОСМЕРТНЫХ ВСКРЫТИЙ КРЫС-САМОКВ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ОСВЕЩЕНИЯ**
Хилков Т.Н., Букалев А.В., Матвеева Ю.П., Айзиков Д.Л., Виноградова И.А.

488 **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СОСТАВА ПРОТЕАСОМ, ВЫСВОБОЖДАЕМЫХ ТРАНСФОРМИРОВАННЫМИ КЛЕТКАМИ ВО ВНЕКЛЕТОЧНОЕ ПРОСТРАНСТВО, С ПОМОЩЬЮ ПРОТЕОМНЫХ ПОДХОДОВ**
Цимоха А.С., Артамонова Т.О., Ходорковский М.А., Барлев Н.А.

489 **УЛУЧШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО ПРИ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОМ НАЗНАЧЕНИИ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ**
Цыганов М.М., Родионов Е.О., Дерюшева И.В., Миллер С.В., Тузиков С.А., Литвяков Н.В.

490 **АЛЛЕЛЬНЫЙ ИМБАЛАНС В ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ**
1, 2 Цыганов М.М., 1 Ибрагимова М.К., 1 Казанцева П.В., 1, 3 Слонимская Е.М., 1, 2 Чердынцева Н.В., 1, 2 Литвяков Н.В.

491 **ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГЕНАХ RASSF1A И MGMT СВЯЗАННЫЕ С ПАТОГЕНЕЗОМ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
1 Челышева Д.С., 2, 3 Логинов В.И., 2, 3 Пронина И.В., 2, 4 Бурденный А.М., 2, 3 Брага Э.А., 1 Казубская Т.П.

491 **ОПРЕДЕЛЕНИЕ СПЕКТРА БЕЛКОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ОНКОГЕНОМ MDM2**
Шувалов О.Ю., Петухов А.В., Федорова О.А., Дакс А.А., Васильева Е.А., Барлев Н.А.

492 **ДЕЙСТВИЕ ФИТОЭСТРОГЕНОВ НА КЛЕТКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОТ ЭСТРОГЕНОПОДОБНОЙ АКТИВНОСТИ К ЦИТОТОКСИЧЕСКИМ ЭФФЕКТАМ**
Щербаков А.М.

493 **МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ**
Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Спирина Л.В., Виллерт А.Б., Молчанов С.В.

494 **ВЛИЯНИЕ АМИГДАЛИНА ИЗ АБРИКОСОВЫХ КОСТОЧЕК НА ПЕРЕВИВНЫЕ ОПУХОЛИ У МЫШЕЙ**
Ямшанов В.А., Кованько Е.Г., Пустовалов Ю.И.

495 **СПЕКТР НАСЛЕДСТВЕННЫХ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ APC ПРИ СЕМЕЙНОМ АДЕНОМАТОЗНОМ ПОЛИПОЗЕ**
Янус Г.А., Суспицын Е.Н., Корнилов А.В., Имянитов Е.Н.

496 **ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ А-ТОКОФЕРОЛА И АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ И ВНЕКЛЕТОЧНУЮ ДНК У КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ ИОНИЗИРУЮЩЕМУ ОБЛУЧЕНИЮ**
Васильева И.Н., Беспалов В.Г., Александров В.А., Семенов А.Л., Майдин М.А.

497 **НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНАЯ ДНК В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ИЗ ГРУППЫ РИСКА РАКА ЛЕГКОГО: ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ВОЗРАСТА**
Васильева И.Н., Беспалов В.Г., Янчина Е.Д.

498 **ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRCA1/2 У БОЛЬНЫХ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРИЗНАКАМИ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЮЖНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ**
Водолажский Д.И., Шатова Ю.С., Комова Е.А., Двадненко К.В.

499 **К ВОПРОСУ О ЧАСТОТЕ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ МУТАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ АЛТАЙСКОГО КРАЯ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ**
Иванов А.А.

500 **КАСПАЗЫ – НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПРОГРЕССИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**
1 Ковчур П.И., 2 Бахидзе Е.В., 1 Курмышкина О.В., 1 Волкова Т.О.

501 **НЕСБАЛАНСИРОВАННЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ В ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ**
1, 2 Литвяков Н.В., 1 Казанцева П.В., 1, 2 Цыганов М.М., 1 Ибрагимова М.К., 1 Слонимская Е.М., 1, 2 Чердынцева Н.В.

502 **РАЗРАБОТКА ТЕСТА ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ КРУПНЫХ ПЕРЕСТРОЕК BRCA1 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МУЛЬТИПЛЕКСНОЙ КАПЕЛЬНОЙ (DROPLET) ПЦР**
Преображенская Е.В., Соколенко А.П.

502 **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОСНОВНЫХ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ BRCA1 В БЕЛАРУСИ**
Савоневич Е.Л., Ошурик О.С., Гронвальд Я.

503 **НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МУТАЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ОТЕЧНО-ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Снигирева Г.П., Агаджанян А.В., Колесник А.Ю., Телышева Е.Н., Новикова Е.И., Шайхаев Е.Г.

504 **ИНТЕГРАЦИЯ ГЕНОМНЫХ И ТРАНСКРИПТОМНЫХ ДАННЫХ ПРИ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОЙ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЕ: ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**
1 Солодских С.А., 1 Горбачева Т.М., 1 Паневина А.В., 1, 2 Михайлов А.А., 2 Мошуров И.П., 1 Попов В.Н.

505 **ДНК-ДИАГНОСТИКА ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА В РОССИИ**
Суспицын Е.Н., Янус Г.А., Ледащева Т.А., Дорофеева М.Ю., Имянитов Е.Н.

506 **ВЛИЯНИЕ ВАЖНЕЙШЕГО ОНКОСУПРЕССОРА ЧЕЛОВЕКА P53 НА УРОВЕНЬ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ЗА СЧЕТ АКТИВАЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА NR4A3**
Федорова О.А., Дакс А.А., Шувалов О.Ю., Петухов А.В., Васильева Е.А., Барлев Н.А.

РАЗДЕЛ 1. АБДОМИНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ НИЗКОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Демченко В.Н.

Коммунальное учреждение Херсонского областного совета «Херсонский областной онкологический диспансер». Аспирант кафедры ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины»

Актуальность. Злокачественные новообразования прямой кишки по своей распространенности и смертности уже долгие годы относятся к группе лидирующих онкологических заболеваний, особенно в развитых странах.

Всего в мире ежегодно регистрируют около 1 миллиона впервые выявленных больных колоректальным раком, причем не менее половины этих пациентов погибают в первый год наблюдения.

Материалы и методы: У всех пациентов был диагностирован местно-распространенный рак нижне- и среднеампулярного отдела прямой кишки T3-4N0-1M0, всем им была проведена предоперационная лучевая терапия в различных вариантах. Все пациенты получали радиосенсибилизацию препаратом капецитабин 850 мг/м^2/сут.

Разработанная нами методика облучения предусматривала проведение на начальном этапе внутриполостной гамма-терапии на аппарате «Multisource» в сочетании с дистанционной гамма-терапией.

Пациенты были разделены на 3 группы:

I группа – дистанционная терапия открытыми противолежащими полями 16х18 см дробными фракциями РОД-1,8 Гр, СОД-39,6–40 Гр;

II группа–дистанционная терапия открытыми противолежащими полями 16х18 см смдробными фракциями РОД-1,8 Гр, СОД-30,6 Гр; внутриполостная терапия в разовой дозе 4 Гр, СОД-12 Гр;

III группа–дистанционная терапия открытыми противолежащими полями 16х18 см дробными фракциями РОД – 1,8–2,0 Гр, СОД – 39,6-40 Гр; внутриполостная терапия в разовой дозе 4 Гр, СОД–16 Гр.

Результаты. Оценка эффективности лечения осуществлялась через 4–6 недель с помощью эндоскопии и МРТ. После оценки данных исследований установлено, что расстояние от анального канала до дистального края новообразования в первой группе увеличилось на 0,8 см, во второй на 1,5 см и у третьей 1,6 см.

Наибольшее количество сфинктеросохраняющих операций удалось выполнить в группе больных, которым проводилось внутриполостное облучение в СОД 16 Гр, меньше всего органосохранных вмешательств было в группе пролеченных только дистанционным компонентом облучения.

Одним из важных объективных критериев эффективностихимиолучевойтерапииявляется выраженность терапевтического патоморфоза, который может быть определен в резецированных препаратах прямой кишки. В настоящем исследовании установлено, что при гистологическом исследовании послеоперационного препарата при проведении неоадъювантной химиолучевой терапии, частота полного патоморфологического ответа (pathologic complete response, pCR) во второй группе составляет – 6,4%, в третьей – 11,5% (отличия статистически значимы на уровне $p < 0,05$, точный метод Фишера (ТМФ)), а в первой таких случаев не отмечается. Выраженный лучевой патоморфоз (частичная регрессия) во второй группе составляет – 46,8%, в третьей – 50%, в первой – 4%. Отличия между второй и первой группами, а также между третьей и первой группами

статистически значимы (ТМФ, p < 0,05). Таким образом, выраженность лучевого патоморфоза напрямую зависит от дозы облучения, подведенной в ходе его внутриполостного компонента.

При оценке побочных эффектов, при проведении химиолучевого лечения выявлены различные виды ранних лучевых реакций.

Самый высокий процент эпидермитов встречается в первой группе – 85,7%. Процент энтероколитов наиболее низкий во второй группе и более высокий в первой и третьей – 46,4% и 47,6%. Процент лейкопений самый высокий в первой группе – 33,3%.

Выводы:

• Проведение сочетанно-лучевой терапии при местно-распространенном раке прямой кишки увеличивает количество больных, переведенных в резектабельную форму, а также увеличить расстояние от анального канала до дистального края опухоли в среднем на 15 мм и за счет этого повысить процент сфинктеросохраняющих операций.

• У пациентов получающих дистанционную терапию в сочетании с брахитерапией выше процент выраженных и полных лучевых патоморфозов, чем в группе, которые получили только дистанционную терапию.

• Получены числовые характеристики сравнительной эффективности лечения сочетанно-лучевой терапии.

ВНУТРИПРОТОКОВАЯ ТУБУЛО-ПАПИЛЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА, ОСЛОЖНЕННАЯ МАССИВНЫМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ И ЖЕЛТУХОЙ. НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1 Егоров В.И., 2 Esposito I.,
1 Ратникова Н.К., 1 Старостина Н.С.,
1 Петров Р.В., 1 Кошелева О.К.

1 Городская клиническая больница №5 ДЗ г. Москвы, 2 Technische Universität München, Мюнхен, Германия

Введение. Внутрипротоковая тубуло-папиллярная опухоль (ITPN) чрезвычайно редкая опухоль поджелудочной железы и каждое описание наблюдений представляет интерес.

Пациент. Женщина 36 лет была доставлена в отделение реанимации с желтухой и тяжелой анемией (Hb-40 г/л), вследствие перенесенного массивного желудочно-кишечного кровотечения. После стабилизации состояния была обследована. Компьютерная томография и эндоскопия выявили большую опухоль головки поджелудочной железы без признаков слизепродукции, прорастающую двенадцатиперстную кишку с образованием огромного картера в вертикальной ее ветви. Заподозрено распространение опухоли вдоль панкреатического протока без признаков вовлечения других органов, сосудов и диссеминации. Через шесть дней после поступления, декомпрессии билиарного дерева и компенсации коагулопатии была выполнена панкреатодуоденальная резекция с резекцией тела поджелудочной железы. Срочное гистологическое исследование выявило опухоль в срезе железы и операция закончена тотальной дуоденопанкреатэктомией и спленэктомией. Неосложненное послеоперационное течение.

Результаты. Гистологическое исследование выявило массивную внутрипротоковую тубулопапиллярную карциному головки поджелудочной железы с инвазией 12-перстной кишки на фоне ITPN тела и хвоста поджелудочной железы. Обследована через 2 года – рецидива нет.

Заключение. Это тридцать первое описание ITPN и первое наблюдение такой опухоли, осложненной массивным желудочно-кишечным кровотечением и желтухой.

КТ НЕДОСТАТОЧНО ДЛЯ ТОГО, ЧТОБЫ ПРИЗНАТЬ РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ

1 Егоров В.И., 1 Петров Р.В.,
2 Солодинина Е.Н.,
2 Кармазановский Г.Г.,
3 Старостина Н.С., 3 Курушкина Н.С.

1 ГКБ№5 ДЗ Москвы, 2 Институт хирургии им А.В. Вишневского, 3 Московский клинический научный центр, г. Москва

Введение: Основным признаком нерезектабельности рака поджелудочной железы (ПЖ) является циркулярное вовлечение верхней брыжеечной артерии (ВБА) и чревного ствола (ЧС), что свидетельствует об инвазии артериальной стенки. Компьютерная томография (КТ) остается золотым стандартом оценки резектабельности рака ПЖ.

Пациенты и метод: Проведено сравнение радиологических и других диагностических данных с операционными после 52 стандартных и 58 расширенных панкреатодуоденальных резекций (ПДР), 41 тотальной дуоденопанкреатэктомии, 13 дистальных резекций с иссечением ЧС и 28 паллиативных операций при протоковой аденокарциноме ПЖ. Выживаемость 12 больных с разноречивыми КТ и эндоУЗ данными в отношении артериальной инвазии после R0/R1-резекций (ложнопозитивные КТ-данные, группа А) сравнивалась с выживаемостью 8 пациентов после восьми R2-резекций (ложнонегативные КТ-данные, группа В) и 12 больных после обходных анастомозов по поводу местнораспространенного рака ПЖ (истинно положительные КТ-данные, группа С).

Результаты: Во всех случаях группы А инвазия артериальной стенки, предсказанная на КТ, не была обнаружена. Однолетняя выживаемость в этой группе составила 88.9%, двухлетняя – 26.7% с медианой наблюдения 22 мес. Однолетняя выживаемость не была достигнута в группах В и С при значимых отличиях выживаемости (Pa – b = 0.0029, Pb–c = 0.003).

Заключение: Циркулярное вовлечение артерий при КТ не обязательно означает инвазию стенки артерии при раке ПЖ. В ряде таких случаев возможно выполнение радикальной операции, обеспечивающей существенное продление жизни. При подозрении на нерезектабельность рака ПЖ при КТ, показано эндоУЗИ.

ПАНКРЕАССОХРАНЯЮЩИЕ РЕЗЕКЦИИ 12-ПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ ЕЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

1 Егоров В.И., 1 Петров Р.В.,
1 Старостина Н.С., Уткин Д.В.

1 Городская клиническая больница №5 г. Москвы, Россия

Введение. Панкреассохраняющие резекции 12-перстной кишки (ПСР ДПК) – редкое вмешательство, которое по строгим показаниям может быть выполнено при некоторых злокачественных опухолях 12-пертсной кишки.

Цель. Оценить непосредственные и отдаленные результаты ПСР ДПК при дуоденальных опухолях.

Методы. Ретроспективный анализ 13 последовательных наблюдений ПП (2006–2014) гг. для сравнения предоперационных и гистопатологических данных, а также непосредственных и отдаленных результатов операций. Все больные были обследованы с использованием трансабдоминального УЗИ, контрастной многофазной КТ или МРТ. 60% больным выполнено эндоУЗИ. Оценивались вид операции, осложнения, их тяжесть, послеоперационный койко-день, локализация рецидива и выживаемость.

Результаты. 11 больным точный диагноз был поставлен до операции: 10 наблюдений гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) и одно наблюдение гигантской саркомы 12-перстной кишки. В двух случаях предполагаемая ГИСО нижнегоризонтальной ветви оказалась большой параганглиомой и метастазом рака эндометрия, прорастающим в аорту и нижнюю полую вену. Наиболее точными диагностическими методами были КТ и эндоУЗИ. Поводом для обращения были болевой синдром (4), рвота (2) и кишечные кровотечения (10). Всем больным больным была выполнена инфрапапиллярная дуоденэктомия, в одном случае с резекцией аорты и нижней полой вены. Осложнения отмечены после 4-х операций. Окончательный диагноз во всех случаях был установлен после операции при иммуногистохимическом исследовании. Риск метастазирования при ГИСО в шести случаях определен как средний и в трех как высокий (при размерах опухоли больше 5 см). Двоим больным спустя 4 и 30 месяцев назначена терапия иматинибом в связи с прогрессированием заболевания. Обоим выполнены резекции печени (правосторонняя гемигепатэктомия и резекция 4 сегмента) в вязи с неполным ответом на химиотерапию. Признаков рецидива при опухолях со средним риском метастазирования не выявлено. Ни в одном случае не выявлен локальный рецидив. Пациент с гигантской саркомой ДПК умер от панкреонекроза через 3 месяца после операции. Остальные пациенты живы на протяжении 1–8 лет после операции.

Заключение. ПСР ДПК являются эффективным органосохраняющим методом лечения некоторых злокачественных опухолей 12-перстной кишки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТОТАЛЬНОЙ ДУОДЕНОПАНКРЕАТЭКТОМИИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Егоров В.И., Петров Р.В., Старостина Н.С.

Городская клиническая больница №5 ДЗ г.Москвы, Россия

Введение. В России результаты тотальной дуоденопанкреатэктомии (ТДПЭ) по поводу злокачественных новообразований поджелудочной железы (ПЖ) никогда не сравнивались с результатами дистальных резекций (ДР), стандартных (СПДР) и расширенных панкреатодуоденальных резекций (РПДР).

Метод. Проспективный анализ и сравнение непосредственных и отдаленных результатов 230 радикальных операций по поводу злокачественных опухолей ПЖ (2008–2014)

Результаты. Шестнадцать дистальных резекций ПЖ, 96 стандартных ПДР, 68 расширенных ПДР и 50 тотальных дуоденопанкреатэктомий было сделано по поводу протоковой аденокарциномы (ПА) ПЖ (65,4%), IPMN (9%), нейроэндокринного рака, тубуло-папиллярной карциномы, серозной и муцинозной цистаденокарциномы, а также метастазов рака почки в поджелудочную железу (25,6%). Все ТДПЭ по поводу IPMN и ПАПЖ были выполнены при сочетанном поражении головки и тела и/или хвоста ПЖ, или при ее диффузном поражении. Резекция воротной или верхней брыжеечной вен были выполнены в 32% случаев, среднее количество удаленных лимфоузлов было 16, 28 и 34, R0-резекция была достигнута в 60% случаев. Средняя кровопотеря составила 1225 ± 818 мl, 1445 ± 1043 мл и 1150 ± 952 мл, среднее время операции – 344 ± 115 минут, 406 ± 73 и 441 ± 152 минут соответственно. Послеоперационный койко-день составил 21.8 ± 10.9, 21.9 ± 6.9 и 30.7 ± 12.6. Общее число осложнений и летальность были 60% и 5,6% (СПДР), 54% и 4% (РПДР), 37,5% и 4% (ТДПЭ), 33% и 0 (ДР). Медиана выживаемости для ПАПЖ оказалась, примерно, одинаковой для всех операций (18 мес.). Не отмечено случаев смерти от гипогликемии или декомпенсации сахарного диабета.

Заключение. При наличии показаний ТДПЭ должна выполняться для радикального лечения злокачественных заболеваний ПЖ. Непосредственные (уровень осложнений и летальность) и отдаленные результаты (выживаемость) ее применения не отличаются от результатов стандартных и расширенных ПДР.

ВНУТРИПРОТОКОВАЯ ПАПИЛЛЯРНО-МУЦИНОЗНАЯ ОПУХОЛЬ НА ФОНЕ КОНКРЕМЕНТОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1 Егоров В.И., 1 Старостина Н.С., 2 Силина Т.Л., 1 Кошелева О.К., 1 Ратникова Н.К., 1 Петров Р.В.

1 ГКБ 5, ДЗ г. Москвы
2 Лечебно-реабилитационный центр Минздрава, Москва

Введение. Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль (IPMN) на фоне кальцификатов поджелудочной железы это редкое сочетание, распознавание которого важно в связи с различным лечением, поскольку лечение и прогноз IPMN и хронического панкреатита различны, а риск выбора неправильной тактики высокий.

Пациент. Женщина пятидесяти лет, страдающая рецидивирующими болями в эпигастрии и сахарным диабетом, поступила в нашу больницу после эндоскопического исследования, МДКТ и эндоУЗИ. В анамнезе не было приступов острого панкреатита, и пациентка в течение нескольких лет лечилась у гастроэнтеролога по поводу хронического панкреатита. При МДКТ в паренхиме всей железы определялись кальцинаты, выделения слизи через большой дуоденальный сосочек не отмечалось.

Результаты. После завершения инструментального обследования диагноз оставался неясным, но стойкий болевой синдром и расширение главного панкреатического протока говорили в пользу операции, объем которой был определен во время вмешательства после срочного гистологического исследования. При ревизии и пункции протока была выявлена и гистологически верифицирована слизь, а также был обнаружен узел в стенке протока поджелудочной железы, при срочном исследовании которого выявлена IPMN. Выполнена панкреатодуоденальная резекция с резекцией тела поджелудочной железы. Неосложненный послеоперационный период. Плановое гистологическое исследование подтвердило данные срочного. Обследована через 1,5 года – рецидива нет.

Заключение. Это двадцать четвертое наблюдение внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли на фоне кальцификатов поджелудочной железы. Такое сочетание необходимо иметь в виду, поскольку, будучи нераспознанным, оно может вести к ошибочному диагнозу и неправильному лечению, которое повлияет на прогноз.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПЛАСТИКЕ ТАЗОВОГО ДНА ПОСЛЕ ЭКСТРАЛЕВАТОРНОЙ БРЮШНО-ПРОМЕЖНОСТНОЙ ЭКСТИРПАЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

Доманский А.А., Гуляев А.В., Карачун А.М., Лебедев К.К., Доманский Н.А.

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

Актуальность

В последние годы доказана эффективность экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки (ЭлБПЭ). Основным недостатком ЭлБПЭ является формирование обширного дефекта промежности. Цель исследования – оценить непосредственные результаты различных методик закрытия дефекта тазового дна после ЭлБПЭ.

Материалы и методы

ЭлБПЭ выполнена 67 больным. Предоперационная лучевая терапия проведена 46 (68,7%) пациентам. Все больные были разделены на три группы. В I группу включено 23 (34,3%) пациента, которым была выполнена простая пластика. Группу II составили 17 (25,4%) больных, перенесших ЭлБПЭ с одномоментной аллопластика. Глютеопластика выполнена в 27 (40,3%) случаях (группа III). В раннем послеоперационном периоде оценивалась частота клинически значимых ИО со стороны промежностной раны.

Результаты

Наибольшее количество осложнений, вне зависимости от вида лечения наблюдается в группе больных после простой пластики. В группе после аллопластики у больных, перенесших только хирургическое лечение, инфекционные осложнения отсутствовали. У больных III группы количество осложнений данного вида после комбинированного лечения вдвое больше, чем после хирургического лечения (26,3% и 12,5% соответственно). У больных, получивших ЛТ/ХЛТ с последующей ЭлБПЭ и одномоментной глютеопластикой, частота инфекционных осложнений составляет 26,3% ($p < 0,05$), что приблизительно в два раза ниже, чем после простой пластики (56,3%) и аллопластики (45,5%).

Выводы

- Наиболее высокий уровень ИО (52,8%) отмечен при использовании простой пластики тазового дна.
- У больных, не получавших предоперационную ЛТ/ХЛТ, после пластики промежности, ИО не было.
- После предоперационной ЛТ/ХЛТ наиболее низкий уровень ИО (22,2%, $p < 0,05$) наблюдался при выполнении глютеопластики.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ВНУТРИБРЮШНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (ГИВХ) У БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ И ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Каприн А.Д., Хомяков В.М., Соболев Д.Д., Болотина Л.В., Рябов А.Б.

г. Москва. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России

Актуальность

Лечение рака желудка (РЖ) остается одной из наиболее актуальных проблем онкологии. Выполнение циторедуктивной операции с ГИВХ, является единственным потенциально эффективным методом лечения больных с высоким риском канцероматоза.

Материалы и методы

С 2010–2014гг. выполнено 30 хирургическое вмешательство с применением методики ГИВХ. Среди больных 17 мужчин, 13 женщин. Средний возраст составил 50 лет. Местно-распространенный РЖ (T4a–T4b) наблюдался в 22 случаях, из них у 4 больных при срочном иммуноцитохимическом исследовании смывов с брюшины обнаружены свободные раковые (Cyt+) клетки в брюшной полости. Группу больных с диссеминированным РЖ составили 8 больных. Ограни-

ченный канцероматоз (P1) был в 4 наблюдениях, канцероматоз (P2–P3) – 4. Адьювантная системная химиотерапия в основной группе не проводилась. В контрольной группе №1 (n = 51) проводилось только хирургическое лечение, без дополнительной противоопухолевой терапии. В контрольной группе №2 (n = 66), проводилось комбинированное лечение (операция + химиотерапия).

Результаты

Медиана наблюдения составляет 25 месяцев. Общая 1-летняя выживаемость всех трех групп, составила 55%, 39% и 52% соответственно. Медиана продолжительности жизни в основной группе 21,4 месяца в сравнении 8 и 12 месяцами соответственно. Наибольшую эффективность ГИВХ показала у больных местно-распространенным раком желудка. В основной группе медиана общей продолжительности жизни составила 29 месяцев. Выживаемость 1-, 2-, 3-летняя оказалась равна 68%, 61%, и 42%. В первой контрольной группе 1-летняя выживаемость 45%. Ни один из больных не пережил 2 лет. Во второй контрольной группе одногодичная выживаемость составила 60%, 2-летней выживаемости нет. Результаты лечения диссеминированного рака желудка оказались скромнее. В основной группе медиана продолжительности жизни составила 10 месяцев, по сравнению с 6 и 7 месяцами двух контрольных групп. Статистически значимых различий нет.

Выводы

1. Наличие ограниченной диссеминации, свободных раковых клеток в брюшной полости, а также массивное поражение серозной оболочки желудка могут рассматриваться как показания к проведению ГИВХ при раке желудка. **2.** При раке желудка с канцероматозом P2–P3 эффективность ГИВХ сомнительна даже при условии полной циторедукции.

ДИАСТАТИЧЕСКАЯ ПЕРФОРАЦИЯ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ ПРИ СТЕНОЗИРУЮЩЕМ РАКЕ

Абдулаев М.А. ,Топузов Э.Г., Шекилиев В.А., Афак М.Т., Саадия М.А., Абдуллаев З.Т.

СЗГМУ им. И.И. Мечникова, СПб ГУЗ Городская Александровская больница. г. Санкт-Петербург

Актуальность

Перфорация кишки – тяжелое осложнение рака ободочной кишки. Различают перфорацию вследствие некроза кишки вблизи опухоли и диастатическую перфорацию. Перфорация диаст. ободочной кишки встречается гораздо реже-примерно в 26–35% перфораций или в 3,4–8,9% обтурационной толстокишечной непроходимости, вызванной злокачественной опухолью

Материалы и методы

Анализированы наблюдения 60 больных с разрывом ободочной кишки, развившимся на фоне стенозирующего рака, из 1217 (4,9%) больных, за последние 15 лет. Перфорация вблизи опухоли отмечена у 6 больных (10%), диастатическая – у 54 (90%). Средний возраст больных составил 56 ± 2 года.Из 60 больных отдаленные метастазы рака у 32 (53%). У 30 (50%) больных перфорация возникла при локализации опухоли – в левой половине ободочной кишки.У 60 больных перитонит развился на фоне выраженной клинической картины острой кишечной непроходимости. Для выработки хирургической тактики нам представляется целесообразным клинические проявления диастатической перфорации рассмотреть в двух вариантах: 1) перфорация приводящего отдела кишки вблизи опухоли; 2) перфорация приводящего отдела кишки вдали от опухоли.

Результаты

Радикальная операция выполнена 28 (46,7%) больным, из них умерли 9 (32,1%). После радикальной субтотальной колэктомии 18 больным умерли 2 (11,1%). Паллиативные операции выполнены 32 (53,3%) больным, из них умерли 28 (87,5%). Всего оперировано 60 больных, умерли 37 (61,7%).

В тех случаях, когда не отмечалась генерализация опухолевого процесса и перфорация происходила вблизи опухоли, мы производили одномоментную резекцию кишки вместе с опухолью и перфоративным отверстием и формировали искусственный анус или илеостому, воздерживаясь от создания анастомоза. При таком варианте из 7 больных, выжили 5. Это оперативное вмешательство может быть выполнено при любой локализации рака ободочной кишки.

При отдаленных метастазах рака показано создание двуствольной колостомы, широкой цекостомы или концевой илеостомы – в зависимости от локализации опухоли.

В последние годы, при отсутствии распространенности опухолевого процесса, мы стали чаще ставить показания к расширенным

радикальным операциям. Мы производим субтотальную колэктомию с формированием илеосигмо- или илеоректоанастомоза, а при запущенном перитоните создаем илеостому. Среди больных, поступивших в многопрофильную городскую больницу по поводу осложнений рака ободочной кишки, больные с диастатической перфорацией кишки составили 4,9%.

При диастатической перфорации кишки, при отсутствии распространенности опухолевого процесса, оптимальным вмешательством является субтотальная колэктомия и создание илеосигмо- или илеоректоанастомоза, а при перитоните – илеостомы.

Радикальная операция – субтотальная колэктомия при раке ободочной кишки, осложненном перфорацией (летальность 11,1%), предпочтительнее, чем многомоментные, симптоматические или паллиативные операции (летальность 87,5%).

Выводы

При перфорации кишки высока частота послеоперационных гнойно-септических осложнений (28%), что требует разработки профилактических мероприятий

Субтотальная колэктомия при раке ободочной кишки, осложненном перфорацией (летальность 11,1%), предпочтительнее,чем паллиативные и симптоматические операции-летальность (87,5%)

РОЛЬ ЛАПАРОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ ОСЛОЖНЕННЫМ НАРУШЕНИЕМ КИШЕЧНОЙ ПРОХОДИМОСТИ

Абдулаев М.А., Абдухалимов К.С., Афак М.Т., Саадиа М.А., Абдуллаев М.А., Айеб Э.

Кафедра госпитальной хирургии им. В.А. Оппеля Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (зав. каф. д.м.н. проф. Топузов Э.Э.) СПБ ГБУЗ «Городская Александровская больница». г. Санкт-Петербург (гл врач Линец Ю.П.)

Актуальность

До сих пор недостаточно четко определены возможности эндовидеохирургических и эндоскопических технологий при лечении осложненного рака левой половины толстой кишки. не выработаны общепринятых показаний и противопоказаний для использования лапароскопии при ОКН.

Материалы и методы

Произведен анализ 22 историй болезни больных в возрасте от 44 до 82 лет, оперированных с использованием лапароскопии в Александровской больнице и в клинике кафедры госпитальной хирургии по поводу острой кишечной непроходимости вызванной раковой обструкцией толстой кишки в период от 2010 по 2015 гСредний возраст больных 60,1 лет, из них женщин- 13, мужчин -9.

Результаты

19 (86,3%) больным выполнена на первом этапе лапароскопическая колостомия с последующей радикальной операцией с устранением колостомы на 10–14 сутки; 1 (4,5%) больному после диагностической лапароскопии и установления рака илеоцекального угла, выполнена конверсия – правосторонняя гемиколэктомия. 1 (4,5%) больной после первичного этапа операции-диагностической лапароскопии с установлением опухоли сигмовидной кишки и лапароскопичнески ассистированной колостомии, выписан в связи с отказом больного от 2-го этапа операции; в 1 (4,5%) случае после диагностической лапароскопии и установления локализации опухоли (селезеночный угол) выполнена конверсия в связи с необходимостью НГИИ тонкой кишки; Средний койко – день составил 24 дня.

Осложнений было 1 (4,5%): на 2 сутки, после диагностической лапароскопии с установлением рака сигмовидной кишки и колостомией, выполнена лапаротомия в связи с нарушением функционирования колостомы. Интраоперационно выявлен заворот долихосигмы.

Умерла 1 (4,5%) пациентка 75 лет с раком сигмовидной кишки с прорастанием в левый мочеточник и с тяжелой сопутствующей соматической патологией на 17 сутки после второго этапа операции.

Выводы

Эффективность лапароскопии зависит от стадии кишечной непроходимости и опухолевого процесса и тяжести сопут. заболеваний и позволяет выполнить этапы оперативного лечения кишечной непроходимости при раке ободочной кишки (при 2 и 3 этапных подходах) в более ранние сроки и завершить лечение пациентов в течение одной госпитализации.

РАДИКАЛЬНЫЕ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАКЕ СИГМОВИДНОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЁННОМ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ

Абдулаев М.А., Авдеев А.М., Абдухалимов К.С., Афак М.Т., Шекилиев В.А., Артюхов С.В.

СПБ ГБУЗ «Александровская больница» Санкт-Петербург. Кафедра госпитальной хирургии имени В.А. Оппеля (зав. кафедрой д.м.н., профессор Топузов Э.Э.) Северо-Западный государарственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Актуальность

Заболеваемость раком ободочной кишки за последние десятилетия заметно увеличилась В неспециализированные хирургические отделения по порводу острых осложнений рака ободочной кишки поступает до 60% больных. По данным разных авторов летальность при острых осложнениях достигает 18–60 %.

Материалы и методы

В основу исследования положен анализ лечения больных раком сигмовидной кишки, госпитализированных в ГБУЗ «Александровская больница» Санкт-Петербурга за 2003–2012 годы (10 лет). Объектом исследования стали 322 больных, у которых при операции не были выявлены отдаленные метастазы и им выполнены радикальные операции.Различные сопутствующие заболевания, в том числе и их сочетания, имелись у подавляющего большинства пациентов. Только у 7 больных (2,2%) сопутствующей соматической патологии не выявлено. Срочная фиброколоноскопия была выполнена 39 больным. Во всех случаях диагноз был установлен. У 5 больных удалось реканализировать стенозирующую опухоль и устранить кишечную непроходимость. Отсроченная фиброколоноскопия (69 больных) выполнялась пациентам на 5–8 сутки после формирования двуствольных колостомы для уточнения диагноза или забора материала для гистологического исследования.

Результаты

В последние годы все большее применение при диагностике и лечении кишечной непроходимости опухолевого генеза находят эндоскопические методы диагностики и лечения. Новые технологии, позволяющие реканализировать опухоль посредством воздействия аргоноплазменной, лазерной энергии способствуют устранению кишечной непроходимости, а установка самораспрaвляющихся стентов позволяют оперировать больных в плановом порядке, после устранения явлений интоксикации.Первичное удаление опухоли и устранение кишечной непроходимости было выполнено у 149 (46,3%) больных, устранение непроходимости посредством формирования стом или реканализации опухоли – у 173 (53,7%) пациентов. Летальность среди больных, которым была сформирована стома, составила 9,8%, а в группе больных с первичной резекцией кишки с опухолью – 16,1%. У 272 больных (89,3%) стадия рака определена как IV, у 33 (10,7%) как III. Информации о 17 пациентах нет (отказ от вскрытия – 13, отказ во втором этапе – 4). Аденокарцинома в разной степени дифференциации была выявлена более чем у 88% больных. Другие гистологические формы рака были выявлены у 11,9%, из которых наиболее прогностически неблагоприятная форма – неклассифицируемый рак, определен у 1,7%

Послеоперационные осложнения после первой операции наблюдались у 71 (22,1%) пациентов. Наиболее часто наблюдались гнойно-септические осложнения, тромбоэмболические осложнения. Наиболее частыми причинами летальных исходов явились прогрессирование перитонита и интоксикации, а так же абдоминальный сепсис. Пневмония и дыхательная недостаточность составили в структуре причин смерти 8,8%, ТЭЛА – 7,2%.

Несмотря на возросшую лабораторно-инструментальную доступность обследования больных, в большинстве случаев рак сигмовидной кишки диагностируется в поздних стадиях, при развившихся осложнениях, ведущее место среди которых занимает острая обтурационная кишечная непроходимость.

Преклонный возраст большинства больных, наличие у них тяжелых сопутствующих заболеваний, поздняя госпитализация пациентов с момента развития кишечной непроходимости, тактические ошибки являются основными причинами неудовлетворительных результатов лечения этой группы пациентов.

Выводы

Летальность среди больных, которым выполняли реканализацию опухоли либо первичное стомирование достоверно ниже, чем в группе первично радикальных операций.

ОСОБЕННОСТИ МУТАЦИЙ K-RAS В ОПУХОЛЯХ У БОЛЬНЫХКОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

1 Андреяшкина И.И., Плохов В.Н.,
2 Евдокимов Г.М., 1 Катков А.А.

**1 ГУЗ «Областной онкологический диспансер №2»,
2 ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им.В.И.Разумовского МЗ России, г.Саратов**

Актуальность

Задача исследования. Поскольку таргетная терапия представляет собой терапию моноклональными антителами к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR), а проводят ее при отсутствии активирующих мутаций в малом G-белке (ГТФазе) KRAS, участвующем в передаче митогенного сигнала от тирозинкиназного рецептора, то целью исследования было определение мутации в 12 и 13 кодонах гена KRAS, кодирующих сайт связывания ГТФ, в опухолях различной локализации у больных колоректальным раком.

Материал и методы. Проведен анализ мутаций гена KRAS ПЦР в 164 препаратах ДНК, полученных при микродиссекции архивных срезов операционных биопсий колоректального рака (137 первичных опухоли и 27 метастазов) от 86 мужчин и 78 женщин. Средний возраст пациентов – 56 лет мужчины и 51 год женщины. Частота встречаемости колоректальных опухолей различной локализации у мужчин и женщин существенно не различалась. Чаще рак локализовался в прямой кишке (45%); в сигмовидной – у 35%; в ободочной – у 20%. Наименьше встречающаяся частота в слепой кишки – 5,8% чаще встречалась у женщин (3,6%), чем у мужчин (2,2%).

Результаты

Мутации экзона 2 гена KRAS выявлены в 35,4% (58/164) случаев колоректального рака, причем 82,8% (48/58) мутаций локализовалось в 12 кодоне и 17,2% (10/58) – в 13 кодоне. Обращает внимание относительно высокая частота мутаций в 13 кодоне KRAS. 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 (23/58, 39,7%), чем у мужчин (12/58, 20,7%).

Выводы

64,6% 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.

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РАННЕГО РАКА ЖЕЛУДКА

Армашева М.В., Клименко В.Н.,
Ткаченко О.Б., Щербаков А.М.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Актуальность

Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое и эндоскопическая резекция слизистой показали свою эффективность в лечении раннего рака желудка, вместе с тем, остается ряд нерешенных вопросов по данной тематике, в связи с чем, было проведено настоящее исследование.

Материалы и методы

Материалы и методы: В исследование включено 35 больных в возрасте от 40 до 78 лет, среди них 22 мужчины и 11 женщин, которым в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова выполнялась эндоскопическая диссекция в подслизистом слое (33) и эндоскопическая резекция слизистой (2) по поводу раннего рака желудка. Всем пациентам в предоперационном периоде выполнялась ЭГДС с осмотром в узкоспектральном режиме, биопсия с последующей морфологической верификацией, эндоскопическая ультрасонография, компьютерная томография органов брюшной полости, грудной клетки. Показания: внутрислизистые дифференцированные опухоли, независимо от размеров; внутрислизистые дифференцированные опухоли поражения с изъязвлениями, размерами до 3,0 см; дифференцированные опухоли с инвазией в подслизистый слой(допустимое прорастание в подслизистый слой менее чем на 0,5 мм, что соответствует T1b1 или sm1) размерами до 3,0 см; недифференцированные внутрислизистые опухоли без изъязвления размерами до 2,0 см. Длительность операции эндоскопическая диссекция в подслизистом слое составила ± 180 минут, эндоскопической резекции слизистой ± 20 минут.

Результаты

В результате выполненных операций у всех пациентов опухоль была удалена единым

блоком. После гистологической оценки биоптатов радикальным удаление было признано у всех пациентов. По морфологическому заключению у 2 больных установлен диагноз перстневидноклеточного рака, у остальных 31 – аденокарциномы. Интраоперационные осложнения в виде перфорации стенки желудка отмечались у 5 пациентов (14%), кровотечения в раннем послеоперационном периоде у 2 (5%) больных. За период наблюдения (6–28 месяцев) местный рецидив или прогрессирование основного заболевания у пациентов не отмечено.

Выводы

Эндоскопическая резекция слизистой и эндоскопическая диссекция в подслизистом слое, являются эффективными и высокотехнологичными методами лечения раннего рака желудка с высоким качеством жизни в послеоперационном периоде.

ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОВИДЕОХИРУРГИИ ПРИ ОБТУРАЦИОННОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Артюхов С.В.. Кубачев К.Г.

Санкт-Петербург, ГБОУ ВПО СЗГМУ им И.И. Мечникова, кафедра хирургии им Н.Д. Монастырского, ГБУЗ «Александровская больница»

Актуальность

В структуре причин развития обтурационной толстокишечной непроходимости удельный вес рака левых отделов проядка 60%. Впервые диагностированный рак толстой кишки III-IV стадии составляет 81–90%. Неоднозначными остаются подходы к хирургическому лечению обтурационной кишечной непроходимости.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный и проспективный анализ медицинских карт 2200 больных раком левой половины толстой кишки, осложненной острой кишечной непроходимостью. Мужчин было 44,2%, женщин – 55,8%. До 12 часов с момента развития непроходимости госпитализировано 1,1%, 1,9% – от 12 до 24 часов, 97% больных доставлены в стационар после 24 часов с момента развития острой кишечной непроходимости. С целью уточнения диагноза при поступлении больных в приемное отделение выполнялись различные инструментальные методы исследования, объём которых согласовывался с перечнем МКБ – 10 и МЭС, используемыми в повседневной работе. Полученные данные подвергнуты статистическому анализу.

Результаты

У 1154 пациентов диагностирована острая обтурационная кишечная непроходимость, у 1046 больных имелись другие осложнения рака, такие как, диастатические разрывы, некроз, перфорация приводящих отделов, перитонит, тяжелый сепсис. Чаще всего опухоль располагалась в сигмовидной кишке (39,5%). Рак T3 стадии выявлен у 9,2%, T4a, b стадии – у 90,8%. Синхронный рак ободочной кишки обнаружен у 47 больных. Из дальнейшего анализа исключены 810 больных с отдаленными метастазами, 223 с местнораспространенными неудалимыми опухолями и 148 с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Объектом исследования стали 1019 больных, у которых не были выявлены отдаленные метастазы. После предоперационной подготовки пациенты были оперированы в течение 3–6 часов после госпитализации. При тяжести состояния менее 15 баллов по шкале APACH-II оперативное вмешательство начинали с диагностической лапароскопии доступом по Хассену. Диагностическая лапароскопия была выполнена 295 больным, у 128 (43,4%) удалось визуализировать опухоль и выбрать петлю ободочной кишки для формирования двуствольной колостомы. После этого посредством минилапаротомии, при помощи лапароскопической ассистенции, петлю ободочной кишки выводили в виде двуствольной колостомы. Далее пациенты в течение нескольких дней находились в отделении реанимации, где им выполнялась катетеризация эпидурального пространства, интенсивная терапия, направленная на восстановление функции желудочно-кишечного тракта. Повторные оперативные вмешательства без выписки из стационара в сроки от 6 до 18 суток выполнены 500 больным, в том числе 353 больным после двуствольной колостомии, 128 – после лапароскопически ассистированной двуствольной колостомии и 19 – после цекостомии (при наличии участков некроза в куполе кишки) и трансверзостомии. Общая летальность в группе составила 13 пациентов (2,6%). Сроки восстановления функции желудочно-кишечного тракта после лапароскопически ассистированной и традиционной двуствольной колостомии отличались. В первом случае колостома начинает функционировать сразу после операции, а после традиционных операций перистальтика ободочной кишки восстанавливается на 2–5 сутки. После видео-

ассистированных операций повторные вмешательства выполняли в среднем на 7–8 сутки, а после традиционных на 10–13.

Выводы

Причинами поздних операций после традиционных колостом явились осложнения. Выполнение повторных операций после лапароскопических колостом не вызывало сложностей. Лапаротомия приводила к спаечному процессу. Формирование лапароскопической колостомы эффективно устраняет кишечную непроходимость.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОДНОЭТАПНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Борота А.В, Совпель О.В.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк, Украина

Актуальность

В настоящее время лапароскопические вмешательства при опухоли прямой кишки завоевывают все большую популярность. Ключевым вопросом технологии выполнения подобных операций является необходимость формирования протективной стомы при локализации опухоли на уровне 8 см и ниже от перианальной кожи.

Материалы и методы

В клинике общей хирургии Дон НМУ им. М. Горького на базе проктологического отделения ДОКТМО за период с 2012 по 2014 гг. лапароскопическим доступом были оперированы 67 пациентов раком прямой кишки. У 43 (64, 2%) из них, при локализации опухоли выше 8 см от уровня перианальной кожи, выполнена передняя резекция с формированием аппаратного колоректального анастомоза, при локализации опухоли с 6–8 см у 6 (9,0%) больных выполнена брюшнонаданальная резекция с низведением ободочной кишки на промежность через эвагинированную и демускулизированную короткую культю прямой кишки. При локализации опухоли на 4–6 см, после проведения ТМИ выполнено низведение ободочной кишки на промежность через сформированный транссфинктерный подслизистый канал (операция типа Дюамеля) – 6 (9,0) больных, при более дистальной локализации опухоли у 12 (17,9%) пациентов выполнена брюшноанальная резекция ПК с низведением ободочной на промежность. Проанализированы результаты лечения – количество послеоперационных осложнений и качество жизни больных по шкале Векснер в зависимости от методики выполнения операции.

Результаты

Частота послеоперационных осложнений у пациентов после передней резекции и операций с низведением была сопоставимой (4,6% и 7,1% соответственно). Ни в одном случае опухолевой инвазии в краях резекции отмечено не было. Результаты шкалы Векснер после передней резекции, операции Дюамеля и наданальной резекции так же были однородным и составило 4,3 ± 1,6 после брюшноанальной резекции – ниже – 6,8 ± 2,2. Летальных исходов не было.

Выводы

Низведение ободочной кишки на промежность может являться эффективной альтернативой степлерной технологии восстановления. Не увеличивая % п/о осложнений и летальности, позволяет добиться удовлетворительного качества жизни, избавляет от необходимости формирования протективной стомы, практически исключает «позитивный край резекции».

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Башеев В.Х., Золотухин С.Э., Совпель И.В., Бережной В.В., Понсе Прадо А.О., Мутык М.Г.

Донецкий республиканский противоопухолевый центр им. проф. Г.В. Бондаря

Актуальность

Улучшение отдаленных результатов лечения резектабельного рака прямой кишки дистальных локализаций за счет оптимизации схемы предоперационной химиолучевой терапии

Материалы и методы

В исследование эффективности разработанного предоперационного неоадъювантного способа лечения рака прямой кишки с применением эндолимфатической химиотерапии на фоне интенсивного лучевого лечения включены 64 первичных пациента с резектабельным раком прямой кишки (группа ИКЛТ + э/л ХТ).

Контрольная группа разделена на 2 подгруппы сравнения. В первую подгруппу вошли 63 больных резектабельным раком прямой, получившие стандартный неоадъювантный предоперационный курс крупнофракционного облучения по интенсивной программе на фоне внутривенной химиотерапии (группа ИКЛТ + в/в ХТ). Во вторую контрольную подгруппу сравнения вошли 91 пациента, получившие в предоперационном периоде только крупнофракционный курс лучевой терапии (группа ИКЛТ). После проведенного неоадьювантного лечения все пациенты оперированы в радикальном объеме в течении 72 часов.

Результаты

Оценка состава исследуемых и контрольных групп больных показало их полную идентичность по основным прогностическим признакам. В исследуемой группе, получившей ИКЛТ + э/л ХТ, послеоперационные осложнения отмечены в 8 (12,5%) случаях, в группах сравнения, где проведен ИКЛТ + в/в ХТ и ИКЛТ послеоперационные осложнения отмечены в 10 (15,9%) и 13 (14,3%) случаях соответственно. Применение предоперационного крупнофракционного облучения на фоне эндолимфатической химиотерапии позволило увеличить показатель 5-летней выживаемости до 73,5 ± 6,3% в сравнении с группами контроля, получивших ИКЛТ и ИКЛТ + в/в ХТ, где 5-летняя выживаемость составила 64,6 ± 5,8% и 64,4 ± 6,8% соответственно ($p < 0,05$). Частота местного рецидивирования в исследуемой группе сосотавила 6,2 ± 3,0%, а частота отдаленного метастазирования 15,6 ± 4,5%.

Выводы метод предоперационного лечения с использованием э/л хт и крупнофракционного интенсивного облучения при комбинированном лечении РПК не влияет на частоту интра- и послеоперационных осложнений и увеличевает показатели 5-летней выживаемости в сравнении с традиционными способами неоадьювантной терапии резектабельного РПК.

АППАРАТНЫЙ ЦИРКУЛЯРНЫЙ АНАСТОМОЗ В ХИРУРГИИ РАКА ЖЕЛУДКА

Гончаров С.В., Солодкий В.А., Чхиквадзе В.Д., Станоевич У.С., Гребенкин Е.Н., Колесников П.Г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава РФ» Москва Россия

Актуальность

В настоящее время по-прежнему ведутся острые дискуссии о способах реконструкции верхних отделов ЖКТ после хирургического лечения рака желудка. Обсуждается последовательность методологических приемов и безопасности хирургической техники с точки зрения надежности, функциональности и простоты сформированного соустья

Материалы и методы

В исследование включен 191 пациент с I–IV ст., перенесших хирургическое лечение рака желудка в РНЦРР за период с 2002 по 2014 г. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – 96 пациентов, которым на реконструктивном этапе сформировано пищеводно-кишечное (71 пациент) или пищеводно-желудочное соустье (25 пациентов) ручным способом. Во 2 группу вошли 95 пациентов которым был сформирован пищеводно-кишечный (74 пациента) или пищеводно-желудочный (21 пациент) аппаратный циркулярный анастомоз. Соустья формировались на отключенной по Ру петле тощей кишки по типу «конец-в-бок» или с изоперистальтическим стеблем большой кривизны желудка по передней стенке при ручном формировании анастомоза или с задней стенкой при аппаратном. Использовались циркулярные степплеры 4 различных производителей. Среди групп не выявлено каких-либо статистически значимых различий по полу, возрасту и варианту операции.

Результаты

не обнаружено статистически значимых отличий в частоте несостоятельности анастомоза (1 пациента в 1-й группе, и 1 пациент во 2-й группе) при анализе непосредственных результатов лечения, а также частоты развития эзофагита и оценки качества жизни при исследовании отдаленных результатов. Достоверно различалось время выполнения реконструктивного этапа операции: 72 ± 21,9 мин при ручном формировании анастомоза и 31 ± 11,3 мин при аппаратном. При этом время формирования аппаратного циркулярного анастомоза включало в себя наложение дополнительных узловых ручных швов и формирование «кулисы».

Выводы

Аппаратный циркулярный анастомоз в подавляющем большинстве клинических ситуаций является альтернативой традиционному ручному анастомозу, не уступая последнему в надежности, безопасности и функциональности;

Принципы формирования аппаратных анастомозов одинаковы для открытой и эндоскопической хирургии.

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ – ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Ерыгин Д.В., Бердов Б.А., Невольских А.А., Титова Л.Н., Смирнова С.Г., Рухадзе Г.О.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский исследовательский центр имени П.А. Герцена» Министерства здравоохранения Российской Федерации. г.Обнинск, Россия

Актуальность

Успешное лечение больных местно-распространенным раком прямой кишки определяется несколькими слагаемыми: тщательным дооперационным обследованием, проведенной по показаниям предоперационной лучевой терапией, выполненным в соответствии с современными принципами хирургическим вмешательством и патоморфологическим исследованием.

Материалы и методы

В исследование включены 124 больных местно-распространенным раком прямой кишки в стадии T3-4N0-2M0-1. Основными критериям включения больных в исследование были размеры опухоли, ограничение её подвижности, признаки инвазии в соседние органы или вовлечение в процесс циркулярной границы резекции по данным СКТ или МРТ, а также множественное поражение лимфатических узлов. Лучевая терапия проводилась до операции, методикой классического фракционирования дозы в РОД 2 Гр до СОД 50 Гр. После ранее проведенных экспериментально-клинических исследований в программе лечения больных МРРПК в качестве радиосенсибилизатора в первой группе (64 больных) мы использовали 5-ФУ в дозе 500 мг/м^2 в сутки, в виде длительной 120 часовой инфузии и лейковорин 20 мг/м^2 болюсно пять раз в неделю. Лучевую терапию начинали через 24 часа после окончания инфузии 5-ФУ. Во второй группе (60 больных) в качестве радиомодификатора использовался капецитабин (CAP) в дозе 825 мг/м^2 2 раза в день в дни проведения лучевой терапии. Оперативное лечение выполнялось в первой группе через 5–6 недель, а во второй группе через 7–8 недель после окончания химиолучевой терапии.

Результаты

В полном объеме ХЛТ была реализована у 97% больных. Среди токсических реакций превалировали гастро-энтерологические осложнения. Реакции 2 степени развились у 34 больных в первой группе (61%) и у 18 больных (32%) во второй группе. Осложнения 3 степени, отмечены только у пяти больных (9%) в первой группе. Через 4–8 недель полный клинический ответ зафиксирован в группе с 5-ФУ у 2 больных (4%) и 11 (19%) с CAP, частичный ответ у 27 (48%) и 38 (67%), стабилизация у 27 (48%) и 8 (14%), соответственно. При увеличении интервала между ХЛТ и операцией более 6 недель выявлены более выраженные морфологические изменении в опухоли. Так, 3 степень патоморфоза в первой группе отмечена у больных 46% больных, во второй группе у 52% больных, 4 степень – в 4% и в 14% случаев соответственно. Удаление первичной опухоли стало возможным у 53 больных (83%) в первой и у 58 больных (97%) во второй группе. Частота сфинктеросохраняющих операций в группах составила 49% и 47%. Послеоперационные гнойно-воспалительные осложнения развились соответственно 18% и у 23% больных. Средний период наблюдения за больными составил 30 месяцев. При анализе развития местных рецидивов и метастазов нами было оценено влияние позитивного латерального края резекции. В целом латеральный край резекции был оценен у 54 больных. Больные были условно разделены на группы: граница резекции от 0 до 1 мм – 19 больных, от 1,1 до 3,0 мм – 9 больных, и от 3,1 и больше – 26 больных. В результате: в первой когорте у 6 больных (32%) были выявлены рецидивы или метастазы, во второй когорте – у 1 больного (11%), в третьей подгруппе – у 6 больных (23%) выявлено прогрессирование заболевания. Общая безрецидивная выживаемость больных с R-0 резекцией 64,7 ± 9,5%, при R-1 резекции 42,8 ± 16,9% (p = 0,05). Таким образом, позитивный латеральный край резекции оказывает негативное влияние на течение заболевания. Нами была проведена оценка влияния степени патоморфоза на выживаемость, так при I–II степени 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 41,6 ± 12,0%, при III–IV степени – 66,8 ± 7,5% (p = 0,025). Пятилетняя выживаемость больных с I–III стадией забо-

левания в первой группе составила 60,5 ± 7,5%, во второй группе 86,6 ± 5,8% (p > 0,05).

Выводы

При МРРПК с признаками внеорганного распространения опухоли, вовлечения циркулярной границы резекции и(или) с метастатическим поражением лимфатических узлов на первом этапе лечения показана химиолучевая терапия (предпочтительно – с капецитабином в дозе 1650 мг/м^2 в сутки). Хирургическое вмешательство в объеме R–0 резекции – залог успеха.

ОСОБЕННОСТИ РЕЗЕКЦИИ КРЕСТЦА ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИТЕХНИКА И НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАЦИИ

Ефетов С.К., Сидорова Л.В., Чурина Ю.А., Тулина И.А., Царьков П.В.

ГБОУ ВПО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова, г. Москва, Россия

Актуальность

Операции по поводу местнораспространенного рака прямой кишки, особенно с прорастанием опухоли в крестец, сопровождаются техническими сложностями. Часто пациентов, имеющих прорастание опухоли в крестец, признают неоперабельными, хотя инвазия опухоли в крестец (T4) соответствует II стадии рака прямой кишки, если нет отдаленных метастазов.

Материалы и методы

Проанализированы результаты 23 клинических наблюдений (2008–2014 гг.) у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки в стадии от lla до IV; резекция крестца выполнена на уровне S2 (1), S3 (8), S4 (9),S5 (5). По поводу первичного рака были оперированы 13 пациентов, 10 – по поводу рецидивной опухоли. Средний возраст пациентов составил 57,4 лет.

Результаты

Операция абдомино-транссакральным доступом с выполнением промежностного этапа в положении пациента на животе является оптимальной при местнораспространенном раке прямой кишки с фиксацией к крестцу. Особенно важным является получение отрицательного края резекции. Наилучшие результаты для этого показали операции экстралеваторного типа. Транссакральный доступ определяется уровнем фиксации опухоли к крестцу. Перед пересечением крестца обнажается задняя и боковые поверхности крестца и пересекаются мягкие ткани до надкостницы. Пересечение костной ткани производится поэтапно (кусачками Листона или кусачками Дальгрена), при этом профилактика кровотечения из крестцового венозного сплетения осуществляется за счет использования высокотехнологических хирургических инструментов (Ligasure, EnSeal). Для остановки кровотечения возможно использование таких средств, как пластина Тахокомб или медицинский воск.

Средняя длительность операции в исследуемой группе составила 472 ± 34 мин, а средняя величина интраоперационной кровопотери – 1533 ± 289 мл. В раннем послеоперационном периоде были зафиксированы следующие осложнения: дисфункция мочевых путей у четверых пациентов (17%), лимфоррея – у троих пациентов (13%), инфекционные осложнения – у троих пациентов (13%), кровотечение – у одного пациента (5%). Другие единичные осложнения были отмечены у 8 пациентов (35%). Истинное прорастание в исследуемой группе отмечалось у 17%. (4 чел), в остальных случаях имели место воспалительные сращения опухоли с крестцом.

Выводы

Комбинированные операции с резекцией крестца требуют особых навыков хирургов. Большая длительность операции, кровопотеря и число п/о осложнений связано с техническими сложностями. Стандартизация хирургического вмешательства направлена на повышение эффективности лечения пациентов с опухолями прямой кишки, фиксированными к крестцу.

МНОГОЭТАПНОЕ ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОГО МЕТАХРОННОГО МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Каприн И.А., Ефетов С.К., Тулина И.А., Царьков П.В.

Кафедра колопроктологии и эндоскопической хирургии, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва, Россия

Актуальность

В настоящее время все чаще демонстрируется эффективность активной хирургической тактики в отношении метастатического рака в сочетании с химиотерапией. Однако нет возможности стандартизировать тактику при первично-множественном раке из-за того, что у одного пациента могут встречаться опухоли различных локализаций.

Материалы и методы

Больная К. 58 лет жительница города Москва. Наследственный анамнез не отягощен. Вредные привычки и вредные производственные факторы отсутствуют. В ноябре 2010 года по поводу рака сигмовидной кишки pT4aN1M1a была выполнена резекция сигмовидной кишки по типу Гартмана (гистологически низкодифференцированная аденокарцинома с прорастанием в брыжейку. В 1 из 3 лимфоузлов метастаз аналогичного строения). При КТ органов брюшной полости (06.12.10) – множественное билобарное поражение печени. Наличие метастазов в печень было подтверждено интраоперационно.

С ноября 2010 по май 2011 – 10 курсов химиотерапии (хт) по схеме FOLFOX-6. 27.05.11 – атипичная резекция 3 сегмента печени, перевязка правой ветви воротной вены (левая доля 30%). Региональная лимфаденэктомия (по ходу воротной вены, холедоха и правой печеночной и общей печеночной артерий. Холецистэктомия. Реконструктивно-восстановительная десцендо-сигмостомия (гистологическое исследование: в лимфатических узлах метастазов не обнаружено).

Результаты

12.07.11 выполнена правосторонняя гемигепатэктомия по поводу метастазов аденокарциномы (послеоперационный период осложнился развитием механической желтухи, 17.08.11 была выполнена гепатикоеюностомия на отключенной по Ру петле тонкой кишки по поводу послеоперационной стриктуры общего печеночного протока).

В январе 2012 года установлен диагноз рак яичников. 14.03.12 – экстирпация матки с придатками, оментэктомия (высокодифференцированная эндометриодная аденокарцинома яичника). При обследовании в печени данных, указывающих на рецидив рака сигмовидной кишки нет.

С 09.04.12 по 02.08.12 г. проведено 6 курсов хт по схеме Карбоплатин + Паклитаксел.

При КТ органов брюшной полости (26.06.12): на границе С3/4 подкапсульно по диафрагмальной поверхности выявлен гиперваскуляризированный очаг 25 х 20 мм. 23.11.12 была выполнена резекция S4a печени. Гистологически – аденокарцинома G3.

При КТ органов грудной клетки от 13.06.13 в базальных отделах S9 левого легкого определяется образование размерами 9 х 8 мм. 22.07.13 – миниторакотомия с видеоторакоскопической поддержкой. Краевая резекция нижней доли левого легкого (гистологически – метастаз аденокарциномы).

При ПЭТ КТ (25.10.13) получены данные о наличии активной специфической ткани в области кишечного анастомоза, в мягкотканом уплотнении правой половины таза на уровне крестца (S2) и в селезенке.

Проведено 4 курса хт (FOLFOX-6) на фоне чего отмечается умеренное уменьшение размеров лимфатического узла в нижних отделах корня брыжейки справа и зоны уплотнения в малом тазу слева, примыкающего к анастомозу.

27.02.14 операция – передняя резекция прямой кишки с парааортальной лимфадесекцией, с удалением брюшины малого таза. Спленэктомия (гистологически – рецидив умеренно-дифференцированной аденокарциномы в стенке кишки, метастаз аденокарциномы в селезенке).

В п/о периоде было проведено 6 курсов химиотерапии (FOLFOX-6).

Таким образом, период наблюдения с момента постановки диагноза рак сигмовидной кишки составляет 4,5 года, метахронный рак был диагностирован на 2-м году наблюдения. Пациентка проходит обследования по программе мониторинга больных колоректальным раком и была социально активна. В настоящее время данных, указывающих на продолжение опухолевого процесса нет.

Выводы

Данное наблюдение представляет интерес в связи с успешным лечением первично-множе-

ственного метахронного рака сигмовидной кишки и яичника. Представленное наблюдение обосновывает необходимость придерживаться активной тактики лечения больных первично-множественными злокачественными опухолями даже при наличии отдаленных метастазов.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНЫХ ВИДЕОАССИСТИРОВАННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

Карачун А.М., Пелипась Ю.В., Сапронов П.А.

ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия.

Актуальность

Эндовидеохирургия продемонстрировала свою эффективность и безопасность при лечении целого ряда злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. До настоящего времени остается дискутабельной роль лапароскопических вмешательств при раке желудка (РЖ).

Материалы и методы

В ходе ограниченного количества проспективных рандомизированных исследований было показано, что данный вариант хирургического лечения больных ранними стадиями РЖ имеет ряд преимуществ, таких как меньшая хирургическая травма и лучшее качество жизни в послеоперационном периоде при сопоставимых показателях выживаемости. Целью настоящего исследования явилась оценка безопасности и адекватности видеоассистированных вмешательств при РЖ в условиях одного центра. С сентября 2010 по январь 2015 года выполнено 70 видеоассистированных вмешательств при РЖ. Конверсия доступа на различных этапах операции была произведена у 13 (18,6%) пациентов. Причинами конверсии в одном случае явилась инвазия опухоли в головкуподжелудочной железы, в семи случаях – неконтролируемое кровотечение, и в пяти случаях – технические проблемы. Радикальные видеоассистированные вмешательства без конверсии доступа выполнены у 57 пациентов.

Результаты

Средний возраст пациентов составил 56,44 ± 15,09 лет. Мужчин было 29, женщин – 28. Средний индекс массы тела (ИМТ) – 25,91 кг/м^2 (от 18,56 до 38,28 кг/м^2), при этом у 13 пациентов (22,8%) в качестве сопутствующей патологии было отмечено алиментарно-конституциональное ожирение (ИМТ > 30 кг/м^2).Видеоассистированная гастрэктомия произведена у 19 больных, видеоассистированная дистальная субтотальная резекция желудка – у 38. Внутрибрюшная лимфодиссекция в объеме D2 была выполнена у 54 (94,74%) пациентов, D1+ у 3 (5,26%). Контроль объема лимфодиссекции проводился путем подсчета удаленных регионарных лимфатических узлов (ЛУ) и независимой оценки техники вмешательства по видеозаписи. Среднее количество удаленных ЛУ составило 24,4 ± 7,9. Средняя длительность лапароскопической дистальной субтотальной резекции составила 225 ± 47,97 мин, при лапароскопической гастрэктомии – 290 мин (± 49,89 мин). Объем интраоперационной кровопотери составил для гастрэктомии – 109,09 мл (± 58,38 мл), для дистальной субтотальной резекции желудка – 112,5 мл (± 80,07 мл). Послеоперационные осложнения зафиксированы у 7 (12,28%) пациентов. Осложнения II степени в соответствии с классификацией Clavien-Dindo отмечены у 1 (16,66%) пациента, IIIa степени 4 (57,14%) пациентов, IIIb степени отмечены у 2 (28,57%) пациентов.

Выводы

В исследовании продемонстрирована техническая возможность, безопасность и адекватность лимфодиссекции при выполнении радикальных эндовидеохирургические вмешательств у больных раком желудка, однако небольшое количество наблюдений диктует необходимость продолжения исследований.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИ ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРОГРЕССИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ ТЕРМОАБЛАЦИИ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ

Козлов С.В., Каганов О.И., Ткачев М.В., Швец Д.С., Козлов А.М.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер».

Актуальность

Применение современных технологии при персонифицированном мониторинге онкологических больных наиболее актуально.

Материалы и методы

Проведено исследование результатов комбинированного лечения с применением чрескожной радиочастотной термоаблации (РЧА) у 93 больных с единичными и множественными билобарными метастазами колоректального рака (КРР) в печени, выявленными в различные сроки диспансерного наблюдения после удаления первичной опухоли. Проводился многофакторный анализ, изучающий влияние различных предикторов на риск развития рецидива и появления новых метастазов после проведения РЧА.

Результаты

На основании проведенного исследования была создана математическая модель P = 1/1+2,71-z, где p – вероятность того, что произойдет интересующее событие; 2,71 – основание натуральных логарифмов; z – формула множественной линейной регрессии: Z = 4,68*X 1 + 0,02*X2 + 0,03*X3 – 4,68*X4 – 12,03, В настоящем исследовании математическую модель строили в модуле логистической регрессии по алгоритму Вальда, с пошаговым исключением в программе SPSS. При использовании этого метода первоначально брались в расчет все 11 предикторов, после чего они ранжировались и пошагово исключались в соответствии с их вкладом в модель. В результате была получена модель, включающая в себя 4 наиболее значимых предиктора (X1–X4): X1-число выявленных метастазов; X2-значение CEA до операции в нг/мл; X3-значение CA19–9 до операции в Ед/мл; X4 – число метастазов размером от 2 до 3 см. Далее приведена классификационная таблица, рассчитанная на основании вышеуказанной модели. Проведено сравнение результатов у 93 больных, полученных при выполнении КТ брюшной полости с целью выявления рецидива и прогрессии метастатического процесса (наблюдаемые результаты) и предсказанных результатов, полученных при помощи математической модели. Была просчитана чуствительность 95,5%, специфичность 100% и точность 96,8% данной математической модели.

Выводы

Применение математической модели позволяет выбрать наиболее эффективный алгоритм обследования больных после выполнения малоинвазивного лечения, что позволяет своевременно выявлять дальнейшую прогрессию заболевания.

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ОНКОМАРКЕРОВ ПРИ ДИАГНОСТИКИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ

Козлов С.В., Каганов О.И., Ткачев М.В., Швец Д.С., Козлов А.М.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»

Актуальность

На современном этапе развития науки актуально изучение зависимости показателей онкомаркеров (ОМ) от степени распространенности метастатического поражения печени при колоректальном раке.

Материалы и методы

В программу исследования вошли 60 больных с диагнозом колоректальный рак. Прогрессия процесса в виде метастатического поражения печени в данной группе больных была выявлена в среднем через 15,18 ± 6,09 месяцев после удаления опухоли толстой кишки. Всем пациентам в сыворотке крови определяли концентрацию РЭА, CA19-9, CA242 методом иммунохемилюминесцентного анализа с использованием анализатора Immulite 2000 (DPC, США).

Результаты

В группе больных, у которых было выявлено до 3 метастазов (mts) в печени, показатели РЭА составили 69,37 ± 59,49 нг/мл, CA19-9 142,21 ± 105,21 Е/мл, CA242 142,53 ± 105,19 Е/мл, в группе пациентов имевших 4–5 mts значения ОМ были выше: РЭА88,89 ± 78,30 нг/мл, CA19-9 163,71 ± 73,37 Е/мл, CA242 180,87 ± 104,70 Е/мл (p = 0,05, p =≈0,12, p = 0,05 соответственно). В группе больных с суммой максимальных размеров выявленных mts до 7 см показатель РЭА составил 57,08 ± 39,12 нг/мл, CA19-9 115,29 ± 96,64 Е/мл, CA242 126,46 ± 83,47 Е/мл, а в группе пациентов с суммой максимальных размеров выявленных mts более 7 см показатели ОМ были значимо выше: РЭА99,43 ± 81,45 нг/мл, CA19-9 176,65 ± 75,03, CA242 191,45 ± 111,81 Е/мл (p = 0,03, p = 0,01, p = 0,01 соответственно).

Выводы

Проведенные исследования показали, что у больных с наличием до 3 колоректальных mts в печени и с суммой максимальных размеров до 7 см средние показатели РЭА, CA19-9, CA242 были значимо ниже, чем у больных, имевших

более 3 mts, с суммой максимальных размеров более 7 см.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИОЧАСТОТНОЙ ТЕРМОАБЛАЦИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ

Козлов С.В., Каганов О.И., Ткачев М.В., Швец Д.С., Козлов А.М.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»

Актуальность

Лечение больных с диагнозом рак толстой кишки с метастазами в печени является актуальной проблемой современной онкологии. Одним из методов лечения таких больных является радиочастотная термоабляция.

Материалы и методы

В программу исследования вошли 178 больных с билобарными единичными и множественными метастазами колоректального рака (КРР) в печени, выявленными после радикального хирургического лечения опухоли толстой кишки. В основную группу (n = 93) больные, которые получали комбинированное лечение: химиотерапия и радиочастотной аблации (РЧА). Больным контрольной группы (n = 85) проводилась только химиотерапия без хирургического воздействия на метастатические очаги. Сравнительный анализ результатов лечения проводился: в основной (n = 39) и контрольной (n = 33) группах – с единичными метастазами; и в основной (n = 54) и контрольных (n = 52) группах – с множественными метастазами.

Результаты

У больных в основной группе с единичными метастазами КРР в печени была достигнута трехлетняя безрецидивная выживаемость, которая составила 3,5%, медиана безрецидивной выживаемости достигла 15 месяцев. В контрольной группе с единичными метастазами были получены только двухлетние показатели – 6,9%, медиана выживаемости составила 9 месяцев. Общая пятилетняя выживаемость в основной группе с единичными метастазами – 4,3%, медиана общей выживаемости достигла 28 месяцев, тогда как в контрольной группе была получена лишь трехлетняя выживаемость – 9,9%, с медианой выживаемости 15 месяцев. В основной группе больных с множественными билобарными метастазами КРР в печени проведение РЧА позволило достичь двухлетней безрецидивной выживаемости – 3,4% с медианой безрецидивной выживаемости 9 месяцев, в то время как в контрольной группе с множественными метастазами аналогичный показатель равнялся нулю, медиана выживаемости достигла 6 месяцев. Применение РЧА в основной группе с множественными метастазами позволило достичь показателя общей четырехлетней выживаемости – 1,8%, медиана выживаемости 18 месяцев, тогда, как в контрольной группе была получена лишь трехлетняя выживаемость – 2,1%, медиана выживаемости 11 месяцев.

Выводы

Применение метода РЧА в комбинации с химиотерапией при лечении единичных и множественных билобарных метастазов КРР, позволяет значимо улучшить показатели безрецидивной и общей выживаемости.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ IV СТАДИЕЙ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДА РАДИОЧАСТОТНОЙ ТЕРМОАБЛАЦИИ

Козлов С.В., Каганов О.И., Ткачев М.В., Швец Д.С., Козлов А.М.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»

Актуальность

Новейшие разработки в области радиочастотной термической аблации (РЧА) расширили возможности лечения пациентов с новообразованиями печени. Данный метод позволяет уменьшить объем интраоперационной кровопотери, снизить абсолютный риск развития осложнений в послеоперационном периоде.

Материалы и методы

С целью проведения анализа результатов РЧА колоректальных метастазов печени при паллиативных операциях нами проведено исследование двух групп больных: 54 пациента с РЧА метастатических очагов составили основную группу, в контрольную группу вошел 61 больной с атипичной резекцией. Средний возраст в основной и контрольной группах составил 55,47*6,71 и 57,39*4,99 лет (t = 1,71,

p= 0,089) соответственно. Общее число метастазов, удаленных при атипичной резекции составило – 177, РЧА – 194. Количество метастатических новообразований в основной группе было от 2 до 6, среднее их число составило – 3,09*0,76, в контрольной – от 1 до 4, среднее число – 2,88*0,89 (p = 0,24).

Результаты

Проведенный анализ годовых отчетов хирургических отделений ГБУЗ СОКОД с 2001 года по 2008 годы показал, что общее число ЦО при КРР 4 стадии в данный период значимо не менялось и составило 54,37*7,71 операции в год. В основной группе послеоперационные осложнения наблюдались у 7 (13%), в контрольной – у 18 (29,5%) пациентов (p = 0,04). Осложнения, связанные с операцией на печени после РЧА были диагностированы – у 2 (28,6%), а после атипичной резекции – у 10 (55,5%) пациентов. Пятилетняя бессобытийная выживаемость в основной группе была выше, чем в контрольной, их значения составили 13,1% и 6,0% соответственно, медианы бессобытийной выживаемости составили 24 и 15 месяцев соответственно (p = 0,04). Показатели пятилетняя общей выживаемости в основной и контрольной группах составили 26,4% и 12,7% соответственно (p = 0,07).

Выводы

Таким образом, применение РЧА в лечении единичных билобарных метастазов в печени позволило значимо увеличить число ЦО R0, выполняемых при лечении КРР 4 стадии, снизить объем интраоперационной кровопотери и риск развития послеоперационных осложнений.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ГНОЙНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Козлов С.В., Каганов О.И., Ткачев М.В., Швец Д.С., Козлов А.М.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»

Актуальность

Разработка эффективных мер профилактики гнойных послеоперационных осложнений (ГПО) у больных колоректальным раком (КРР) является актуальной проблемой современной онкохирургии.

Материалы и методы

В исследование были включены 278 больных КРР, которым был выполнены радикальные или циторедуктивные хирургические вмешательства. К первой группе были отнесены: пол, возраст, наличие тяжелой сопутствующей патологии, индекс массы тела, локализация опухоли, стадия основного заболевания, длительность догоспитального периода, характер ранее перенесенного специального лечения, наличие осложненного рака толстой кишки, наличие анемии, степень анестезиологического риска по ASA. Ко второй группе предикторов ГПО были отнесены: характер оперативного вмешательства, вариант восстановления кишечной непрерывности, стаж работы хирурга (< 5 лет, > 5 лет), длительность операции (<3 часов, >3 часов), объем кровопотери (<1 литра, >1 литра), интраоперационная контаминация брюшной полости. В нашем исследовании мы предлагаем интегральный прогностический критерий, учитывающий субъективную интегральную оценку оперирующим хирургом предоперационных факторов риска (общее состояние больного, запущенность основного заболевания, тяжесть сопутствующей патологии, объем планируемой операции).

Результаты

ГПО осложнения были диагностированы у 48 пациентов (17,2%). Частота ГПО при локализации опухоли в прямой кишке составила 22,2%, в правой половине ободочной кишки – 3%, в левой половине – 11,1%. (p<0,05). Частота ГПО у пациентов с 3–4 (34%) стадией КРР 24,2%, аналогичный показатель у пациентов с 1–2 стадией заболевания составил 13,6% (p < 0,05). В случае, когда интегральный прогностический критерий (ИПК) составлял 1–2 балла, частота развития ГПО составила не более 10 %. В тех случаях, когда ИПК составлял 4–5 баллов частота развития ГПО достигала 28–50%.

Выводы

Локализация опухоли в прямой кишке, стадия заболевания являются значимыми прогностическими критериями развития ГПО. Предлагаемый интегральный прогностический критерий может быть использован для определения риска развития гнойных послеоперационных осложнений у больных КРР.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫПОЛНЕНИЯ ПАЛЛИАТИВНЫХ ОПЕРАЦИЯ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Козлов С.В., Каганов О.И., Ткачев М.В., Швец Д.С., Козлов А.М.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»

Актуальность

Широкие возможности применения методов лучевой терапии, химиотерапии, а в последние годы появления лекарственных препаратов для таргетной терапии, обуславливают стремления онкологов к максимальному удалению опухолевой массы путем выполнения паллиативных операций.

Материалы и методы

С 2009 по 2012 года в отделение абдоминальной онкологии Самарского областного клинического онкологического диспансера выполнено 741 операций по поводу колоректального рака. Из них 43 носили паллиативный характер: гемиколэктомия справа – 20, гемиколэктомия слева – 17, резекция сигмовидной кишки – 4, передняя резекций прямой кишки – 2. У 2 больных дополнительно проводилась радиочастотная аблация метастазов печени, 2 больным выполнялись симультанные операции, дополненные с резекциями печени. Также имеется группа больных, которым резекции печени по поводу метастазов выполнялись отсрочено. Таким образом, за последние годы удельный вес паллиативных операций вырос с 1,6% до 2,3%.

Результаты

В послеоперационном периоде осложнения возникли у 5 больных (11.6%): гнойные осложнения – 1, несостоятельность анастамоза – 1, тромбоэмболлия легочной артерии – 1, острое нарушение мозгового кровообращения – 1, перфорация язвы желудка – 1. Умерло 3 больных, причина смерти: тромбоэмболия легочной артерии – 1. перфорация хронической язвы желудка – 1, острое нарушение мозгового кровообращения – 1. послеоперационная летальность составила – 4,6 %.

Выводы

Таким образом, низкий уровень послеоперационных осложнений и летальности после паллиативных операций свидетельствует о возможности и целесообразности их выполнения у больных с метастатическим колоректальным раком.

МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ

Колесников В.Е., Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Харагезов Д.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность

В настоящее время активно развивается внедрение лапароскопических вмешательств в лечении колоректального рака. Исследования показали, что отдаленные результаты лапароскопических и открытых операций при этом схожи, однако место и роль лапароскопии при распространенном колоректальном раке еще не определены.

Материалы и методы

Данные о 65 больных колоректальным раком с метастазами в печень T2-3N0-1M1, из них 33 мужчины. Гистологически – аденокарцинома. Размеры метастазов в печени до 5 см, число метастазов – до 5. В основной группе (30 больных) выполнена лапароскопическая резекция толстой кишки, резекция (17 больных) или радиочастотной термоаблацией (РЧТА) метастазов в печени с введением в ложе метастаза оксалиплатина 25 мг на каждый метастаз (9 больных), катетеризацией пупочной вены. В контрольной группе (35 больных) выполнена лапаротомия, резекция толстой кишки, резекция печени (26 больных) или РЧТА метастазов в печени. Все больные получали многокурсовую полихимиотерапию (FOLFOX) (1 группа – регионарно, 2 группа – системно).

Результаты

Послеоперационные осложнения развились у 1 больного (4%) 1 группы (несостоятельность анастомоза) и у 3 больных (9,9%) 2 группы (несостоятельность анастомоза – 1 больной, нагноение раны – 2 больных). У больных 1 группы применение обезболивающих препаратов было ниже на 55%, активность больных восстанавливалась на 2–3 суток быстрее. Показатель уровня качества жизни изменился от «неудовлетворительного» в раннем послеоперационном

периоде, до «удовлетворительного» после операции (90% больных 1 группы; 50% во 2 группе, $p < 0,05$). Прогрессирование опухоли выявлено у 2 больных 1 группы (8%) через 12 месяцев; во 2 группе – у 12 больных (40%) начиная с 5 месяцев ($p < 0,05$).

Выводы

1) Лапароскопический доступ оперативного вмешательства способствовал снижению частоты послеоперационных осложнений и улучшению показателя качества жизни больных. 2) Применение внутритканевой и регионарной химиотерапии позволило уменьшить частоту прогрессирования на 32% и замедлить скорость прогрессирования на 7 месяцев ($p < 0,05$).

ОЦЕНКА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ (GIST) В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

Воздвиженский М.О., Копп М.В., Королева И.А., Югина О.В., Королева А.М.

Самарский областной клинический онкологический диспансер, г.Самара, Российская Федерация
Самарский государственный медицинский университет, г.Самара, Российская Федерация

Актуальность

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST – Gastrointestinal Stromal Tumors) наиболее частые мезенхимальные опухоли желудочно-кишечного тракта. Маркером GIST является тирозинкиназный рецептор CD117 (c-KIT). Создание регионального регистра GIST является актуальной задачей.

Материалы и методы

Рутинное определение c-KIT, позволяющего выявить GIST, в Самарской областном клиническом онкологическом диспансере проводится с 2006 года. С 2006 года составлен и ведется «Регистр GIST» Самарской области, в котором фиксиркются все этапы лечения больных с этой редкой патологией.

Результаты

С ноября 2006 года по декабрь 2014 года выявлено 136 новых больных GIST. Средний возраст 63 (38–76) года, мужчин – 71, женщин – 65. Локализации опухоли: желудок – 69 (50,7%) больных, тонкая кишка – 40 (29,4%) больных, другие локализации – 27 (19,9%) больных. Локализованная опухоль выявлена у 98 (72%) пациентов, диссеминированная опухоль – у 38 (28%) больных. Радикальная операция R0 выполнена 98 больным (всем больных с локализованной GIST). Паллиативные операции выполнены 19 больным диссеминированым GIST. 38 больному диссеминированным GIST проводилась таргетная терапия Иматинибом 400 мг в сутки внутрь. У 12 пациентов выявлен частичный ответ, у 21 больных – стабилизация, у 6 больных – прогрессирование заболевания. Основные виды токсичности: орбитальные отеки – у 10 больных, слабость 2 степени – 8 больных, анемия 2 степени – 7 больных.

Выводы

Радикальная операция R0 была возможна более чем 70% больных с впервые выявленной GIST. Таргетная терапия Иматинибом является эффективной, с удовлетворительным профилем токсичности. Ведение «Регистра GIST» позволяет планировать таргетную терапию больных GIST.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ РАДИКАЛЬНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Лядов К.В., Лядов В.К., Козырин И.А., Коваленко З.А.

ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» МЗ РФ

Актуальность

Лапароскопические радикальные вмешательства при раке желудка в настоящее время находят все большее применение в абдоминальной онкологии. Основными преимуществами лапароскопического доступа являются – минимизация хирургической травмы и ранняя послеоперационная реабилитация. Представляем анализ первого опыта лапароскопических операций при раке желудка.

Материалы и методы

В период с июня 2013 по декабрь 2014 в отделении онкологии хирургического профиля ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» МЗ РФ выполнено 23 лапароскопических вмешательства по поводу рака желудка (18 дистальных резекцй, 5 гастрэктомий; объем лимфодиссекции D2). Средний возраст пациентов 62 года (33–80); распределение по стадиям I-11; II-6; III-6.

Результаты

Средняя продолжительность операции составила 265 мин (150–460), количество удален-

ных лимфоузлов 21 (6–45). Средний п/о койко-день – 7. Летальных исходов и повторных госпитализаций не было. Осложнения 3–4 класса по шкале Dindo-Clavien отмечены у 4 пациентов, в 1-м случае выполнена релапароскопия

Выводы

Наш начальный опыт лапароскопических радикальных вмешательств на желудке свидетельствует об их безопасности. Лапароскопический доступ вкупе с применением стандартизированного Fast-Track протокола обеспечивает раннюю послеоперационную реабилитацию

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТОКОЛА ERAS У БОЛЬНЫХ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

1 Майстренко Н.А., 2 Манихас Г.М., 1 Хрыков Г.Н., 2 Халиков А.Д., 2 Ханевич М.Д., 2 Фридман М.Х., 2 Миллер А.Е., 2 Сорока С.М.

1 Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 2 Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Рак ободочной кишки (РОК) является одной из наиболее часто встречающихся локализаций злокачественных опухолей. Более чем в половине случаев рак данной локализации диагностируется у лиц старше 60 лет. Представляется актуальным представить полученные результаты использования протокола ERAS у геронтологических онкологических больных РОК.

Материалы и методы

Изучены материалы обследования и хирургического лечения 405 пациентов с диагнозом РОК, которым были выполнены плановые операции. 49 (12,1%) больным хирургическое лечение осуществлено лапароскопическим доступом, остальным – традиционным открытым. Средний возраст больных составил 74,7 ± 0,8 лет. Более 90% пациентов имели три и более сопуствующих заболевания. 84% оказались старческого (старше 75 лет) возраста. Все больным выполнено стандартное дооперационное обследование. Из основного массива сформированы 2 группы пациентов: основная (проспективная, n = 170) и контрольная (ретроспективная, n = 235). В основной группе периоперационное ведение осуществлялось согласно рекомендациям в рамках протокола ERAS с оценкой функциональной операбельности и коррекцией белково-энергетической недостаточности. В контрольной группе согласно общепринятых рекомендаций.

Результаты

В основной группе при сравнении с контрольной установлено, что выполнение протокола ранней реабилитации после хирургического лечения рака ободочной кишки и осуществления рациональной периоперационной нутритивно-метаболической терапии с оценкой у больных пожилого и старческого возраста не только индекса массы тела, но и учетом скорости развития гипотрофии с подсчетом прогностического индекса гипотрофии и выявления пациентов, исходно имеющих белково-энергетический дефицит, а также с оптимизацией их нутриционной поддержки (НП) позволило достоверно уменьшить количество послеоперационных осложнений, средний койко-день пребывания в отделении интенсивной терапии до 1,9 суток, средний послеоперационный койко-день до 5,8 суток, на 2 суток улучшить сроки активизации больных, уменьшить количество применяемых наркотических анальгетиков.

Выводы

Таким образом, применение протокола ERAS в совокупности с проведением рациональной периоперационной нутритивно-метаболической терапии у онкологических больных старшей возрастной группы при плановых хирургических вмешательствах на ободочной кишке позволяет достоверно улучшить результаты лечения и качество жизни больных.

ПРИМЕНЕНИЕ МИНИИНВАЗИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ГЕПАТОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ, ОСЛОЖНЁННЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

Мамошин А.В., Борсуков А.В., Мурадян В.Ф., Альянов А.Л.

БУЗ Орловской области «ООКБ», Орел, РФ; ПНИЛ «Ультразвуковые исследования и малоинвазивные технологии», Смоленск, РФ; ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет», Орел, РФ

Актуальность

Среди причин механической желтухи злокачественные заболевания органов гепатопанкреатодуоденальной зоны занимают лидирующие позиции после холелитиаза, при этом в совокупности являясь ведущей причиной механической желтухи.

Материалы и методы

В период с 2010 г. по 2014 г. под нашим наблюдением находилось 179 больных со злокачественными заболеваниями органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненными синдромом механической желтухи. При поступлении уровень билирубина в исследуемой группе больных колебался от 92 до 783 мкмоль/л. При ультразвуковом исследовании у всех пациентов были выявлены признаки актуальной билиарной гипертензии. Расширение внутрипеченочных желчных протоков позволило активно использовать антеградные методики дренирования желчных путей под сонофлуороскопическим контролем. При этом во всех случаях чрескожно-чреспечёночные вмешательства несли не только лечебную, но и диагностическую нагрузку. Среди причин обтурации желчных протоков злокачественного генеза выявлены: рак головки поджелудочной железы – у 103 (57,5%) больных, холангиокарцинома общего желчного протока – у 31 (17,3%) пациента, холангиокарцинома проксимальных желчных протоков – у 19 (10,6%) больных, рак желчного пузыря – у 9 (5,1%) пациентов, рак БСДПК – у 5 (2,8%) пациентов, регионарное метастазирование – у 12 (6,7%) больных.

Результаты

Всего выполнено 235 миниинвазивных вмешательств. Распределение характера вмешательств было следующим: наружная холангиостомия – 61,7%; антеградное эндобилиарное стентирование – 23,4%; наружно-внутреннее дренирование протоков – 11,9%; антеградная баллонная пластика – 0,9%; чрескожно-чреспечёночная микрохолецистостомия – 2,1%. При раке головки поджелудочной железы выполняли: наружную холангиостомию в 80 случаях (34%), наружно-внутреннее дренирование протоков в 14 случаях (6%), антеградное эндобилиарное стентирование в 35 случаях (14,9%); чрескожно-чреспечёночную микрохолецистостомию в 3 случаях (1,3%). При холангиокарциноме общего желчного протока выполняли: наружную холангиостомию в 25 случаях (10,6%); наружно-внутреннее дренирование протоков в 8 случаях (3,4%); антеградное эндобилиарное стентирование в 7 случаях (3%); чрескожно-чреспечёночную микрохолецистостомию в 1 случае (0,4%); антеградную баллонную пластику также в 1 случае (0,4%). При холангиокарциноме проксимальных желчных протоков выполняли: наружную холангиостомию в 17 случаях (7,2%); наружно-внутреннее дренирование протоков в 2-х случаях (0,8%); антеградную баллонную пластику в 1 случае (0,4%); антеградное эндобилиарное стентирование в 4-х случаях (1,7%). При раке желчного пузыря в 8 случаях (3,4%) выполнялась наружная холангиостомия; в 1 случае (0,4%) – наружно-внутреннее дренирование протоков; антеградное эндобилиарное стентирование в 2 случаях (0,8%). При раке БСДПК в 7 случаях (3%) была выполнена наружная холангиостомия; в 1 случае (0,4%) антеградное эндобилиарное стентирование. При регионарном метастазировании выполняли: наружную холангиостомию в 9 случаях (3,8%), наружно-внутреннее дренирование протоков в 3-х случаях (1,3%), антеградное эндобилиарное стентирование в 6 случаях (2,6%); чрескожно-чреспечёночную микрохолецистостомию в 1 случае (0,4%). Осложнения после проведённых вмешательств возникли в 31 случае, и были связаны у 17 пациентов (9,5%) с дислокацией холангиостомического дренажа; в 4 случаях (2,2%) с развившимся острым панкреатитом; у 3-х пациентов с гидротораксом (1,7%); в 7 случаях (3,9%) с развившимся острым холециститом. Летальный исход возник у 9 (5%) больных и был обусловлен прогрессированием полиорганной недостаточности

Выводы

Миниинвазивные технологии при злокачественных заболеваниях органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненных механической желтухой, позволяют своевременно уточнить этиологический характер заболева-

ния, купировать билиарную гипертензию, улучшить общее состояние пациентов и определить дальнейшую тактику лечения.

ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПЕЧЕНИ (ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
БГОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ», Россия, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

Методологии расчета показателей выживаемости больных ЗНО на популяционном уровне посвящено значительное большое число работ, однако, на практике большинство исследователей ограничиваются исчислением наблюдаемой выживаемости, что не позволяет сравнивать полученные показатели в динамике и по разным территориям.

Материалы и методы

Всего под наблюдение было отобрано 680 мужчин и 586 женщин. С первой стадией заболевания не учтен ни один пациент. Характер кривых выживаемости свидетельствует, что практически все больные выявлены с распространенным процессом опухолевого заболевания.

Результаты

Важно обратить внимание на то, что 5-летняя наблюдаемая и относительная выживаемость больных раком печени в Европе (программы Eurocare-3 и Eurocare-4) составляет 6–8 % и не на много лучше, чем за этот период в Санкт-Петербурге – 5–7%.

Динамика гистологической структуры и расчет однолетней выживаемости больных раком печени проводился отдельно для мужчин и женщин за три периода наблюдения (1995–2000, 2001–2006 и 2007–2010 гг.). Общее число наблюдений составило 1337 человек, в том числе мужчин – 778, женщин – 559. За три периода наблюдения произошло существенное изменение гистологической структуры рака печени, что в первую очередь связано с улучшением качества кодирования гистологических типов опухолей. Если в первом периоде наблюдения подавляющая часть новообразований кодировалась кодами 8000/3 и 8010/3 – «Злокачественные новообразования без указания специфики гистотипа (такие коды среди мужчин составили 71,60%, среди женщин – 48,48%), то в третьем периоде наблюдения они снизились соответственно у мужчин и женщин до 8,20 и 6,38%.

Наметилось определенное улучшение в лечении больных с гистологической характеристикой печеночно-клеточной карциномы у мужчин и холангиокарциномы и у мужчин, и у женщин.

Выводы

Эффективность противораковых мероприятий напрямую связана с качеством диагностики, во всех случаях, когда у больного нет точной характеристики стадии заболевания и точного гистологического заключения, результаты лечения всегда значительно хуже.

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ (КРР) С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

Моисеенко А.Б., Беляева А.В., Гуляев А.В., Карачун А.М.

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

Актуальность

Изолированное поражение печени при диссеминированном КРР длительно может быть единственным проявлением системного течения заболевания, что при своевременной циторедукции дает возможность добиться значительного увеличения продолжительности жизни, а в ряде случаев – и полного излечения таких больных. Однако выбор конкретных методов комбинированного лечения и последовательность их применения до сих пор остается предметом споров среди специалистов.

Материалы и методы

Объектом исследования стали две группы пациентов: 70 больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени и 23 больных с метахронным поражением печени. Предоперациооная химиотерапия назначена и проведена 17 больным с синхронным поражением печени и 8 больным с метахронным поражением (всего – 25 больных, 26,9% от общего числа больных). В ходе проведения химиотерапии оценивалась ее переносимость (побочные

эффекты). Всем больным проведено 3–12 циклов предоперационой химиотерапии FOLFOX/FOLFIRI. Ответ на химиотерапию оценивался после каждого 3 цикла, после чего принималось решение о дальнейшей тактике. При достижении максимального ответа на химиотерапию принималось решение о дальнейшем хирургическом лечении, в ходе которого стремились достичь оптимальной циторедукции. 68 больным ввиду наличия осложнений со стороны первичной опухоли либо отсутствия показаний/наличия противопоказаний к проведению химиотерапии выполнялось хирургическое лечение. Эффективность лечения оценивали на основании непосредственных и отдаленных его результатов.

Результаты

У больных раком ободочной кишки синхронные метастазы в печени выявлялись значительно чаще, чем метахронные (82,0% и 18,0%, соответственно), тогда как у больных раком прямой кишки аналогичное соотношение было существенно меньше (67,4% и 32,6%, соответственно) ($p = 0,056$), что свидетельствует о более поздней диагностике опухолей толстой кишки. 1 очаг в печени был выявлен у 21,7% больных с метахронными метастазами и у 15,7% из группы с синхронными метастазами, 2–3 очага – у 52,2% и 31,4%, соответственно, множественное поражение выявлено у 26,1% и 52,9% больных, соответственно. Таким образом, среди больных КРР с синхронными метастазами в печень множественное поражение встречается достоверно чаще, чем среди больных с метахронными метастазами (52,9% и 26,1%, соответственно, $p < 0,05$). Предоперационная химиотерапия проведена 8 больным в группе с метахронным поражением печени, объективный ответ получен у трех больных (31,3%). 16 больным с метахронным поражением печени (69,6%) проведено хирургическое лечение в объеме R0. Предоперационная химиотерапия проведена 17 больным в группе пациентов с синхронными метастазами в печени, при этом у 9 больных (52,9%) достигнут объективный ответ. Резекция R0 после неоадъювантной химиотерапии выполнена 7 из 15 оперированных больных, получавших предоперационную химиотерапию (46,7%). 53 больным (57,0%) в связи с наличием осложненной кровотечением либо угрозой кишечной непроходимости первичной опухоли толстой кишки и синхронными метастазами в печени первым этапом было проведено хирургическое лечение; оптимальную циторедукцию удалось выполнить лишь у 13 больных (24,5%). Резектабельность у больных с метахронными метастазами составила 69,6%, с синхронными метастазами – лишь 28,6%. 3-летняя выживаемость составила 13% в группе с метахронными метастазами, ни один больной с синхронным поражением печени не пережил трехлетний рубеж; достоверность не была достигнута в связи с небольшим числом наблюдений в данной группе ($p = 0,06$). Выживаемость больных с 3-м и более метастазами в печени достоверно меньше выживаемости больных с 1–2 очагами: 1-летняя выживаемость составила 68% и 95%, соответственно, 2-летняя – 56% и 81%, соответственно, $p < 0,04$. 3-летняя выживаемость у больных с 1 и 2 метастазами к моменту настоящего анализа не достигнута.

Выводы

Применение неоадъювантной ХТ больным КРР с синхронным поражением печени позволяет в 46,7% выполнить резекцию R0; при выполнении оперативного пособия первым этапом полная циторедукция осуществима лишь у четверти больных (24,5%). Время появления и количество метастазов в печени являются независимыми прогностическими факторами.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ КОМПРЕССИОННОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЭНДОСОНОГРАФИИ

Морозова Т.Г., Борсуков А.В.

Россия, г. Смоленск, ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России

Актуальность. Компрессионная эластография при эндосонографии явлется одним из перспективных направлений в дифференциальной диагностике заболевакний поджелудочной железы.

Цель. Оценка клинических перспектив компрессионной эластографии поджелудочной железы при эндосонографии.

Материалы и методы

Было обследовано 123 пациента с диагнозами: хронический панкреатит – 71 (57,7%) пациента, псевдотуморозный панкреатит – 37 (30,1%), злокачественное новообразование поджелудочной железы (ЗНО) – 15 (12,2%) больных ($p \geq 0,05$). Компрессионная эластография при эндосонографии проводилась

на аппаратах «HITACHI PREIRUS» и «PENTAX EG 387OUTK». В качестве референтных методов: 84 (68,3%) больным проведены пункционные биопсии поджелудочной железы (7 (8,3%) – при эндосонографии, 77 (91,7%) – транскунтанные биопсии) под ультразвуковым контролем; 39 (31,7%) – спиральная компьютерная томография. На конце эхоэндоскопа использовался конвексный датчик частотой 7,5 МГц – 15 МГц. При обследовании пациентов компрессионная эластография проводилась при плотном соприкосновении конвексного эхоэндоскопического датчика с поджелудочной железой, длительность контакта не менее 3–5 сек.

Результаты

Отмечалась качественная оценка эластографической картины поджелудочной железы и выявленных очагов: хронический панкреатит – преобладание зеленого оттенка, псевдотуморозный панкреатит – смешанный тип окрашивания, ЗНО поджелудочной железы – жесткий тип окрашивания (преобладание синего оттенка); полуколичественная оценка – путем вычисления сравнительного коэффициента SR. Коэффициент разницы SR при хроническом панкреатите – до 2 у.е., при псевдотуморозном – от 0 до 5 у.е., при ЗНО – более 5 у.е. Чувствительность компрессионной эластографии при эндосонографии составила 97,7%, специфичность – 91,3%, точность – 94,8%.

Выводы

Компрессионная эластография поджелудочной железы при эндосонографии помогает в дифференциальной диагностике патологии поджелудочной железы. Количественная и качественная оценки являются важным дополнением для уточнения диагноза.

ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Павелец К.В., Лацко Е.Ф.

ГБОУ ВПО «СПбГПМУ», кафедра факультетской хирургии имени А.А. Русанова, Санкт-Петербург, Россия
СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

В настоящее время продолжаются дискуссии о выборе оптимального объема хирургического вмешательства и возможности выполнения радикальных операций у больных раком желудка (РЖ) пожилого и старческого возраста с учетом отдаленных результатов.

Материалы и методы

Для сравнительного анализа отдаленных результатов хирургического лечения РЖ к группе «А» отнесены 74 больных младше 60 лет (средний возраст 44 ± 2,5 года), к «Б» – 113 пациентов пожилого, старческого возраста и долгожители (средний возраст 74 ± 3,8 лет). Во всех случаях произведены резекционные R0 или R1 вмешательства с лимфодиссекцией D2: гастрэктомия – 33 (44,6%) и 49 (43,4%) в «А» и «Б», соответственно (в т.ч. с резекцией н/3 пищевода – 9 (12,2%) и 5 (4,4%)), дистальная субтотальная резекция желудка – 29 (39,2%) и 46 (40,7%), проксимальная субтотальная резекция желудка – 11 (14,9%) и 14 (12,4%) (в т.ч. с резекцией н/3 пищевода – 7 (9,5%) и 9 (8,0%)), экстирпация культи желудка – 1 (1,4%) и 4 (3,5%). Установлено, что 1В стадия РЖ имела место у 4 (5,4%) и 7 (6,2%) пациентов в «А» и «Б», соответственно; 2А стадия – у 9 (12,2%) и 20 (17,7%), 2В стадия – у 13 (17,6%) и 22 (19,5%), 3А стадия – у 16 (21,6%) и 17 (15,0%), 3В стадия – у 17 (23,0%) и 29 (24,8%), 3С стадия – у 8 (10,8%) и 8 (6,2%), 4 стадия – у 7 (9,5%) и 10 (10,6%). Для расчета критерия выживаемости использовался метод оценки Kaplan-Meier.

Результаты

Среди пациентов группы «А», которым было выполнено радикальное вмешательство (n-67), 1-годичная выживаемость составила 80,4%, 2-летняя – 56,8%, 3-летняя – 31,4%, 4-летняя – 23,8% и 5-летняя – 17,6%. Медиана выживаемости после R0 вмешательств была равна 25,4 месяца. У больных, перенесших R1 вмешательства, или в случаях, когда производилась R0 операция при имеющемся одиночном отдаленном метастатическом узле (n-7), 1-годичная выживаемость составила 40,3%, 2-летняя – 20,1%. Один пациент прожил после операции немного более 2 лет. Медиана выживаемости у больных группы «А», перенесших циторедуктивные хирургические вмешательства, составила 7,8 месяца.

Выживаемость пациентов группы «Б» после выполнения радикальных операций (n-103) была следующей: 1-годичная – 83,5%, 2-летняя – 59,8%, 3-летняя – 33,6%, 4-летняя – 20,7% и 5-летняя – 11,3%. Медиана выживаемости после R0 вмешательств составила 27,0 месяца. У больных, перенесших циторедуктивные хирургические вмешательства (n–10), 1-годич-

ная выживаемость составила 11,2%, медиана выживаемости – 7,7 месяца.

При сравнительном анализе было установлено, что показатели 1-годичной, 2-летней и 3-летней выживаемости в группе «Б» достоверно выше, чем в группе «А» ($p \geq 0,05$). Полученные данные можно объяснить выявленными особенностями опухолевого поражения желудка у больных старшей возрастной группы: более высокой дифференцировкой опухолевых клеток и более низкой склонностью к лимфогенному метастазированию, чем у пациентов группы «А».

В то же время в группе «Б» были получены достоверно более низкие показатели 4-летней и 5-летней выживаемости ($p \geq 0,05$). При анализе полученных результатов было установлено, что среди пациентов пожилого и старческого возраста в структуре причин смертности в указанные временные интервалы одно из ведущих мест занимают заболевания сердечно-сосудистой системы.

Выводы

У больных пожилого и старческого возраста, перенесших резекционные вмешательства по поводу рака желудка, в первые три года после перенесенной операции показатели выживаемости выше, чем у пациентов моложе 60 лет.

ВЫБОР МЕТОДА ДРЕНИРОВАНИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ РАКОМ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, КАК ПЕРВОГО ЭТАПА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Павелец К.В., Петрик С.В., Калюжный С.А.

СПБ ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург, Россия
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Увеличение числа злокачественных новообразований гепатопанкреатобилиарной зоны приводит к росту больных с механической желтухой, когда хирургическое приходится разделять на два этапа. Сначала проводят билиарную декомпрессию, после которой решается вопрос о возможности выполнения радикального или паллиативного лечения.

Материалы и методы

С 2011 по 2015 годы в 6 х\о Мариинской больницы выполнено 283 дренирования желчевыводящих путей под УЗ-контролем по поводу механической желтухи, вызванной раком головки поджелудочной железы. Наружная чрескожно-чреспеченочная холангиостомия произведена у 145 (51,2%) больных, чрескожно-чреспеченочная холецистостомия – у 45 (15,9%), наружно-внутренняя чрескожно-чреспеченочная холангиостомия – у 93 (32,9%).

Больные разделены на 2 группы. В первую вошли 190 (67,1%) пациентов, которые перенесли наружное дренирование желчного дерева (наружная черскожно-чреспеченочная холангио-, холецистостомия), во вторую – 93 (32,9%) пациентов, которым выполнена наружно-внутренняя холангиостомия, при этом у 58 (20,5%) из них дренирование выполнялось этапно: сначала формировалась наружная холангиостома, которая через 2 недели менялась на наружно-внутреннюю.

Результаты

Всем пациентам планировалось вторым этапом выполнение радикальной операции – панкреатодуоденальной резекции, которая произведена у 77 (27,2%) больных. Остальным пациентам выполнены паллиативные вмешательства в связи с распространенностью опухолевого процесса у 113 (39,9%) или тяжелой сопутствующей патологией у 93 (32,9%).

В послеоперационном периоде дренирующих операций выявлен ряд осложнений. Среди пациентов, которые перенесли наружное дренирование ЖВП и желчного пузыря в послеоперационном периоде у 2 (1,1%) пациентов развилось кровотечение по дренажу в связи со случайной его тракцией. Миграция дренажа наблюдалась у 5 (2,6%) больных. Среди пациентов, которым сразу выполнена наружно-внутренняя холангиостомия, у 17 (18,3%) развились явления холангита, при этом у 3 (3,2%) гнойный холангит выявлен при выполнении ПДР. У 8 (8,6%) выявлена миграция дренажа, у 3 (3,2%) – кровотечение по дренажу в связи с его тракцией. У пациентов, перенесших дренирование желчных протоков в два этапа выявлены следующие осложнения: холангит наблюдался у 3 (3,2%) больных, миграция дренажа у 5 (5,4%), кровотечение по дренажу у 4 (%). Таким образом общее число осложнений у больных первой и второй группы составило 7 (3,7%) против 36 (38,7%) соответственно. Со всеми выявленными ослож-

нениями удалось справиться консервативно, без повторного дренирования желчных путей.

Во всех случаях выполнено адекватное дренирование желчных протоков с достижением нормобилирубинемии.

Выводы

Наиболее эффективным методом билиарной декомпрессии ЖВП при механической желтухе опухолевого генеза является наружная чрескожно-черспеченочная холангиостомия. При невозможности выполнения панкреатодуоденальной резекции или при ее отсрочке рекомендовано проводить смену дренажа на наружно-внутренний.

ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕНЫЕ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Рухадзе Г.О., Скоропад В.Ю., Бердов Б.А.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. Обнинск. РФ.

Актуальность

Частота первично-множественых злокачественных опухолей (ПМЗО) при раке желудка по данным различных авторов варьирует от 1,3 до 10,2% и имеет постоянную тенденцию к росту. Очень высок процент выявления вторых опухолей на поздних стадиях заболевания.

Материалы и методы

Основную группу исследования составили 109 больных раком желудка, имевших ПМЗО и находившихся на лечении в МРНЦ с 1972 по 2012 гг. Среди вторых опухолей 36 были синхронными и 78 – метахронными. Больные первично-множественными опухолями составили 8,8% от всех радикально оперированных больных раком желудка.

В качестве контроля использована группа из 1130 больных раком желудка, не имевших вторых опухолей и получивших аналогичное лечение в тот же период времени. Для статистической обработки использовали коммерческие биомедицинские пакеты Prism 3.1 и InStat (GraphPad Software, Inc., San Diego, USA). Достоверность различий между показателями оценивали с помощью точного критерия Фишера, между средними значениями – с помощью двустороннего непарного критерия Р и теста Mann-Whitney. Анализ общей выживаемости больных производили по методу Kaplan-Meier. Для сравнения кривых выживаемости использовали логарифмический ранговый критерий. Различия считали достоверными, если величина Р была меньше 0,05.

Результаты

За 40-летний период зарегистрирован статистически достоверный рост доли больных раком желудка с ПМЗО среди радикально оперированных больных с 5 до 11% (p = 0,0185). У больных с ПМЗО были выявлены следующие статистически значимые отличия от больных солитарным раком желудка: чаще имели место высоко и умеренно дифференцированная аденокарцинома, I стадия, инвазия опухоли только в пределах слизистого и подслизистого слоев стенки желудка; реже имело место метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов; меньшим был размер опухоли. Преобладающей локализацией вторых опухолей была пищеварительная система (31,6%), далее следовали органы мочевыделения (19,3%) и дыхания (13,2%). Применение интенсивных курсов предоперационной лучевой терапии в СОД 20–27 Гр, а также их сочетание с интраоперационной лучевой терапией в дозе 20 Гр не приводят к увеличению частоты развития и изменению структуры метахронных новообразований. Радикальное лечение было проведено в 100% случаев преметахронных опухолей, в 83% случаев синхронных и только в 52% случаев постметахронных опухолей (что связано с поздней диагностикой вторых опухолей). Синхронные опухоли явились причиной смерти не менее чем в половине случаев; постметахронные полинеоплазии явились основной причиной смерти больных с ПМЗО. Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных солитарным раком желудка и раком желудка с ПМЗО показал отсутствие достоверных различий в показателях выживаемости как в целом по группам, так и при факторном анализе. Исключение составили больные ранним раком желудка (pT1), по данным многофакторного анализа наличие второй опухоли было независимым фактором негативного прогноза (p = 0,011). По данным многофакторного анализа, среди больных раком желудка с ПМЗО независимыми факторами негативного прогноза являются: метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (p = 0,001), синхронное развитие второй опухоли (p = 0,001) и возраст больных более 55 лет (p = 0,032).

Выводы

Наличие второй опухоли и время ее развития оказали определяющее влияние на структуру летальности больных раком желудка. Полученные результаты обосновывают необходимость выявления вторых опухолей на ранних

стадиях развития и важность придерживаться активной тактики лечения больных с ПМЗО.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ ЖЕЛУДКА ПРИ РАКЕ. ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАДИКАЛЬНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Меликов С.А., Стилиди И.С.

ФГНБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Актуальность

Совершенствование методики лапароскопической резекции желудка при раке.

Материалы и методы

Возможности применения лапароскопической хирургии в лечении рака желудка, на наш взгляд, лежит в плоскости переноса модели «открытого» вмешательства, где учтены все нюансы последовательности, доступа к анатомическим областям оперирования, технического выполнения этапов вмешательства на «лапароскопические рельсы». Т.е. использование миниинвазивных технологий для создания технико-тактической модели «открытого» вмешательства. Это позволяет осуществлять адекватный доступ и визуализацию анатомических областей брюшной полости по принципам «открытого» вмешательства с целью моноблочного удаления лимфоколлекторов и окружающих тканей в пределах необходимых для выполнения радикального оперативного вмешательства. Вмешательство выполняется с соблюдением четко установленного алгоритма хирургических манипуляций в каждой отдельно взятой анатомической зоне, что достигается определенными позициями камеры и инструментов, применением методик доступа к органам и тканям (векторным отведением, применением принципов тракции-антитракции и т.д.) в каждой анатомической области оперирования.

Результаты

Методология лапароскопической хирургии рака желудка раке должна опираться на технико-тактические аспекты традиционного, «открытого» вмешательства.

Выводы

Онкологическая радикальность, функциональность и безопасность лапароскопической резекции желудка определяется, на наш взгляд, возможностью соблюдения методологии «открытого» вмешательства в лапароскопической хирургии, с применением оригинальных технических приемов эндохирургии.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА В УСЛОВИЯХ ВАРИАНТНОГО СТРОЕНИЯ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ СОСУДОВ

Седов В.М., Данилов И.Н., Яицкий А.Н., Захаренко А.А., Вовин К.Н., Быкова А.Л.

Кафедра факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ. Санкт-Петербург. Российская Федерация

Актуальность

В современной литературе недостаточно уделено внимания диагностике анатомических вариантов висцеральных сосудов при раке желудка, необходимости выбора оперативного приема и объема лимфодиссекции при различных особенностях строения сосудистого русла.

Материалы и методы

В настоящее время в стандарт предоперационного обследования больных раком желудка входят: видеоэндоскопическая эзофагогастродуоденоскопия с биопсией, морфологическое исследование биопсийного материала, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование малого таза. Дополнительно в объем исследования больных могут быть включены эндоскопическая сонография, МСКТ органов грудной клетки и малого таза, диагностическая лапароскопия для исключения перитонеального метастазирования. Помимо вышеперечисленного, в клинике факультетской хирургии ПСПбГМУ им.акад. И.П. Павлова с октября 2013 г. рутинным методом обследования в предоперационном периоде является выполнение МСКТ в ангиографическом режиме с целью визуализации вариантов строения висцеральных сосудов. Данное исследование позволяет планировать технические варианты выполнения мобилизации желудка и адекватную конкретному случаю лимфодиссекцию, уровень перевязки и пересечения сосудов. По настоящее время это исследование выполнено 91 больному страдающему раком желудка.

Результаты

У 60 пациентов особенностей чревный ствол (ЧС) был представлен типичной трифуркацией селезеночной (СА), общей печеночной (ОПА) и левой желудочной артерий (ЛЖА). У 31 (34,1%) пациентов выявлена вариантная анатомия висцеральных сосудов. Наблюдались варианты строения сосудов от присутствия единого чревно – брыжеечного ствола (отхождение от аорты ЧС и верхней брыжеечной артерии (ВБА) единым основанием) до наличия нескольких дополнительных артериальных ветвей чревного ствола. В каждом конкретном случае, в зависимости от выявленного варианта строения сосудов планировалось оперативной вмешательство. Учитывая тщательное дооперационное обследование все пациенты были радикально оперированы, выполнялась лимфодиссекция в объеме D2 и D2+.

• У 7 (7,7%) пациентов с краниальной левой печеночной артерией (ЛПА), отходящей от ЧС с последующим отхождением ЛЖА, всегда выполнялось её скелетирование на всем протяжении с визуализацией основания левой желудочной артерии и последующей её перевязкой. Данный прием позволял избежать перевязки краниальной ЛПА и как следствие возможного некроза левой доли печени.

• При отхождении ЛЖА от аорты (4 случая, 4,4%) выполнялся медиальный подход к лимфодиссекции с элементами парааортальной лимфодиссекции и перевязкой ЛЖА в месте её отхождения от аорты.

• В случае отхождения ОПА (2 пациента, 2,2%) или СА (1 пациент, 1,1%) от аорты выполнялся латеральный подход, от печени и ворот селезенки к аорте, так же с элементами парааортальной лимфодиссекции.

• У 23 пациентов с наличием дополнительных ветвей, отходящих от ЧС или его ветвей (25,3%) встречены следующие варианты: раздельное отхождение от него правой и левой печеночных артерий у 3 пациентов (3,3%). У 9 пациентов выявлено отхождение от ЧС выраженных артериальных стволов к диафрагме, желудку, печени (9,9%). В таких случаях выполнялся комбинированный подход к лимфодиссекции. Перевязка и пересечение сосудов осуществлялись после достоверной визуализации их органной принадлежности. Все лимфатические узлы маркировались согласно классификации Японской Ассоциации по лечению рака желудка (JGCA, 2010), с параллельной привязкой к уровню расположения на магистральном сосуде. У всех оперированных больных специфических осложнений, связанных с объемом лимфодиссекции не было.

Выводы

Выполнение мультиспиральной КТ в ангиографическом режиме на дооперационном этапе является эффективном способом визуализации магистральных сосудов, позволяющим планировать объем и технику оперативного вмешательства, снизить интраоперационные риски повреждения артериальных стволов, более прецизионно выполнить лимфодиссекцию.

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АДИПОКИНОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Солодкий В.А., Станоевич У.С., Дехисси Е.И., Чхиквадзе В.Д.

Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Российский Научный Центр Рентгенорадиологии» Министерства Здравоохранения России, Москва

Актуальность

Результаты исследований последних лет доказывают влияние ожирения на риск возникновения онкопатологии различных локализаций и колоректального рака (КРР) в частности, однако, влиянию ожирения на прогноз заболевания исследователи практически не уделяли внимание.

Материалы и методы

В исследование включено 47 пациентов с I (4 пациента), II (21 пациент), и III (22 пациента) стадией КРР, прошедших радикальное лечение в РНЦРР за период с 2010 по 2013 год. Больным с I стадией и 12 пациентам II группы проведено радикальное хирургическое лечение; остальным пациентам – комплексное лечение. Группой контроля явились сопоставимые по возрасту полу и ИМТ здоровые добровольцы. У пациентов до начала специального лечения определены концентрации адипонектина, резистина, лептина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, в последующем оценивали связь между полученными данными и индексом массы тела (ИМТ), наличия/отсутствия прогрессирования КРР. Средний ИМТ составил 26,7 ± 8,4 кг/м². Средний возраст составил 61,3 ± 12,3 лет. Средние сроки наблюдения – 34,12 ± 14,7 месяцев. Средний возраст в контрольной группе составил 60,4 ± 11,7 лет.

ИМТ 25,9 ± 7,3 кг/м². Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Statistica 10. При описании количественных переменных использовались медиана и квартильные значения в формате Me [LQ;UQ], а также средние значения данных со стандартным отклонением.

Результаты

По результатам изучения уровней адипокинов в зависимости от ИМТ выявлено достоверное увеличение уровня лептина и снижения адипонектина по мере возрастания ИМТ. В основной группе отмечены более высокие показатели лептина и снижение адипонектина: уровень адипонектина в основной группе составил 21,32 нг/мл при нормальном ИМТ и 9,77 нг/мл при избыточном ИМТ. В контрольной группе данные показатели составили 6,46 нг/мл и 8,77 нг/мл соответственно. Концентрация лептина составили 1,67 нг/мл и 29,51 нг/мл у пациентов с нормальным ИМТ и ИМТ более 25 кг/м² соответственно в основной группе и 6,3 нг/мл и 28,3 нг/мл соответственно в контрольной. Отмечена достоверно большая концентрация резистина в основной группе, не превышающая, однако, референсных значений.

При анализе отдаленных результатов прогрессирование отмечено у 9 пациентов (19,15%). У всех пациентов при контрольных обследованиях выявлены отдаленные метастазы и не выявлено местных рецидивов. При оценке течения КРР в зависимости от концентрации определяемых гормонов не выявлено достоверного влияния уровней адипонектина и резистина на прогрессирование КРР. Однако мы отметили значимое повышение концентрации сывороточного лептина у больных, клиническое течение КРР у которых характеризовалось прогрессированием. Медиана уровня лептина при прогрессировании КРР составила 47,97 [43,63; 74,84] нг/мл, а при отсутствии такового, 8,52 [1,27; 31,29] нг/мл, при $p < 0,0015$. Среди пациентов с прогрессированием заболевания были пациенты с I стадией КРР, а также пациенты с нормальным ИМТ. Частота прогрессирования КРР при концентрации лептина 30 нг/мл и выше составила 44,4%, при концентрации лептина менее 30 нг/мл – $p < 0,00001$

Выводы

Определение концентрации сывороточного лептина может быть использовано как дополнительный маркер высокого риска прогрессирования КРР.

СПЛЕНОСОХРАННАЯ D2 ЛИМФОДИССЕКЦИЯ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Стилиди И.С., Неред С.Н., Глухов Е.В.

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, РФ

Актуальность онкологическая целесообразность удаления селезенки при хирургическом лечении рака желудка в настоящее время дискутируется.

Материалы и методы

представлены результаты 155 операций со спленосохранной D2 лимфодиссекцией, выполненных в РОНЦ в 2005–2013 гг. Контрольную группу составили 197 больных после стандартных D2 гастрэктомий со спленэктомией.

Результаты среднее количество удаленных лимфатических узлов в воротах селезенки (группа № 10) в основной и контрольной группах составило 2,6 и 2,3; среднее количество всех удаленных лимфатических узлов (группы №1–12) – 33,8 и 29,3. Выполнение спленосохранной D2 лимфодиссекции несколько пролонгировало время хирургического вмешательства (в среднем на 15–20 минут), однако способствовало уменьшению среднего объема интраоперационной кровопотери на 250 мл. Общая частота послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах составила 20,0% и 36,5% (p 0,05)

Выводы таким образом, спленосохранная D2 лимфодиссекция сопровождается снижением частоты послеоперационных осложнений, не уступает по радикальности стандартной D2 лимфодиссекции со спленэктомией и может рассматриваться как радикальный и безопасный хирургический метод при местно – распространенном раке тела и проксимального отдела желудка.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ УСПЕШНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Стилиди И.С., Неред С.Н., Горбунова В.А., Бесова Н.С., Трусилова Е.В.

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Актуальность

Возможности хирургического лечения первично диссеминированного рака желудка

(ДРЖ) после успешной химиотерапии мало изучены.

Материалы и методы

152 больных ДРЖ получили ХТ по схемам: TPFL (42), TOFL (39), FOLFIRINOX (71). У 43 из них после прогрессирования болезни проведена ХТ второй линии XELIRI. В итоге у 10 (6,5%) из 152 больных удалось достичь полной регрессии отдаленных метастазов. Двое отказались от операции, а у 8 выполнена операция R0 (гастрэктомия – 6, ДСРЖ – 2, лимфодиссекция D2 – 8). Среднее количество курсов ХТ до операции – 7 (4–12). Исходная локализация метастазов: брюшина – у 5, печень + брюшина – у 1, печень + надключичные + забрюшинные лимфоузлы – у 1, надключичные лимфоузлы – у 1 больного. У всех 8 больных наличие отдаленных метастазов до начала ХТ было подтверждено морфологическим исследованием.

Результаты

Средняя продолжительность операции составила 180мин. (против 150 мин среди всех оперированных в РОНЦ по поводу РЖ), интраоперационная кровопотеря 580 мл (против 520 мл), количество удаленных лимфоузлов – 12,7 (против 29). В послеоперационном периоде у 1 больного развился парапанкреатический абсцесс, летальных осложнений не было. Изучение возраста больных, локализации опухоли в желудке, ее макро- и микроскопического строения, типа по Лаурену не выявило особенностей, характерных для РЖ, высокочувствительного к ХТ. Все случаи были HER2 отрицательны. При гистологическом исследовании операционного материала у половины больных лимфогенных метастазов не обнаружено, у остальных количество пораженных лимфоузлов не превышало двух. Отсутствие обширного поражения регионарных лимфоузлов также можно расценить как следствие эффективной ХТ. Полная регрессия первичной опухоли отмечена у одного больного, у остальных лечебный патоморфоз был мало выражен.

Анализ отдаленных результатов показал, что 4 из 8 больных в настоящее время живы, и общая продолжительность жизни у них составила 60, 69, 27 и 12 месяцев. 3 больных умерли от прогрессирования в сроки 15, 37 и 53 месяца после начала лечения. Еще одна больная умерла через 6 месяцев после операции от спаечной кишечной непроходимости, признаков прогрессирования при экстренной операции по месту жительства выявлено не было. Безрецидивный период после операции оказался значительно меньше общей продолжительности жизни. Лишь один больной после операции живет без прогрессирования 52 месяца, а у 5 прогрессирование после операции наступило в сроки от 8 до 16 мес. Значительную прибавку к общей выживаемости можно отнести за счет эффекта ХТ и биологических особенностей опухоли.

Выводы

В настоящее время появились режимы ХТ, способные в редких случаях достичь полной регрессии отдаленных метастазов, а также регрессии первичной опухоли при диссеминированном РЖ. Целесообразность хирургических вмешательств при неосложненном диссеминированном РЖ нуждается в дальнейшем изучении.

ОПТИМАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Хасанов С.Р., Канбеков Р.З., Мушарапов Д.Р., Каланова И.Р.

ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова (г. Уфа, Россия)
ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет (г. Уфа, Россия)

Актуальность

Местно-распространенные опухоли толстой кишки представляют собой одну из главных проблем в колопроктологии, т.к. при этих формах всегда имеет место вовлечение в опухолевый процесс жизненно важных органов. По данным многих авторов 5-летняя выживаемость после выполнения расширенных и комбинированных операций составляет более 50%.

Материалы и методы

Нами были обследованы и прооперированы 52 больных в возрасте от 48 до 83 лет с местнораспространенным раком толстой кишки за период с 2008 по 2014 гг. на базе отделения колопроктологии РКБ им. Г.Г. Куватова г. Уфы. Среди больных было 30 женщин (57,7%) и 22 мужчины (42,3%). Вовлеченность в опухолевый процесс встретилась во всех случаях: матка с придатками – 28,8%, мочеточник – 26,9%, передняя брюшная стенка – 9,6%, мочевой пузырьч – 17,3%, петли тонкой кишки – 11,5%, правая доля печени – 17,3%. Также было выявлено во время операции прорастание опухолевого процесса в верхнюю брыжеечную вену – 3 случая и печеночную артерию – 3 случая.

Результаты

Хирургическое лечение стало первым этапом лечения данной группы больных. Операции

на левых отделах ободочной и прямой кишке выполнялись по обструктивному типу – 40, ввиду сомнительной радикальности и отсутствием возможности проведения гемиколэктомии. При расположении опухоли в правых отделах толстой кишки выполнено 9 гемиколэктомий, резекций поперечной ободочной кишки – 3. При местно-распространенных формах рака толстой кишки были выполнены симультанные операции с резекцией вовлеченных органов и структур. Расширенные операции при запущенном раке толстой кишки стали возможны при использовании современных электрохирургических аппаратов (LigaSure, Harmonic и др.), а также сшивающих аппаратов. В послеоперационном периоде получали лучевую терапию 11 человек, адъювантную химиотерапию – 18 человек. Прослежены результаты лечения 23 человек. Метастазы в печени выявлены у 5 человек в разные сроки после оперативного лечения.

Выводы

Таким образом, полученные результат комбинированного лечения больных с местнораспространенными опухолями толстой кишки свидетельствуют о необходимости комбинированных расширенных операций.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЖЕЛУДКА

Хомяков В.М., Колобаев И.В., Черемисов В.В., Ермошина А.Д., Чайка А.В., Рябов А.Б.

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский исследовательский центр имени П.А. Герцена» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Актуальность

Гастроинтестинальные стромальные опухоли являются наиболее распространенными мезенхимальными опухолями желудочно-кишечного тракта. В 60% случаев ГИСО локализуются в желудке. Основным методом лечения больных является хирургический. Однако, высокий риск развития рецидива диктует необходимость применения комбинированного метода.

Материалы и методы

Нами прослежен 31 больной ГИСО, пролеченный в Торакоабдоминальном отделении МНИОИ в период с 2009 по 2015 год. У 16 из них проведено только хирургическое лечение, у 15 – операция сочеталась с таргетной адъювантной терапией.

Результаты

Хирургическое лечение в самостоятельном варианте проведено 16 больным. Предпочтение отдавали органосохранным операциям. Радикальность вмешательства подтверждалась негативными краями резекции. Сроки наблюдения в данной группе составили от 1 до 62 месяцев. Рецидивов заболевания в этой группе не отмечено.

В связи с высоким риском развития рецидива заболевания еще у 15 больных потребовалось проведение адъювантной таргетной терапии. Для чего в послеоперационном периоде назначали Иматиниб в дозе 400 мг/сут. Сроки наблюдения от 7 до 70 месяцев. У 7 больных диагностирован рецидив заболевания, из них 4 умерло.

Выводы

При наличии локализованных форм ГИСО основным методом лечения остается хирургический, дополненный адъювантной таргетной терапией в группе высокого риска. Применение современных алгоритмов лечения больных ГИСО, включающих хирургическое лечение и таргетную терапию, позволяет добиться значительного улучшения отдаленных результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛОКО-РЕГИОНАРНЫМИ РЕЦИДИВАМИ РАКА ЖЕЛУДКА

Чайка А.В., Хомяков В.М., Черемисов В.В., Колобаев И.В., Вашакмадзе Л.А., Рябов А.Б.

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский исследовательский центр имени П.А. Герцена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Актуальность

Рак желудка (РЖ) – одна из основных причин онкологической смертности в России и зарубежных странах. Хирургический метод явля-

ется основным компонентом лечения. Основной причиной неудовлетворительных результатов лечения является рецидивирование опухолевого процесса.

Цель исследования – улучшение отдаленных результатов лечения больных РЖ

Материалы и методы

Проанализированы клинико-диагностические данные 35 больных, проходивших хирургическое лечение по поводу рецидивов РЖ в торако-абдоминальном отделении МНИОИ им. П.А. Герцена в 2000–2013 гг. У 8 из них первичный РЖ был оперирован в МНИОИ, 27 – в других лечебных учреждениях России. При этом 6 пациентов были с рецидивами после проксимальной субтотальной, 17 – после дистальной субтотальной резекций желудка, 12 – после гастрэктомии. Средний безрецидивный период в группе – 22,9 ± 3,4 мес. Изолированный локорегионарный характер имели рецидивы у 26 больных, у 3 – солитарные отдаленные метастазы; у 6 пациентов диагностированы местные рецидивы с отдаленными метастазами. Более чем у 50% исследуемых пациентов первичный РЖ диагностирован на стадии III A–B и IV стадии (IV стадия установлена у 1 больного при выявлении метастатически измененного лимфоузела брыжейки тонкой кишки; у другого – в лимфоузле основания a.colica media). Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов зафиксировано у 19 больных.

Результаты

Рецидив в анастомозе и культе желудка диагностирован у 25 больных, локо-регионарный экстраорганный рецидив – у 7, солитарные метахронно выявленные отдаленные метастазы – у 3 пациентов. Всего выполнено 33 операции: экстирпация оперированного желудка – 12 больным, резекция пищеводно-кишечного анастомоза (после гастрэктомии) – 8; ререзекция желудка после ДСРЖ – 2; удаление экстраорганного рецидива – 8; трем пациентам выполнено удаление солитарных метастазов. Хирургическое лечение в объеме R0 проведено 22 больным, в объеме R1 – 7, R2 – одному больному. Все операции сопровождались расширенной лимфаденэктомией. Комбинированные операции (с резекцией вовлеченных органов – поджелудочной железы, надпочечника, поперечно-ободочной кишки и ее брыжейки, спленэктомией) выполнены 9 больным. Комбинированный доступ применялся при 10 операциях: 8 – лапаротомия с правосторонней торакотомией, 1 – левосторонняя комбинированная лапароторакотомия, у 1 – абдомино-цервикальный доступ с трансхиатальным удалением пищевода. Пластическое замещение удаленного пищевода тонкой кишкой произведено у 9 больных, сегментом толстой кишки – у двух пациентов. Пациентам с метахронными солитарными метастазами (4 наблюдения) выполнялись циторедуктивные операции: левосторонняя адреналэктомия, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, радиочастотная абляция метастаза в печени (2 вмешательства). Общая частота осложнений составила 45,5% (15 больных). Осложнения I класса (grade I) по Clavien-Dindo развились у 3 больных, grade II – у 5, IIIA-2 и IIIB-2; IV – у 2 больных; grade V (смерть от послеоперационных осложнений) – 1 больной. Несостоятельность швов анастомоза отмечена у 4 больных (у двух из них – поздняя), у одного привела к летальному исходу. Послеоперационная летальность – 3%. Отдаленные результаты прослежены у 32 больных: в группе оперированных больных одногодичная выживаемость составила 44%, 3-х летняя – 25%; выживаемость 5 лет и более отмечена у 1 больной (2,8%), p = 0,08.

Выводы

При изолированном локо-регионарном, в том числе экстраорганном рецидиве РЖ возможно проведение хирургического лечения, с соблюдением онкологических принципов. Хирургический метод имеет ограниченное применение, он оправдан при изолированном локо-регионарном рецидиве, поскольку улучшает результаты лечения.

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Шабунин А.В., Бедин В.В., Тавобилов М.М., Карпов А.А.

ГКБ им. С.П. Боткина (Москва, Россия)
Кафедра госпитальной хирургии РМАПО (Москва, Россия)

Актуальность

Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) может служить дополнительной методикой в комбинированном лечении метастазов колоректального рака в печень.

Материалы и методы

В условиях специализированного отделения хирургии печени и поджелудочной железы Городской клинической больницы им. С.П. Боткина проводится проспективное клиническое иссле-

дование, в котором пациентам с метастатическим поражением печени после выполненного резекционного этапа операции проводится ИОЛТ ложа удаленной опухоли по оригинальной методике. ИОЛТ проводится с применением системы IntraBeam® CarlZeiss. Для изучения влияния рентгеновских лучей на ткани и оценки эффективности проведенной терапии проводится гистологическое и электронно-микроскопическое исследование тканей из области ложа удаленных опухолей до облучения и послойно через три часа после ИОЛТ.

Результаты

За период с июня 2013 года нами было выполнено 13 атипичных резекций печени с использованием системы интраоперационной лучевой терапии IntraBeam® Carl Zeiss. Возраст больных составил 67,7 ± 5,8 лет (от 43 до 77 лет), соотношение мужчин и женщин – 6:7 Количество удаленных метастазов составило: 1 – у 5 больных (38%), 2 – у четырех больных (31%), 3 и более – у четырех пациентов (31%). Хирургические вмешательства на печени представлены сегментарными и атипичными резекциями. Доза облучения составила 8 ± 7 Гр (медиана 12 Гр) на 1 мм глубины от поверхности, а в зависимости от размера опухоли, и, соответственно, выбранного размера аппликатора, – время процедуры – 23 ± 7,5 минут. Послеоперационный койко-день составил 7,4 ± 2,5. При электронно-микроскопическом исследовании поверхности ложа опухолей после ИОЛТ отмечали летальное поражение клеток. Необходимо отметить, что специфических осложнений после проведения лучевой терапии отмечено не было. Количество же общехирургических осложнений в послеоперационном периоде и его длительность у больных, перенесших ИОЛТ, не превышало показатели после стандартных операций. За период наблюдения местных рецидивов опухолей не отмечено, однако у 3 (23%) больных отмечено прогрессирование опухолевого процесса, выражающееся в выявлении новых очагов в печени и легких.

Выводы

Полученный опыт ИОЛТ системой IntraBeam® CarlZeiss позволяет сделать вывод о том, что комбинированный подход к лечению метастазов колоректального рака в печень, включающий хирургическое вмешательство, дополненное проведением интраоперационной лучевой терапии, является безопасным и современным методом, эффективно влияющим на ткани

ПЕРФОРАЦИЯ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Шекилиев В.А., Абдулаев М.А., Чикин А.Е., Афак М.Т., Саадия М.А., Абдуллаев М.А.

Кафедра госпитальной хирургии СГЗМУ им. И.И. Мечникова(зав .каф. проф Топузов Э.Э.), Александровская больница (гл.врач Линец Ю.П.) г. Санкт-Петербург.

Актуальность

Заболеваемость раком ободочной кишки за последние десятилетия заметно увеличилась В неспециализированные хирургические отделения по поводу острых осложнений рака ободочной кишки поступает до 60 % больных.порным моментом является возможность выполнения на высоте острых осложнений субтотальнойц или тотальной колэктомии.

Материалы и методы

Анализ наблюдений 217 больных осложненным раком ободочной кишкиия кишки. Перфорация наблюдаласьу 57 больных (26%). Из них – вследствие некроза проксимального отдела кишки у 18 больных (8,2%), диастатическая перфорация – у 39 (18%). Перфорация чаще возникала у больных с запущенным раком ободочной кишки.По окружности кишки распространение опухолей было следующим: менее половины – 2 (3,5%), более половины – 5 (9%), циркулярно 48 (84%), оценка не выполнялась 2(3,5%). У 3 (8%) больных перфорация возникла при локализации опухоли в правой половине, у 5 (10%) в поперечной ободочной кишке, у 49 (82%) – в левой половине ободочной кишки. Во время лапаротомии у 6 больных в брюшной полости выявлено 600–800 мл мутной жидкости с характерным каловым запахом без явных перфораций. Они были обнаружены только при гистологическом исследовании. Мутный выпот при стенозирующем раке ободочной кишки – следствие микроперфорации, и от формирования анастомозов следует отказаться.

Результаты

Консервативная декомпрессия с применением сифонных клизм и блокад ведет к отсрочке операции, развитию осложнений, поэтому показания к ней должны быть строго ограниченыИз 57 операций радикальная выполнена у 35 (61,4%) больных, паллиативная у 3 (5,2%), симптоматические операции у 18(31,5%), в одном случае – двухмоментная. Из 57 оперированных больных выжило лишь 39 (68,4%).

Наиболее сложные ситуации – когда место перфорации кишки значительно удалено от опухоли ободочной кишки. Так как перфорация чаще всего происходит в области слепой кишки, то мы выводили на брюшную стенку слепую кишку с перфоративным отверстием и создавали цекостому. При иноперабельной опухоли формировали искусственный анус непосредственно перед стенозирующей опухолью и одновременно создавали цекостому из слепой кишки с перфоративным отверстием.

При диастатической перфорации кишки оптимальным вмешательством является субтотальная колэктомия с формированием илеостомы или с созданием илеосигмо- или илеоректоанастомоза.При диастатической перфорации кишки оптимальным вмешательством является субтотальная колэктомия с формированием илеостомы или с созданием илеосигмо- или илеоректоанастомоза

Выводы

перфорация рака ободочной кишки среди больных с осложненным раком составила 26%; радикальные одномоментные операции при раке ободочной кишки, осложненном перфорацией (летальность 36%), предпочтительнее, чем многомоментные, симптоматические или паллиативные операции (летальность 43%).

ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД ПРИ КАРЦИНОМАТОЗЕ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И., Поспехова Н.И., Сушков О.И., Шубин В.П., Цуканов А.С., Фролов С.А.

ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. Рыжих А.Н.» Минздрава России, Москва

Актуальность

Рак толстой кишки (РТК) с перитонеальным карциноматозом (ПК),является наиболее неблагоприятной формой заболевания.Генетические механизмы развития ПК при РТК недостаточно изучены. Предполагается, что эпителиально-мезенхимальный перехода (ЭМП),приводящий к изменению фенотипа раковых клеток,может лежать в основе развития ПК.

Материалы и методы

Материалом для исследования служили операционные образцы опухоли (Т), карциноматозного узла (КУ) и нормальной слизистой оболочки кишки, полученные от 26 больных РТК с ПК. Распространенность карциноматоза в брюшной полости оценивалась с учетом перитонеального ракового индекса (PCI). Прослеженность пациентов составила от 2 до 26 месяцев. Наличие ЭМП определяли на основе экспрессии 5 генов – ZEB1, ZEB2, CDH1, VIM, SNAI1 (5-gene signature). Уровень генной экспрессии анализировали методом ПЦР в реальном времени методом ΔΔCt. Мутации в генах KRAS/BRAF определены прямым секвенированием.

Результаты

В целом, процесс ЭМП детектирован в 11 (42,3%) из 26 образцов первичной опухоли и в 22 (84,6%) из 26 образцов карциноматозных узлов. На основе ЭМП-статуса пациенты были разделены на 3 группы: 1-я включала 10 случаев, в которых и опухоль и КУ были ЭМП-позитивны (Т+, КУ+), во вторую вошли 12 случаев, в которых фенотип опухоли и КУ отличались (11 случаев Т-, КУ+ и 1 случай Т+, КУ-), 3-ю группу составили 4 ЭМП-негативных образца (Т-, КУ-). Средние значения и диапазон PCI для этих групп составили – 5,9 (1–18); 3,9 (2–12) и 2,8 (1–5), соответственно. Результаты общей выживаемости (ОВ): в 1 группе умерло 5 из 9 прослеженных больных, во 2 группе двое из 7, в 3 группе умер один пациент из 4.

Суммарная частота KRAS/BRAF-мутаций в группах составила 80% (8/10), 67% (8/12) и 50% (2/4), соответственно. Причем 2 из 3 BRAF-мутаций определены в первой группе.

Выводы

Наиболее неблагоприятный прогноз предполагается для больных с ЭМП-позитивным статусом (Т+, КУ+), что подтверждается более высокими значениями PCI и снижением ОВ. Выявление процесса ЭМП в опухолевых образцах может стать подходом в оценке их агрессивности и метастатического потенциала.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОДНО- И МУЛЬТИПОРТОВЫХ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ТЕХНИК ПРИ ПРАВОСТОРОННИХ ГЕМИКОЛЭКТОМИЯХ (ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И., Сушков О.И., Запольский А.Г.

Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Государственный Научный Центр Колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Актуальность

В настоящее время в доступной литературе нет рандомизированных исследований, посвященных сравнению результатов правосторонних гемиколэктомий (ПГКЭ), выполненных из единого лапароскопического доступа (ЕЛД) и с помощью мультипортовой техники (ЛА). Цель – оценить результаты правосторонних гемиколэктомий из ЕЛД и ЛА способом.

Материалы и методы

С октября 2012 по январь 2015 гг. в проспективное сравнительное рандомизированное исследование включено 95 пациентов. Больные первой группы оперированы ЛА способом (n = 48), второй – из ЕЛД (n = 47). По полу, возрасту, ИМТ группы достоверно не отличались. Все операции были выполнены опытными лапароскопическими хирургами. Данные представлены в виде M ± σ, характер распределений показателей позволяет корректно использовать методы параметрической статистики.

Результаты

Длительность операции составила 178,2 ± 36,9 мин. в группе ЛА и 191,0 ± 45,9 мин. в группе ЕЛД (p = 0,15). Длительность лапароскопического этапа составила 98,1 ± 31,3 мин. и 100,8 ±ч31,4 мин. в 1-й и 2-й группах, соответственно (p = 0,69). Длина разреза была меньше в группе ЕЛД и составила 4,7 ± 1,1 см по сравнению с 7,2 ± 1,9 см в группе ЛА (p < 0,0001). Интраоперационных осложнений не было. Послеоперационные осложнения составили 6,3% (3 случая) в 1-й и 6,4% (3 случая) во 2-й группе (p > 0,05). В группе ЕЛД в 1 (2,1%) наблюдении возникла несостоятельность анастомоза, потребовавшая релапаротомии и его разобщения. Интенсивность послеоперационных болей в области раны, сроки восстановления кишечной перистальтики и восстановления способности к самообслуживанию в группах достоверно не отличались (p > 0,05). Кровопотеря была клинически незначимой во всех группах. Средний балл удобства выполнения хирургом операции по пятибалльной шкале был достоверно ниже во 2-й группе и составил 4,2 ± 0,5 балла по сравнению с 4,6 ± 0,4 балла в 1-й группе (p = 0,0002). Послеоперационный койко-день между группами существенно не отличался и составил 6,3 ± 2,1 дней в группе ЕЛД по сравнению с 7,1 ± 2,1 дней в группе ЛА (p = 0,06).

Также в рамках исследования была проведена оценка патоморфологических характеристик удаленных препаратов. Длина препарата составила 35,5 ± 11,1 см в 1-й группе по сравнению с 33,8 ± 6,8 см во 2-й группе, соответственно (p = 0,38). Дистальная граница резекции была 12,6 ± 5,4см в 1-й и 13,7 ± 5,98 см во 2-й группе, соответственно (p = 0,35). Проксимальная граница резекции составила 16,7 ± 7,7 см в 1-й и 15,2 ± 7,0 см во 2-й группе (p = 0,36). Длина подвздошно-ободочного сосудистого пучка также не отличалась между группами и составила 11,2 ± 1,7 см в 1-й и 11,0 ± 2,0 см во 2-й группе (p = 0,74). Также не выявлено различий между группами по количеству удаленных лимфатических узлов: медиана в группе ЛА составила 14, и 16 – в группе ЕЛД (p = 0,44).

Выводы

Результаты исследования показали, что операции из ЕЛД имеют только косметические преимущества. А оценка патоморфологических данных удаленных препаратов говорит о соблюдении онкологических принципов при выполнении ПГКЭ с помощью ЛА и ЕЛД техник по поводу рака правой половины толстой кишки.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ

Шостка К.Г., Соловьёв И.А., Мулендеев С.В., Сахаров А.А., Градусов А.А., Роман Л.Д.

**ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им С.М. Кирова»,Санкт-Петербург, Россия.
ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер»; Санкт-Петербург, Россия.**

Актуальность

Колоректальный рак является одним из наиболее распространенных онкологиче-

ских заболеваний. Около 33% больных имеют метастазы в печень на момент первичной диагностики колоректального рака. У 30–35% метастазы колоректального рака в печень обнаруживаются в процессе лечения (Kopetz S. et al.,2009; Mayo S.C., Pawlik T.M.,2009; Ismaili N.,2011).

Материалы и методы

Целью работы явилась оценка и улучшение результатов хирургического лечения больных по поводу колоректального рака с метастатическим поражением печени.

Проведен анализ хирургического лечения 278 больных по поводу метастатического колоректального рака с поражением печени в Ленинградском областном онкологическом диспансере в период с 2007 по 2014 гг.

У 201 (72,3%) пациента произведено паллиативное удаление первичной опухоли, из них 77 (38,3%) пациентам выполнены резекционные вмешательства на печени. У 12 больных (6,2%) первичная опухоль распространялась на соседние органы, что потребовало выполнения комбинированных операций, 77 (27,7%) пациентам выполнены симптоматические операции (сформированы разгрузочные колостомы и обходные анастомозы).

Результаты

Объёмы оперативных вмешательств включали удаление первичной опухоли в сочетании с резекцией печени у 28 пациентов, отсроченные резекции печени выполнены 49 пациентам. Противопоказаниями к одномоментным резекционным вмешательствам являлись осложнения первичной опухоли, выраженная сопутствующая патология, недостаточный объём здоровой ткани печени.

Гемигепатэктомии (ГГЭ) выполнялись при монолобарном поражении. Правосторонних ГГЭ выполнено 30, левосторонних – 7. По количеству удаляемых сегментов пациенты распределились следующим образом – сегментэктомии (1–3 сегменты) выполнены 38 (50%) больным, резекция трёх и более сегментов – 2 (3%).

Резекционные вмешательства проводились при помощи водоструйного диссектора (ERBE JET) и аргоноплазменной коагуляции.

Послеоперационные осложнения после резекционных вмешательств на печени констатированы у 14 (18%) больных, летальность 5 %.

Выводы

Алгоритм лечения больных колоректальным раком с метастазами в печень при отсутствии признаков нерезектабельности должен включать хирургическое вмешательство как на первичной опухоли, так и на печени. Такой подход не ведет к статистически достоверному повышению числа осложнений и летальности, позволяя повысить результаты выживаемости.

ОСОБЕННОСТИ КРОВОСНАБЖЕНИЯ В ПРОГНОЗЕ ЛАТЕРАЛЬНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Захаренко А.А., Беляев М.А., Трушин А.А., Тен О.А., Натха А.С.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Существующие методы оценки степени регионарного метастазирования при раке прямой кишки не являются абсолютными. Некоторые авторы полагают, что частота поражения лимфатических узлов латерального пути лимфооттока зависит от наличия или отсутствия средней прямокишечной артерии прямой кишки.

Материалы и методы

175 больным раком прямой кишки проведена компьютерная томография в ангиорежиме с прицельным изучением сосудов прямой кишки. Проанализирован факт наличия или отсутствия у данных пациентов средней прямокишечной артерии. Проведена МРТ органов малого таза и прямой кишки, установлены прогностические факторы латерального метастазирования при злокачественных опухолях прямой кишки с учетом особенностей кровоснабжения органа.

Результаты

• Средняя прямокишечная артерия визуализирована у 30,3% (n = 53) больных раком прямой кишки, установлена вариабельность ее места отхождения от внутренней подвздошной артерии.

• Наличие средней прямокишечной артерии доказано у 91,9% (n = 34) пациентов с метастазами в латеральную группу лимфатических узлов.

• Частота латерального метастазирования достоверно связана с такими факторами как степень местного распространения опухоли, наличие средней прямокишечной артерии на стороне поражения латеральной группы лимфатических узлов, поражение мезоректальных лимфатических узлов, локализация

опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки (p < 0,05)

• Комплексная модель оценки риска появления латеральных метастазов, сделанная на основе полученной модели логистической регрессии с использованием выделенных показателей обладает чувствительностью 91,9%, специфичностью 97,8%, диагностической точностью 96,6%.

Выводы

Наличие средней прямокишечной артерии является важным прогностическим фактором развития латерального метастазирования у пациентов со злокачественными опухолями прямой кишки. Комплексная оценка риска латерального метастазирования рака прямой кишки может явиться дополнительным критерием в планировании тактики лечения рака прямой кишки

НЕКОТОРЫЕ ОБЩИЕ И ОРГАННЫЕ СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОМ РАКЕ И РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Рядинская Л.А., Шапошников А.В., Владимирова Л.Ю.

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность

В последнее время в литературе все больше внимания уделяется сопутствующим заболеваниям, как предикторам ракового процесса. Цель работы: выявить и провести сравнительный анализ наиболее часто встречаемых некоторых общих и органных сопутствующих заболеваний при гепатоцеллюлярном раке (ГЦР) и раке толстой кишки (РТК).

Материалы и методы

Клинико-лабораторными и аппаратно-инструментальными методами изучены некоторые общие и органные сопутствующие заболевания при ГЦР (80 больных) и РТК (124 больных). Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью доверительного интервала – p.

Результаты

При ГЦР и РТК были выявлены следующие общие сопутствующие заболевания: метаболический синдром при ГЦР составил 19 (23,7%), при РТК – 27 (21,8%) (p > 0,05); анемический синдром – 21 (27,6%) и 46 (37,1%) (p > 0,05); сахарный диабет 2 типа – 11 (13,7%) и 27 (21,8%) (p > 0,05); гипералиментация (ИМТ > 25) – 41 (51,2%) и 63 (50,8%) (p > 0,05). При ГЦР и РТК были выявлены некоторые органные сопутствующие заболевания: циррозы печени различной этиологии при ГЦР составили 16 (20,0%), при РТК 3 (2,4%) (p < 0,01); вирусные гепатиты – 23 (28,7%) и 3 (2,4%) (p < 0,01); гепатостеатоз 15 (18,7%) и 14 (11,3%) (p > 0,05); хронический калькулезный холецистит 18 (22,5%) и 34 (27,4%) (p > 0,05); полипы толстой кишки составили при ГЦР 3 (8,9%), при РТК – 23 (18,6%) (p < 0,05), хронический поверхностный колит – 32 (40,0%) и 53 (42,7%) (p > 0,05)

Выводы

Общие сопутствующие заболевания одинаково часто встречаются при ГЦР и РТК, что свидетельствует об их общей роли в процессе канцерогенеза. Органные сопутствующие заболевания имеют значительные различия. Болезни печени являются предикторами для возникновения ГЦР, а болезни толстой кишки для РТК.

РАЗДЕЛ 2. АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ

ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ И АНАЛЬГЕЗИЯ КАК СПОСОБ КОРРЕКЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО СТРЕСС – ОТВЕТА ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

Глущенко В.А., Горохов Л.В., Дунаевский И.В., Розенгард С.А., Сапронова Т.Н., Шабут А.М.

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

Актуальность

Хирургический стресс-ответ является наиболее важным индуктором дисфункции различных органов и систем. Это определяет особое требование к адекватности анестезии.

Целью нашей работы явилась оценка эпидуральной анестезии и анальгезии при онкологических операциях на органах брюшной полости.

Материалы и методы

Для оценки эффективности эпидуральной анестезии (ЭА) и анальгезии были сформированны 2 группы пациентов, оперировавшихся по поводу онкологических операций на органах брюшной полости.

Основную группу составили 75 пациентов, которым была применена сочетанная анестезия: эпидуральная анестезия в составе многокомпонентной общей анестезии (МОА+ЭА) N2O:O2 в соотношении 3:1 и с использованием фентанила. Возраст пациентов составил 63 ± 4 лет, риск анестезии оценивали как III–IV ст. по классификации ASA. Контрольная группа – 31 пациент, оперированный в условиях МОА.

Оценка показателей центральной и перефирической гемодинамики проводилась методом импедансной тетраполярной реографии с использование реомонитора «Диамант». Проводилась оценка ряда предикторов операционного стресса, окислительного метаболизма (ОМ) и перекисного окисления липидов (ПОЛ). Полученные данные обработаны методами вариационной статистики с применением критерия Стьюдента.

Результаты

Изучение изменений показателей гемодинамики выявило, что к началу операции на развитие эпидуральной анестезии у пациентов основной группы достоверно ($p < 0,09$) увеличился ударный объем на 13% на фоне снижения общего периферического сопротивления сосудов на 20%, при этом минутный объем кровообращения имел тенденцию к увеличению. Данные изменения можно трактовать, как компенсаторно-приспособительную реакцию со стороны сердечно-сосудистой системы.

Увеличение концентрации в плазме крови кортизола на 81% ($p < 0,05$)и глюкозы на 64% ($p < 0,05$) на травматичном этапе было отмечено только у пациентов контрольной группы.

Экскреция норадреналина с мочой по окончании операции в сравнении с дооперационным уровнем увеличилась в основной группе на 22,2% ($p < 0,05$),тогда как в контрольной группе на 137% ($p < 0,05$). Такая динамика показателей экскреции норадреналина с мочой и концентрации в крови кортизола с глюкозой указывает на большую эффективность антиноцицептивной защиты при комбинированном применении МОА с эпидуральной анестезией в сравнении с использованием только методики МОА.

Анализ динамики ПОЛ и ОМ выявил, что по окончании операции в контрольной группе произошло уменьшение уровня содержания ферментов антиоксидантной защиты на фоне увеличения конечного продукта метаболизма перекиси-малонового диальдегида. В то же время, в основной группе не происходило столь выраженных изменений. Полученные нами результаты свидетельствуют, что использованием эпидуральной анестезии в качестве компонента анестезии предупреждает активацию ПОЛ, а также связанные с ней повреждения клеточных мембран.

Анализ послеоперационных осложнений выявил, что в основной группе частота острого коронарного синдрома и пневмоний

уменьшилась соответственно в 1,7 и 1,8 раза, а перистальтика петель кишечника восстанавливалась в 1,5 раза быстрее по сравнению с контрольной группой.

Полученные результаты свидетельствуют, что включение ЭА в состав МОА значительно повышает уровень антиноцицептивной защиты и предупреждает выраженную активацию гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы.

Выводы

Таким образом, эпидуральную анестезию и продленную эпидуральную анальгезию необходимо рассматривать как эффективный метод обезболивания и важнейший лечебный компонент интенсивной терапии послеоперационного периода, который существенно влияет на результаты хирургического лечения в целом.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДИК ВНУТРИВЕННОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ФИБРОКОЛОНОСКОПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Замиралова О.Я., Веденин Я.О., Кононец Ф.А., Малыченко В.В., Митрохина М.В., Хестанова Н.З.

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

Актуальность

В последние годы отмечается увеличение числа пациентов онкологического профиля, подвергающихся фиброколоноскопии. Растет доля пациентов с сопутствующей патологией и старшей возрастной группы. Боль и дискомфорт во время процедуры, страх и эмоциональное напряжение больных определяют необходимость в анестезиологическом пособии.

Материалы и методы

Выполнен сравнительный анализ четырех методик внутривенной анестезии у 125 амбулаторных пациентов онкологического профиля, которые были разделены на четыре группы, сравнимые по полу, возрасту и сопутствующей патологии. 1-я группа: моноанестезия мидазоламом, 2-я: мидазолам+фентанил, 3-я: моноанестезия пропофолом, 4-я: пропофол+фентанил. Исследовали влияние на гемодинамику (ЧСС, АД) и газообмен (частота дыхания, частота развития апноэ, SaO2, PaO2, PaCO2), скорость восстановления сознания и других ментальных функций (краткосрочная память и внимание) после анестезии, время безопасной выписки амбулаторных больных. Оценивали частоту постнаркозных осложнений (тошнота, рвота, головная боль и др.) Также было проведено анкетирование пациентов для выявления субъективной оценки качества проведенной анестезии. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы SPSS. Сравнение данных в группах представлено с помощью непараметрических методов для связанных выборок (критерий Вилкоксона).

Результаты

Применение комбинации мидазолама или пропофола с фентанилом приводило к достоверному увеличению частоты апноэ и необходимости вспомогательной вентиляции через лицевую маску. При исследовании газов артериальной крови PaCO2 был достоверно выше в группах 2 и 4. Также, применение фентанила было связано с достоверно более высокой (20%) частотой постнаркозной тошноты и рвоты и более низкой субъективной оценкой качества анестезии пациентами. Сравнение методик моноанестезии мидазоламом и пропофолом выявило, что существенных изменений гемодинамики не отмечалось в обеих группах (1 и 3), частота апноэ и потребность в вспомогательной вентиляции была выше в группе 3 (моноанестезия пропофолом). Однако течение анестезии пропофолом было более гладким, чем мидазоламом – все пациенты спали, не реагировали на манипуляции эндоскопом. В 1-й группе течение анестезии было гладким лишь у 10% пациентов, остальные реагировали стонами, гримасой, движениями конечностей. Попытки углубления анестезии (дозировка мидазолама свыше 10 мг) приводили к значительному замедлению восстановления сознания, внимания, краткосрочной памяти. При сравнении групп 2 и 3, время безопасной выписки пациентов было достоверно ниже при использовании пропофола (83 ± 2,4 против 112 ± 5,6 мин). Частота постнаркозной рвоты в группе 3 была ниже, чем в группе 1 (0% против 10%). Субъективная оценка качества проведенной анестезии в группе 1 составила 4,0 ± 0,14 баллов по пятибалльной системе, что достоверно больше, чем в группе 3 (4,9 ± 0,1 балл). Желание получить такой же вид анестезии в следующий раз высказали 100% пациентов 3-й группы и 83,3% больных в 1-й группе. Представленные результаты свидетельствуют о преимуществе пропофола перед мидазоламом в плане скорости восстановления сознания и основных психомоторных функций, что

определяет более быструю выписку домой, снижает затраты на наблюдение за пациентом и его пребыванием в палате. Также, применение пропофола существенно снижает частоту постнаркозной тошноты и рвоты.

Выводы

Таким образом, как показало наше исследование, моноанестезия пропофолом является методикой выбора при проведении фиброколоноскопического исследования у онкологических больных.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СПИНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВЫСОКОДОЗНОЙ БРАХИТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Попель И.В., Борзых И.С., Наперов Е.В., Николаев А.А., Семенов А.Н., Хохлова Е.А.

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

Актуальность

Развитие аппаратной базы и методов лучевой терапии способствовало стремительному росту использования радиотерапии в качестве метода радикального и паллиативного лечения у больных раком предстательной железы. Однако, вопросы выбора анестезиологического обесепечения при брахитерапии освещены недостаточно.

Материалы и методы

Спинальная анестезия (СА) была применена у 301 пациента в возрасте от 58 до 83 лет. Риск анестезии составил II–III ст. по ASA. Сопутствующая патология: ХОБЛ отмечалась у 63 %; у 55% – гипертоническая болезнь, 15% пациентов имели в анамнезе ОНМК и 11% острый инфаркт миокарда.

Для проведения анализа осложнений СА была создана база персонифицированных данных, статистическую значимость определяли с помощью критерия Стьюдента, для наглядности результатов исследования рассчитывали показатели относительного риска RR (relative risk, risk ratio).

Результаты

Предоперационная инфузионная терапия в объеме 6–10 мл/кг массы тела кристаллоидными растворами. Пункция в положении сидя на уровне L III–IV или L IV–V иглой Quinke 25G, бупивакаин в дозе 17,5–20 мг. Анализ течения СА выявил что через 15 минут, уровень сенсорной блокады достигал в среднем ThX дерматома, а уровень симпатической – ThVIII. Из побочных эффектов артериальная гипотония отмечена у 64 пациентов (21%), факторами риска ее развития явился симпатический блок выше уровня ThV – RR = 6,2; другим значимым фактором явился риск анестезии III класса по ASA – RR = 3,1. Брадикардия возникла у 29 пациентов (9,6%), фактором риска ее развития явились исходная ЧСС < 60 уд/мин – RR = 7,0 и симпатический блок выше уровня ThV RR = 6,1. Синдром послеоперационной тошноты и рвоты был отмечен у 5 пациентов (1,7%). Коррекция артериальной гипотонии проводилась только инфузионной терапией коллодиными растворами, для коррекции брадикардии 5 пациентам применяли атропин. Следует отметить, что нами не было выявлено случаев возникновения постпункционных головных болей, что по всей видимости связано с использованием тонких спинальных игл у лиц, как правило, пожилого и старческого возраста. Невысокий процент возникновения артериальной гипотонии можно объяснить ограниченным уровнем симпатической блокады и нахождением пациента в литотомическом положении.

Течение анестезии отмечалось стабильной гемодинамикой, высокой степенью комфортности и сохранением контакта с пациентом, что имеет важное значение, так как он находится в специальной изолированной операционной, отделенной от анестезиолога.

Выводы

Таким образом, как показывает наш опыт, СА можно рассматривать в качестве анестезии выбора при проведении высокодозной брахитерапии у больных раком предстательной железы.

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ РАННЕМ РАКЕ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Давидовская Л.И., Дорофеев Н.Р., Сергиенко С.В., Егоров М.Г., Лукьянчук Р.М.

ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Широкое внедрение малоинвазивных эндоскопических операций при ранних стадиях рака желудочно-кишечного тракта обусловливает необходимость разработки современных методов их анестезиологического обеспечения.

Материалы и методы

Исследования проведены у 62 пациентов, средний возраст 65 + 8,2 лет. Мужчин 35 (52,5%), женщин 27 (43,5%). Выбор метода анестезии был обусловлен следующими особенностями: длительность операций более 2,5 часов положение больного на левом боку, отсутствие выраженной болевой стимуляции, трудности с обеспечением адекватного газообмена при операциях на желудке и пищеводе, возможность перехода на лапаратомную операцию. Пациенты были разделены на две группы: I (n=34) – операции на толстом кишечнике, внутривенная анестезия с сохранением самостоятельного дыхания: индукция пропофолом 2,5–3,5 мг/кг и фентанилом 0,1 мг, основной наркоз – пропофол 4–8 мг/кг/час. II (n = 28) операции на желудке и пищеводе, эндотрахеальная анестезия севораном 1–3 об%, индукция пропофол 2,5 мг/кг, фентанил 0,1 мг , миорелаксация тракриум

Осуществлялся стандартный неинвазивный мониторинг гемодинамики, оксигенации, капнография, глубина седации оценивалась методом биспектрального анализа, определялись уровень гликемии по трем точкам, уровень кортизола.

Результаты

В обеих группах пациентов наблюдалось гладкое течение анестезии, Интраоперационно гемодинамика оставалась стабильной. Колебания Биспектрального индекса – от 46 до 65 % подтверждало достаточный уровень седации во время операции. Выраженной гликемии не было. Содержание кортизола оставалось в пределах функциональной нормы (исходный 451,03 + 23,81 и через 2 часа 347,42 + 35,15 нмоль/л). Уровень оксигенации у всех больных, на всех этапах операции был достаточным (SaO2 95–100%). Имелась тенденция к умеренной гипокапнии.

Выводы

Полученные данные показали, что малоинвазивные эндоскопические оперативные вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта, сопровождаются низким уровнем ноцицептивной импульсации, что позволяет значительно уменьшить анальгетический компонент анестезиологического обеспечения.

РАЗДЕЛ 3. ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

ПРОПРАНОЛОЛ И ЛАЗЕРНАЯ ТЕРМОТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ МЛАДЕНЧЕСКИХ ГЕМАНГИОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ

1 Абушкин И.А., 2 Денис А.Г., 3 Судейкина О.А., 1 Васильев И.С., 4 Романова О.А., 1 Лапин В.О

1 Южно-уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск;
2 Детская областная клиническая больница, г. Тверь;
3 Детская областная больница г. Липецк;
4 Детская областная клиническая больница, г. Челябинск.

Актуальность

Младенческая гемангиома (МГ) головы и шеи составляет до 50% опухолей мягких тканей у детей. Сосудистая опухоль имеет высокую дифференцировку клеток, что является признаком доброкачественности. Также МГ имеет признаки клинически злокачественного течения, проявляясь неконтролируемым ростом приводя к функциональным и косметическим дефектам.

Материалы и методы

В период с августа 2001 г до августа 2014 г лечили 1292 детей с МГ головы и шеи, что составило 68% от пролеченных гемангиом всех локализаций. Преобладали девочки (74,7%). Для диагностики стадии процесса и контроля эффективности лечения МГ применяли ультразвуковое исследование с цветным допплеровским картированием. До 2010 года основным методом лечения у 705 детей была бесконтактная и внутритканевая лазерная термотерапия, проводимая под наркозом (первая группа). Мы использовали полупроводниковые лазеры с длиной волны излучения 970 и 1060 nm. С 2010 года препаратом первой линии в лечении МГ головы и шеи у 275 детей стал пропранолол (вторая группа). Мы применяли «Анаприлин 10 мг» (Россия) и «Propranolol-GRY®10 mg» (Германия) в 2–3 приема в день. Начиная с 2011 года, 312 детей с выраженным кровотоком в гемангиоме лечили комбинированно пропранололом в сочетании с лазерной термотерапией (третья группа).

Результаты

Лазерная моно – термотерапия МГ головы и шеи была эффективна у всех детей, но при выраженном кровотоке для получения стойкого и хорошего результата требовались повторные сеансы лечения (25,4% < 0,05). После бесконтактной лазерной термотерапии у части детей формировались атрофические рубцы, не грубые, но более светлые, чем здоровая кожа. Моно – терапия пропранололом была эффективна у 46,8% $p < 0,01$ больных. Средняя доза, при которой наблюдали положительный эффект составила 1,3–1,5 мг на кг массы тела, а длительность курса терапии до получения значимой инволюции с сохранением результата равнялась в среднем 8,8 ± 2,6 месяцам. Однако при выраженном кровотоке в МГ средние дозы пропранолола были не эффективны, а большие дозы приводили к нарастанию брадикардии. В то же время и длительность терапии таких МГ пропранололом составляла больше года, а отмена препарата в более ранние сроки приводила к повторному росту гемангиомы. Комбинированное использование пропранолола и внутритканевой лазерной термотерапии в лечении МГ с выраженным кровотоком позволило уменьшить кратность сеансов лазерной термотерапии. Одного сеанса было достаточно у 92,1% детей ($p < 0,01$) и сократить длительность приема пропранолола в среднем до 4,5 мес. ± 2,4 мес. ($p < 0,05$).

Выводы

Таким образом, подход к лечению МГ должен быть дифференцированным. При выраженном кровотоке в МГ методом выбора является сочетанное использование пропранолола с внутритканевой лазерной термотерапией.Комбинированное лечение МГ у 99,4% детей приводит к стойкой инволюции гемангиомы с отличными, и хорошими результатами у 97,5% пациентов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ В РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ

1 Безнощенко А.Г., 2 Зацаринная О.С., 1 Дронова С.Н., 1 Юдакова М.С.

1 Рязанская областная детская клиническая больница им. Н.В. Дмитриевой
2 Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова

Актуальность

Злокачественные эпителиальные опухоли у детей достаточно редки. Заболеваемость ими колеблется от 0,8 до 6% от всех злокачественных опухолей у детей. Несмотря на редкость данных новообразований, популяционные исследования их эпидемиологических характеристик являются неотъемлемой частью планирования объема специализированной помощи.

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены сведения о 500 детях (0–18 лет), которым в период с 1998 по 2014 годы (17 лет) в отделении химиотерапии онкологических и гематологических больных ГБУ РО Рязанской областной детской клинической больнице имени Н.В. Дмитриевой, а также по данным других источников, был установлен диагноз злокачественного опухолевого заболевания. Показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями у детей (0–18 лет) в Рязанской области за данный период составил 15,8 на 100 тыс. детского населения. Структура злокачественных опухолевых заболеваний была представлена следующим образом: лейкозы – 28,8% (n = 144), злокачественные лимфомы – 16,4% (n = 82), гистиоцитозы – 2,4% (n = 12), солидные опухоли – 32,2% (n = 161), злокачественные опухоли ЦНС – 20,2% (n = 101).

Результаты

Злокачественные эпителиальные опухоли были выявлены у 15 детей, что составило около 3,0% от всех случаев злокачественных новообразований (ЗН) и 9,3% в структуре солидных опухолей у детей в Рязанской области за указанный период. Заболеваемость злокачественными эпителиальными опухолями составила около 0,5 случая на 100000 детского населения. Медиана возраста пациентов данной нозологической группы на момент постановки диагноза составила 13 лет (средний возраст – 12,5 ± 0,74 лет). Соотношение мальчики : девочки было 2:1. Злокачественные эпителиальные опухоли были представлены следующими типами ЗН: аденокарциномы желудка и кишечника – 33,3% (n = 5), рак щитовидной железы – 20% (n = 3), назофарингеальный рак – 13,3% (n = 2), гепатоцеллюлярный рак – 13,3% (n = 2), почечно-клеточный рак – 6,7% (n = 1), рак легкого – 6,7% (n = 1), рак (плоскоклеточный) кожи – 6,7% (n = 1).

В 2 случаях (13,3%) злокачественная эпителиальная опухоль развилась у детей с генетически детерминированным заболеванием: плоскоклеточный рак кожи у ребенка с синдромом Ротмунда-Томпсона и аденокарцинома желудка, которая при этом являлась второй опухолью, у пациента с синдромом Ниймегена.

Продвинутую стадию (III–IV стадии) имели 86,7% пациентов (n = 13).

Противоопухолевое лечение данной категории пациентов заключалось: хирургическое удаление в различном объеме радикальности у 5 пациентов (33,3%), хирургическое удаление и химиотерапия были проведены 5 детям (33,3%), паллиативную химиотерапию получили 4 пациента (26,7%), у 1 ребенка (6,7%) противоопухолевое лечение не проводилось. Общая выживаемость у детей со злокачественными эпителиальными опухолями в Рязанской области составила 46,7%.

Выводы

1. В структуре злокачественных эпителиальных опухолей у детей в Рязанской области преобладают аденокарциномы желудка и кишечника – 33,3%. Отмечается относительно высокая заболеваемость данной формой рака – 0,16 на 100000 детского населения.

2. У 13,3% пациентов рак развился на фоне генетически детерминированного заболевания.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНОМАЛИЙ ЧИСЛА КОПИЙ ГЕНОВ И ХРОМОСОМНЫХ РЕГИОНОВ В КЛЕТКАХ НЕЙРОБЛАСТОМЫ

Друй А.Е., Шориков Е.В., Цаур Г.А., Тупоногов С.Н., Савельев Л.И., Фечина Л.Г.

Областная детская клиническая больница №1, Екатеринбург, Россия
Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия
Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Актуальность Делеции 1p, 11q, амплификация гена MYCN наряду с клиническими

факторами риска являются неблагоприятными прогностическими признаками у пациентов с нейробластомой, в то же время значение многих других аберраций числа копий хромосомных регионов остается неясным.

Материалы и методы

139 образцов ткани нейробластомы были исследованы методом множественной лигазнозависимой амплификации зондов (MLPA) с целью выявления аномалий числа копий материала хромосом 1, 2, 3, 4, 7, 9, 11, 12, 14, 17. Прогностическое значение выявленных аберраций оценивалось на основании показателей пятилетней общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости. Медиана времени наблюдения составила 36 месяцев (диапазон 1–190 месяцев).

Результаты

Амплификация гена MYCN была обнаружена у 22 пациентов (15,8%), при этом в 13 случаях ген MYCN был амплифицирован с другими генами, картированными в регионе 2p23 (NAG, DDX1 и/или ALK), а в 9 случаях – самостоятельно. Наличие амплификации MYCN резко ухудшало прогноз заболевания: БСВ 0,220, 09, ОВ 0,290, 10; при отсутствии амплификации 0,650, 06 и 0,730, 06, соответственно, $p < 0,001$. Наличие коамплификации генов MYCN, NAG, DDX1 и ALK не имело прогностического значения по сравнению с амплификацией только гена MYCN. Метод MLPA позволил выявить увеличение генетического материала региона 2p23–24, не достигающего порога амплификации. Данная аберрация приводила к снижению выживаемости в прогностически-благоприятной группе пациентов младше 18 месяцев, БСВ и ОВ 0,560, 20, при отсутствии аберрации 0,820, 06 и 0,920, 04, соответственно, $p = 0,048$ и $p = 0,024$.

В 32 случаях (23,0%) была обнаружена делеция 1p, которая отрицательно влияла на выживаемость пациентов (БСВ 0,380,09 и 0,630,05, $p = 0,010$; ОВ 0,490,09 и 0,710,05, $p = 0,008$). Увеличение материала 17q, выявленное у 60 больных (43,2%) также приводило к снижению показателей выживаемости (БСВ 0,510,07 и 0,630,06, $p < 0,041$; ОВ 0,510,08 и 0,740,06, $p = 0,021$). У 12 пациентов (8,6%) была определена трисомия 7, которая была ассоциирована со снижением выживаемости пациентов: БСВ 0,410,16 и 0,590,05, $p < 0,032$; ОВ 0,460,18 и 0,650,05, $p=0,045$. Делеция 1p, увеличение генетического материала 17q и трисомия 7 сохраняли свое прогностическое значение в группе пациентов без амплификации гена MYCN.

У 9 больных (6,5%) была обнаружена делеция 9p. Её наличие приводило к снижению общей выживаемости пациентов: 0,380,17 и 0,650,05, $p = 0,032$. Увеличение количества копий гена MDM2, картированного в локусе 12q15, было связано со снижением БСВ в группах больных с прогностически-благоприятной нейробластомой: младше 1 года (0,550,13 и 0,860,06, $p = 0,011$), с локализованной опухолью и стадией IVS (0,610,11 и 0,790,06, $p = 0,057$) и с нейробластомой стадии IVS (0,200,18 и 0,860,13, $p = 0,043$).

Выводы

При создании регрессионной модели Коксадля расчета ОВ пациентов IV стадия нейробластомы ($p = 0,042$), амплификация гена MYCN ($p = 0,049$) и делеция 9p ($p = 0,041$) продемонстрировали независимое неблагоприятное прогностическое значение.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПЕРИОДА ВЗРОСЛЕНИЯ (ПОДРОСТКОВЫЙ И ЮНОШЕСКИЙ ВОЗРАСТ)

1 Иванова С.В., 1,2 Кулева С.А., 1 Балдуева И.А., 2 Белогурова М.Б.

1 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
2 Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Подростки и молодые взрослые составляют 6,5 и 17,2% населения России, при этом заболеваемость злокачественными опухолями у них превышает таковую у детей в 1,3 и 4 раза соответственно, увеличиваясь с 14 на 100000 у 15–19-летних до 35 на 100000 населения у 25–29-летних пациентов.

Материалы и методы

Структура онкологической заболеваемости у лиц 15–29 лет значительно отличается от структуры заболеваемости у детей и взрослых. По литературным данным первое место у 15–19-летних подростков занимает лимфома

Ходжкина (ЛХ) (19,6%), далее следуют герминогенные опухоли (16,9%), лейкозы (14,8), опухоли ЦНС (10,3%), костей (9,4%) и рак щитовидной железы (ЩЖ) (8,5%). Удельный вес неходжкинских лимфом (НХЛ) составляет 6,7% всех случаев.

У молодых людей 20–24-х лет по данным ряда авторов ЛХ остается наиболее частой патологией (16,5%), повышается удельный вес опухолей яичка и яичников (12,7 и 11,7% соответственно), резко возрастает удельный вес рака шейки матки (10,9%). Лейкозы, НХЛ и рак ЩЖ встречаются в 7% наблюдений.

По сведениям отечественных и зарубежных исследований в возрасте 25–29 лет на первое место выходит рак шейки матки (20,6%), далее следуют опухоли яичка и яичников (14,3 и 8,8%). Удельный вес ЛХ уменьшается почти в два раза по сравнению с группой подростков, составляя 9,8%. Опухоли ЩЖ, молочной железы и ЦНС встречаются в 7,7%, 7,4% и 6,3% соответственно. Значительно снижается частота лейкозов, составляя в данной группе 3,7%.

Результаты

При более высоких темпах роста заболеваемости раком у подростков и молодых взрослых значительных успехов в улучшении выживаемости в этой возрастной категории не достигнуто. В частности, среднегодовое повышение 5-летней выживаемости превысило 1,5% у детей младше 15 лет и взрослых старше 50 лет (данные SEER – Surveillance, Epidemiology, End-Results – наблюдение, эпидемиология, исходы (группа изучения)). Однако у лиц в возрасте 15–24 лет улучшение отмечено в среднем менее чем на 0,5%, а в возрасте 25–34 лет вообще нет никакого заметного улучшения в отдаленных результатах. Причины худших результатов лечения опухолей у подростков и молодых взрослых не совсем ясны и, скорее всего, являются многофакторными. Среди них можно выделить следующие:

1. Отличие биологических характеристик злокачественных новообразований у молодых и пожилых пациентов.
2. Физиологические, социально-демографические и поведенческие характеристики подростков.
3. Низкий процент включения подростков и молодых взрослых в многоцентровые исследовательские протоколы лечения опухолей.
4. Отсутствие стандартов лечения для подростков: выбор «детской» или «взрослой» программы лечения.
5. Различия в фармакокинетике противоопухолевых препаратов у лиц разных возрастных категорий.
6. Лечение молодых пациентов нередко сопровождается повышенным риском отдаленных последствий, включая вторые опухоли.

Выводы

Создание многоцентровых исследовательских групп по лечению злокачественных новообразований у подростков и молодых взрослых, активное включение пациентов этой группы в анализ позволят со временем добиться лучших результатов выживаемости и снижения частоты отдаленных последствий.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У ДЕТЕЙ, ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ

1,2 Кулева С.А., 1 Карицкий А.П., 1 Иванова С.В., 1 Балдуева И.А.

1 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
2 Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Целью исследования явился сравнительный анализ отдаленных результатов лечения детей, подростков и молодых взрослых с лимфомой Ходжкина.

Материалы и методы

В исследование включены сведения о 230 пациентах с лимфомой Ходжкина (143 пациента были в возрасте от 4 до 18 лет («детская группа») и 87 – в возрасте от 19 до 29 лет («взрослая группа»)). Представителей мужского пола было 113 (49%), женского – 117 (51%), соотношение по полу 1:1 (в «детской группе» 1:0,8, во «взрослой» – 1:1,6). У 111 пациентов (48%) диагностированы локализованные формы заболевания (I–II стадии заболевания), у 119 (52%) – генерализованные (III–IV стадии заболевания). Следует отметить, что в «детской группе» число больных с генерализованными стадиями несколько превалировало (79 или 55%) в отличие от «взрос-

лой группы» (40 или 46%) (p = 0,1766). Наличие симптомов интоксикации выявлено у 94 больных (41%): в «детской группе» – у 33%, во «взрослой» – у 54% (p = 0,02). Большинство пациентов (166 или 72%) имели гистологический вариант нодулярного склероза (в «детской группе» – 63%, во «взрослой» – 87%, p = 0,0002), 39 больных (17%) – смешанноклеточный вариант (в «детской группе» – 24%, во «взрослой» – 6%, p = 0,1768), у 15 пациентов (7%) идентифицирован вариант лимфоидного преобладания (в «детской группе» – 24%, во «взрослой» – 6%, p = 0,1768).

Результаты

Лечение в «детской группе» проводилось по риск-адаптированным программам (DAL-HD – 83 пациента или 58% и СПбЛХ-05 – 60 или 42%), состоящим из индукционной полихимиотерапии (2–6 циклов) и консолидирующего облучения в СОД 25–32 Гр. Во «взрослой группе» все пациенты получали от 2 до 11 циклов первичной полихимиотерапии (в среднем 4 цикла) по схемам ABVD (48 больных или 55,2%), BEACOPP (36 или 41,4%), MOPP (2 или 2,3%) и COPP (один больной). Пятидесяти семи больным (65,5%) лекарственное лечение дополнено облучением в различных режимах. Доза облучения варьировала от 20 до 51 Гр. Т.к. средний срок наблюдения во «взрослой группе» был 31 мес (от 3 до 156 мес) сравнительной оценке подверглись 3-летние показатели выживаемости. Общая выживаемость в «детской группе» составила 95 ± 2%, во «взрослой» – 83 ± 5% (log rank test 0,013), безрецидивная – 91 ± 3% и 71 ± 7% соответственно (log rank test 0,0000) и бессобытийная – 83 ± 3% и 47 ± 8% соответственно (log rank test 0,0000). Несмотря на то, что «детская группа» была более неблагоприятной в отношении прогноза заболевания, отдаленные результаты в ней оказались значимо выше, чем в группе молодых взрослых.

Выводы

Введение в программы лечения «взрослой» когорты с лимфомой Ходжкина систем четкой стратификации пациентов на группы риска согласно наличия неблагоприятных факторов прогноза позволит добиться высоких результатов, а также снизить число побочных эффектов позднего периода наблюдения.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ДЕТЕЙ (0-14) В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ РОССИИ

Мерабишвили В.М., Кулева С.А.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

ЗНО у детей возникают в сотни раз реже, чем у лиц пожилого и старческого возраста, что создает существенные трудности в регистрации, своевременном учете и оказании лечебной помощи. Из всех больных, зарегистрированных в 2013 году в России с диагнозом ЗНО, 2887 (0,5%) пришлось на детей в возрасте 0–14 лет, в возрасте 0–17 лет 3388 и 0,63% соответственно.

Материалы и методы

В основу работы положены материалы государственной отчетности ф. №7 и сведения базы данных ПРР Санкт-Петербурга. Использованы стандартные методы исчисления аналитических показателей.

Результаты

Персонифицированный детский раковый регистр в Санкт-Петербурге начал формироваться со дня его основания в 1993 году.

В настоящее время планируется создание единого для Северо-Запада Детского популяционного ракового регистра, учитывая, что лечение больные осуществляют в основном в крупных специализированных стационарах Санкт-Петербурга и Москвы.

Представляем некоторые данные об уровне заболеваемости и смертности детского населения от ЗНО на территориях Северо-Западного федерального округа России в 2013 году. Наиболее высокий показатель заболеваемости (стандартизованные показатели) зарегистрирован в Республике Коми (20,33 0/0000) и Санкт-Петербурге (14,01 0/0000), наименьший – в Новгородской области (6,46 0/0000), при среднероссийском показателе 12,57 0/0000. Уровень смертности детей в России составляет 3,69 0/0000, в СЗФО – 3,80 0/0000. Максимальный уровень зарегистрирован в Санкт-Петербурге – 5,44 0/0000, минимальный в Мурманской области – 0,77 0/0000. Следует иметь в виду, что в соответствии с правилами Госкомстата территориально смерть регистрируется на той территории, где скончался боль-

ной, и не регистрируется по месту его жительства.

Выводы

Учитывая, что основная часть детей в СЗФО лечится в Санкт-Петербурге, где часть детей погибает в стационарах, мы видим избыточный уровень смертности детей по месту их лечения, что еще раз доказывает необходимость создания детского ракового регистра СЗФО.

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ В ГРУППЕ ДЕТЕЙ С ОСЛОЖНЁННЫМИ ИНФАНТИЛЬНЫМИ ГЕМАНГИОМАМИ

Осипов А.Ю., Нурмеев И.Н., Миролюбов Л.М., Сабирова Д.Р., Нурмеева А.Р., Осипов Д.В.

Казанский государственный медицинский университет, г.Казань, Казанская государственная медицинская академия, г.Казань, Детская республиканская клиническая больница, г.Казань, Российская Федерация

Актуальность

В лечении гемангиом у детей в настоящее время происходит пересмотр подходов, что стало возможным благодаря появлению так называемой пропранолол-терапии (β адреноблокаторы). Исследования в наиболее сложной группе пациентов с осложнёнными гемангиомами высоко актуальны.

Материалы и методы

В 2007–2015 гг. в ДРКБ МЗ РТ проведено лечение терапия 3050 пациентов с гемангиомами. Возраст пациентов от 30 дней до 10 мес 8 дней (среднее 5,1 мес ± 15 дн). Девочек – 2247 (73,67%), мальчиков –803 (26,33%). Среди них 112 (3,67%) имели характер осложненных: 31 (1,02%) – осложненные кровотечение, 64 (2,1%) – изъязвлением, 17 (0,56%) – сочетанием кровотечения и изъязвления. Кроме того, имели место такие осложнения, как влияние на зрение, функцию печени и дыхание, всего 14 (3,68%).

Традиционным (до 2012 года) лечением для осложненных гемангиом считалось инвазивное лечение: хирургическое удаление, лазерная коагуляция, местное лечение, короткофокусная рентгеновская терапия.

С 2012 года начали применять пропранолол-терапию. Лечение включало в себя стационарную и амбулаторную фазы. Рабочей дозой считали 2 мг/кг/сутки с набором дозы за 3–10 дней с понижением дозы в ряде случаев.

Оценивали косметический результат лечения, длительность лечения и удовлетворенность проводимой терапией.

Результаты

У всех пролеченных больных было отмечено улучшение/выздоровление.

В период лечения традиционными хирургическими средствами длительность излечения изъязвления гемангиомы составила 21 ± 2.1день, с 2012 года эпителизация поверхности достигалась за 4.5 ± 1.2 дня, что позволяет констатировать улучшение показателя в 4,67 раза (p ≥ 95%).

Удовлетворенность результатом лечения оказалась выше в группе медикаментозного лечения, что было обусловлено быстрой эпителизацией, отсутствием продолженного периферического роста опухоли, отсутствием местных ожоговых явлений, связанных с лазерным воздействием.

В отношение хирургических вмешательств сравнение позволило констатировать возможность избежать хирургических вмешательств в 100% случаев с переходом на медикаментозное лечение.

Выводы

Тактика медикаментозного ведения пациентов с гемангиомами показала себя эффективной и безопасной при лечении осложненных инфантильных гемангиом у детей.

ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Рыков М.Ю., Мень Т.Х., Поляков В.Г.

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Актуальность

Высокий уровень заболеваемости и смертности, трудности диагностики, сложное и дорогостоящее лечение перед врачами онкологами и организаторами здравоохранения сложные задачи, решение которых возможно только в рамках государственных мероприятий.

Материалы и методы

Онкологическая служба – система медицинских организаций, состоящая из первичных

онкологических кабинетов, областных, краевых, республиканских онкологических диспансеров, федеральных медицинских организаций онкологического и радиологического профиля. Структура службы и ее задачи регламентированы приказом МЗ РФ от 15.11.2012 г. №915 н, которым утвержден Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология», а также приказом МЗ РФ от 31.10.2012 г. №560 н, которым утвержден Порядок оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология» Медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями может оказываться амбулаторно, в дневном стационаре, а также стационарно.

Результаты

Показатель заболеваемости в 2008–2012 гг. составил 125 на 1 млн. населения, наибольшая заболеваемость отмечена в возрастной группе 0–4 года (159 на 1 млн). В 1989–2012 гг. наблюдался достоверный рост заболеваемости детей (0–14 лет): среднегодовое процентное изменение составило 1,6%. Рост заболеваемости отмечался для опухолей мягких тканей (3,7%), печени (3,6%), ЦНС (2,9%), почки (2,1%), рака щитовидной железы (3,7%) и лейкозов (1,9%). Противоположная тенденция наблюдалась для лимфомы Ходжкина (- 1,6%) и неходжкинских лимфом (- 1,4%). Смертность детей от ЗНО за 2008–2012 гг. составила 40 на 1 млн. населения, наибольшая смертность наблюдалась у детей до 1 года: 52,3 на 1 млн. С 1989 по 2012 гг. уровень смертности детей снизился с 70 до 37 на 1 млн. (ежегодное снижение составило - 2,8%), максимально быстро снижалась смертность от лимфом (- 6,9%).

Выводы

Несмотря на общее снижение, уровни смертности детей от ЗНО остаются высокими, что требует дальнейшего совершенствования организации онкологической службы и рационального использования имеющихся ресурсов.

5-ТИ ЛЕТНИЙ ОПЫТ НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА» В ОБЕСПЕЧЕНИИ ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА

Рыков М.Ю., Поляков В.Г.

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, РФ

Актуальность. Лечение всех онкологических заболеваний невозможно без венозного доступа.

Материалы и методы

Мы проанализировали клинический материал, касающийся 428 пациентов с онкологическими заболеваниями в возрасте от 3 мес. до 17 лет, которым в 2010–2014 гг. были установлены различные системы центрального венозного доступа: 210 детям (49,1%) – подключичные катетеры и 218 (50,9% – имплантируемые венозные порт-системы. В качестве растворов для заполнения систем в перерывах между их использованием применялись раствор гепарина с концентрацией 100 МЕ/мл и специализированный раствор, содержащий тауролидин в количестве 3 мл.

Результаты

Осложнения и технические трудности при установке подключичных катетеров развились у 98,3% пациентов, портов – у 23%. Эксплуатация подключичных катетеров сопровождалась осложнениями в 97,3% случаев, портов – лишь в 7% по причине нарушения правил эксплуатации лечащими врачами. Использование подключичных катетеров нарушило протоколы противоопухолевого лечения у 45,9% пациентов, тогда как использование порт-систем – лишь у 1,7%. Каждому пациенту из группы, где использовались подключичные катетеры, катетеризация центральных вен за период лечения выполнялась от 4 до 19 раз (в среднем 6 раз). При этом допустимые сроки эксплуатации превышались всегда, кроме случаев самовольного удаления катетеров пациентами. Все пациенты неоднократно выписывались с установленными подключичными катетерами домой.

Выводы

Имплантируемые венозные порт-системы снижают количество общих анестезий на 65%, интраоперационных осложнений – на 61%, а эксплуатационных – на 74,4%. При использовании подключичных катетеров у 45,9% пациентов нарушается программное лечение.

АНАЛИЗ РАБОТЫ ОТДЕЛЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА» ЗА 2010–2013 ГГ.

Рыков М.Ю., Сенжапова Э.Р., Мень Т.Х., Дзампаев А.З.

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Актуальность

Опухоли костей и мягких тканей – одни из самых распространенных онкологических заболеваний у детей.

Материалы и методы

В 2011–2013 гг. в отделении опухолей опорно-двигательного аппарата, располагающего 25 койками, было пролечено 549 пациентов в возрасте от 6 мес. до 17 лет.

Результаты

На каждой койке за анализируемый период получили лечение 22 человека. При этом было выполнено 1833 госпитализации, среднее время пребывания пациента в стационаре составило 18 койко-дней. Было выполнено 408 хирургических операций, в том числе 132 (32,3%) – по эндопротезированию конечностей и 1 – по эндопротезированию лопатки. Пациенты с остеосаркомами различных локализаций – 246 (44,9%), опухолями семейства саркомы Юинга – 138 (25,1%), опухолями мягких тканей – 100 (18,2%), меланомой – 7 (1,3%), прочие опухоли – 58 (10,5%).

Выводы

Преобладали пациенты с остеосаркомами различных локализаций. Длительное пребывание пациентов в стационаре объяснялось проведением курсов ПХТ с использованием высоких доз метотрексата. Перевод части пациентов в стационар дневного пребывания может увеличить хирургическую активность отделения и общее количество пациентов.

ВОЗМОЖНОСТИ РЕКОНСТРУКЦИИ КОНЕЧНОСТЕЙ У ДЕТЕЙ С КОСТНЫМИ САРКОМАМИ ПРИ НЕВОЗМОЖНОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1,2 Силков В.Б., 3 Хрыпов С.В.

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, Санкт-Петербург
1 НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, Санкт-Петербург
2 Кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии, СПбГПМУ
3 Кафедра хирургических болезней детского возраста, СПбГПМУ

Актуальность

Местно-распространенные и рецидивные злокачественные опухоли костей у детей требуют комбинированного или комплексного методов лечения. В данной группе пациентов возможно выполнить только калечащие операции с использованием реконструктивных методик, позволяющий улучшить функциональные и эстетические результаты.

Материалы и методы

Данная работа основана на анализе литературных данных лечения детей с местно-распространенными и рецидивными опухолями костей конечностей, которым на этапе комбинированного или комплексного лечения выполнялись оперативные вмешательства с использованием того или иного метода реконструкции дефекта.

Результаты

Многочисленные мультицентровые исследования доказали, что результаты общей и безрецидивной выживаемости детей со злокачественными опухолями костей зависят, прежде всего, от эффективности проводимой предоперационной химиотерапии и радикальности выполненной операции и не зависят от проведения реконструктивного этапа операции данным пациентам. Конечной целью выполнения реконструктивного этапа операции является не только надежное замещение образовавшегося дефекта, но и повышение эффективности медицинской, психологической и социальной реабилитации больного. Проанализированы функциональные и эстетические результаты

при лечении детей с использованием различных методов реконструкции дефекта, характер и частота общих хирургических осложнений, связанных с тем или иным методом реконструкции, «жизнеспособность» использованного пластического материала, функциональное состояние оперированной зоны и полученный эстетический результат.

Выводы

Выполнение одномоментных реконструктивных операций у детей с местно-распространенными и рецидивными опухолями костей конечностей, характеризуется низким количеством осложнений, не препятствует проведению специальных методов комбинированного лечения и позволяет добиться хороших функциональных и эстетических результатов.

ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Звягинцева Д.А., Гумбатова Э.Д., Кулева С.А., Костромина Е.В., Цырлина Е.В., Семиглазова Т.Ю.

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, Санкт-Петербург

Актуальность

Развитие поздних осложнений лечения лимфомы Ходжкина связано с использованием алкилирующих агентов, антрациклиновых антибиотиков и лучевой терапии. Поэтому основной задачей является выбор таких программ лечения, которые при максимальной эффективности имеют минимальную токсичность.

Материалы и методы

С 1993 по 2015 год в отделении «химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей» пролечено 170 пациентов с ЛХ. С 1993 по 1999 г.г. лечение осуществлялось по программе DAL-HD. Первым этапом комбинированного лечения, в зависимости от группы риска, пациенты получали индукционную полихимиотерапию: 1 группа риска (IA, IB и IIA стадии) – 2 курса OPPA/OEPA; 2 группа риска (IIB, IIIA и IIAE) – 2 курса OPPA/OEPA и 2 курса COPP; 3 группа риска (IIIB и IV) – 2 курса OPPA/OEPA и 4 курса COPP. С 2000 г. в клиническую практику была внедрена оригинальная программа лечения, заключающаяся в использовании схем VBVP и ABVD в альтернирующем режиме. Количество курсов пхт зависело от наличия неблагоприятных факторов, на основе которых пациенты разделялись на 3 группы риска. Данные схемы полихимиотерапии не содержат алкилирующих агентов, а их альтернация позволила максимально снизить дозу антрациклиновых антибиотиков. Вторым этапом лечения, после достижения объективного ответа, проводилась лучевая терапия. Суммарная очаговая доза зависела от эффективности проведенной индукционной полихимиотерапии и составляла от 25 до 40 Гр.

Результаты

С целью оценки поздних осложнений и степени функциональных нарушений разработан алгоритм диспансерного наблюдения пациентов, включающий: рентгенографию органов грудной клетки, фракцию выброса левого желудочка, УЗИ щитовидной железы, уровень ТТГ, Т3 и Т4. Состояние репродуктивной системы у девочек и молодых женщин будет охарактеризовано на основании определения, с учетом фазы менструального цикла уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрогена (Э), прогестерона (ПГ), пролактина, ингибина В, антимюллерого гормона (АМГ). Состояние репродуктивной системы у мальчиков, подростков и мужчин будет охарактеризовано на основании определения: фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), тестостерона (ТС), ингибина В. Определение данных показателей будет осуществляться с помощью методики иммуноферментного анализа (ИФА).

Выводы

Внедрение данного алгоритма обследования позволит не только своевременно диагностировать патологические состояния у пациентов, пролеченных от ЛХ в детском и подростковом возрасте, но получить более четкое представление о развитии поздних побочных эффектов лечения.

РАЗДЕЛ 4. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ РЭ/РП+HER2+ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Моисеенко Ф., Бужинский И., Александров А., Богданов А., Елисеев И., Дубина М.

Актуальность

РЭ/РП+HER2+ рак молочной железы (РМЖ) составляет 10-15% от всех случаев опухолей этой локализации. В связи с неудовлетворительными результатами лечения с использованием таргетных антиHER2 препаратов, эндокринотерапии, а также цитостатической терапии, можно предположить наличие нескольких различных по патогенезу молекулярных подтипов в пределах РЭ/РП+HER2+ РМЖ.

Материалы и методы

Изучены возможности использования комплексных полногеномных методов молекулярно-генетического анализа для идентификации новых признаков молекулярной гетерогенности в рамках гомогенных групп злокачественных опухолей. Были рассмотрены 1178 клинических записей больных РМЖ, из которых были отобраны 76 пациентов РЭ/РП+HER2+ РМЖ, включенных в исследование полногеномного экспрессионного профилирования. В ходе полногеномного транскриптомного анализа были получены данные экспрессии 6.9 миллионов олигонуклеотидов. Математический анализ полученных результатов включал независимую иерархическую самокластеризацию экспрессионных данных 46 образцов. Был проведен корреляционный анализ клинических характеристик и результатов кластеризации, исследование ключевых биологических особенностей образцов в пределах каждого из полученных кластеров.

Результаты

Иерархическая самокластеризация полученных экспрессионных данных выявила распределение экспрессионных профилей на два кластера. В ходе корреляционного анализа не было выявлено статистически значимых связей между кластером и любой из проанализированных клинических характеристик, что говорит о невозможности дифференцировать кластеры на основании клинических различий. Для образцов, распределенных на кластеры, был проведен анализ безрецидивной и общей выживаемости. Данные о показателях выживаемости были доступны для 40 из 46 больных. Медиана времени наблюдения составила 1357,5 дней (346–3405). Медианы безрецидивной и общей выживаемости в исследуемой группе больных достигнуты не были. Несмотря на то, что статистически значимых различий в безрецидивной выживаемости больных, относящихся к разным кластерам, выявлено не было ($p = 0.123$), присутствовала тенденция к большему безрецидивному интервалу у больных, отнесенных в результате анализа к одному из кластеров, характеризовавшегося повышенной экспрессией интерферон-связанных генов.

Выводы

Выявленная экспрессионная гетерогенность может определять неудовлетворительные результаты недифференцированного подхода к выбору терапии у РЭ/РП+HER2+ РМЖ. Работа проведена при финансовой поддержке государства в лице Минобрнауки России, уникальный идентификатор прикладных научных исследований: RFMEFI60414X0070.

ПРЕДИКТИВНОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (МРРМЖ)

Клименко В.В., Семиглазова Т.Ю., Криворотько П.В., Филатова Л.В., Жабина А.С., Туркевич Е.А., Имянитов Е.Н., Семиглазов В.Ф.

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

Актуальность. Наиболее эффективными препаратами в лекарственном лечении РМЖ являются антрациклиновые антибиотики и таксаны. Знание молекулярно-генетических предсказывающих (предиктивных) характеристик опухоли может помочь не только в выборе цитостатика, но и избежать риска появления побочных эффектов от заведомо неэффективной терапии.

Материалы и методы. Оценены результаты рандомизированного исследования «Роль таксанов в комбинации с антрациклинами (TAC) и без антрациклинов (TC) в неоадъювантном лечении больных мРМЖ» (n = 141), сравнивающего два таксансодержащих режима TAC («доцетаксел 75 мг/м^2 + доксорубицин 50мг/м^2 + циклофосфамид 500 мг/м^2») и TC («доцетаксел 75 мг/м^2 + циклофосфамид 500 мг/м^2»). Детекция экспрессии мРНК генов TOP2α и TUBβIII b-тубулина, производилась методом полуколичественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием TaqMan-проб. Анализ носительства мутации 5382insC в гене BRCA1 проводился методом аллель-специфической ПЦР. Степень патоморфологического ответа опухоли (pCR) на лекарственное неоадъювантное лечение оценивалась по критериям классификации Miller I., Payne S., 2002. До начала лечения и перед операцией больным выполнялись: соноэластография, компьютерная томография, остеосцинтиграфия, маммосцинтиграфия и позитивная лимфосцинтиграфия (на этапе скрининга), биопсия сигнальных лимфатических узлов (у больных с категорией cN0).

Результаты. По частоте частичных регрессов схема TAC против схемы TC показала статистически достоверное преимущество (82,9 против 67,8% соответственно, p < 0,05). Оценена чувствительность к неоадъювантной таксансодержащей химиотерапии люминального A, люминального B, трижды негативного и HER2 – позитивного подтипов (частота pCR при этих подтипах равнялась 8,5%, 6,7%, 23,8% и 25,8% соответственно (p < 0,05).

Мутация BRCA1 выявлена у 6,4% больных: у 5 больных с мутацией 5382insC в гене BRCA1 диагностирован трижды негативный подтип и у 4 – люминальный A подтип РМЖ. Установлена высокая эффективность неоадъювантной таксансодержащей химиотерапии у больных BRCA1-ассоциированным РМЖ: объективный ответ наблюдался у 8 больных (88,9%), полный патоморфологический ответ (pCR) – у 4 (44,4%).

У больных с низкой экспрессией TUBβIII pCR был отмечен у 19 больных (24,1%) и ни у одного больного с высокой экспрессией TUBβIII. Чувствительность, специфичность, общая точность низкой экспрессии TUBβIII составили 94,7%, 50,4%, 56,4% соответственно. При этом у больных низким уровнем экспрессии гена TUBβIII в опухоли до начала химиотерапии отмечено улучшение показателей безрецидивной 2-летней выживаемости по сравнению с больными, у которых экспрессия гена TUBβIII была высокой (80,3% против 51,9%, p < 0,05).

В группе больных с низкой экспрессией TOP2α pCR на полихимиотерапию с включением антрациклиновых антибиотиков был достигнут у 1 больной, тогда как в группе высокой экспрессии – у 18 больных (24%). Чувствительность, специфичность, общая точность высокой экспрессии TOP2α составили 94,7%, 53,4%, 59,1% соответственно. Показатели безрецидивной 2-летней выживаемости у больных мрРМЖ с высоким уровнем экспрессии гена TOP2α в опухоли до начала химиотерапии значимо выше, по сравнению с больными РМЖ с низкой экспрессией гена TOP2α (87,1 против 43,1% соответственно, p < 0,05).

Важно, что вероятность pCR и значимого патоморфологического ответа на предоперационную таксан-содержащую химиотерапию значимо повышается при низкой экспрессии TUBβIII в комбинации с высокой экспрессией TOP2α: чувствительность метода составила 89,5% и 82,9%; специфичность – 74,6% и 82,4%; общая точность – 76,6% и 82,5% соответственно.

Выводы. Детекция высокой экспрессии гена TOP2α, а также низкой экспрессии генов TUBβIII и мутации BRCA1 с учётом клинических, морфологических и биологических особенностей мрРМЖ позволит: индивидуализировать системное лечение; улучшить показатели выжи-

ваемости больных; уменьшить затраты на терапию за счет сокращения использования неэффективных дорогостоящих лекарственных средств.

ТЕРАПИЯ ГЕФИТИНИБОМ ПАЦИЕНТОВ С НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЁГКОГО (НМРЛ) С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ EGFR: ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

1 Проценко С.А., 2 Рудакова А.В.

1 НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург, 2 Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Введение: Назначение пациентам с неоперабельным НМРЛ с мутацией в гене EGFR ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) – гефитиниба, эрлотиниба и афатиниба-клинически эффективно, но требует увеличения бюджетных затрат.

Целью исследования являлась оценка эффективности затрат на гефитиниб при терапии неоперабельного НМРЛ с мутацией в гене EGFR.

Результаты: Анализ оценки эффективности затрат на гефитиниб в первой линии терапии был проведен методом марковского моделирования на основе результатов наблюдения за 41 пациентом с неоперабельным НМРЛ и наличием мутации в гене EGFR в клинике НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Медиана времени наблюдения составила 372 дня (95% ДИ, 55,0–1037,0). Средняя продолжительность времени до прогрессирования составила 361,0 (95% ДИ, 251,9–470,1) день при терапии гефитинибом и 145,5 (95% ДИ, 99,7–191,2) дней при химиотерапии (цисплатин и гемцитабин) ($p = 0,01$). Общая средняя выживаемость больных, получавших гефитиниб, составила 557,9 дней (95% ДИ, 452,7–663,1), при назначении химиотерапии – 174 дня (95% ДИ 96,7–251,6; $p < 0,001$). Полученные данные соответствуют результатам исследования IPASS, продемонстрировавшего достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования в группе гефитиниба по сравнению с химиотерапией (ХТ). Коэффициент эффективности дополнительных затрат для гефитиниба составил, по результатам анализа, 934,8 тыс. руб./1 дополнительный год жизни.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, в Российской Федерации затраты на один дополнительный год жизни с учетом качества не должны превышать утроенной величины ВВП на душу населения. По данным за 2014 год, величина ВВП на душу населения в Российской Федерации составила около 494 тыс. руб., а допустимый верхний предел коэффициента «затраты/эффективность» – около 1,48 млн. руб./QALY. Таким образом, терапия НМРЛ гефитинибом у пациентов с наличием мутации в гене EGFR может рассматриваться как экономически приемлемая для бюджетного здравоохранения Российской Федерации.

Кроме того, показано, что анализ всех пациентов с метастатическим НМРЛ на наличие мутации и последующий выбор ИТК/ХТ является экономически приемлемым в РФ при любой частоте мутации. Увеличение частоты мутаций в популяции пациентов НМРЛ влечет за собой повышение экономической эффективности указанного подхода к выбору терапии.

Фармакоэкономический анализ, проведенный на основе исследования INTEREST, продемонстрировал целесообразность применения гефитиниба в качестве второй линии лекарственной терапии при метастатическом НМРЛ в Российской Федерации. Увеличение продолжительности жизни с учётом качества при терапии гефитинибом по сравнению с доцетакселом составило 0,013 QALY. При этом терапия гефитинибом по сравнению с доцетакселом обеспечивает экономию 8,27 тыс. руб. в расчёте на 1 пациента, а затраты в расчёте на 1 мес. до прогрессирования составляют 84,39 и 81,08 тыс. руб. при терапии доцетакселом и гефитинибом, соответственно.

Заключение: Терапия гефитинибом как первой, так и второй линии у пациентов с НМРЛ при наличии мутации в гене EGFR является клинически эффективной и экономически приемлемой с позиции российского бюджетного здравоохранения.

ОБОСНОВАНИЕ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО МЕТОДА СНИЖЕНИЯ МИЕЛОТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПУТЁМ ХРОНОКОРРЕКЦИИ

Бланк М.А., Бланк О.А.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Хронооптимизация схем лекарственной терапии злокачественных новообразований позволяет существенно повышать эффективность лечения на фоне значительного снижения токсических проявлений проводимой терапии и снижения стоимости лечения больных злокачественными новообразованиями.

Материалы и методы

Обоснованием создания оптимальных схем лечения служат результаты хронофармакологических исследований. Одной из наиболее общих моделей, лежащих в основе хронотерапии, является схема, предложенная Экхардом Хаусом (E. Haus, 1974). Согласно его представлениям, существует дозовая зависимость терапевтического эффекта и риска возникновения побочных эффектов лекарственных агентов, закономерно изменяющаяся в течение суток. Однако эта модель не учитывает суточные изменения уровней пролиферативной активности тканей-мишеней, от которой прямо зависит степень проявления цитотоксического эффекта противоопухолевых препаратов. Поскольку основным дозолимитирующим фактором химиотерапии являются осложнения, обусловленные миелотоксичностью лекарственных агентов, рационально планировать график введения препаратов в течение суток таким образом, чтобы цитотоксическое средство попадало в организм больного во время максимальной резистентности клеток костного мозга.

Результаты

Изучение митотической активности клеток костного мозга показало, что процесс деления подчиняется суточному ритму, показатели распределяются во времени почти синусоидально, и характеристики этого ритма могут быть вычислены при помощи косинор-анализа. Результаты изучения суточного ритма митотической активности, а также сведения о продолжительности отдельных фаз клеточного цикла легли в основу построения дискретной модели клеточной кинетики костного мозга человека. Таким образом в течение суток выделяются четыре временные периода, когда следует ожидать наибольшего содержания клеток, находящихся в соответствующих фазах генерационного цикла.

На основе сведений о фазоспецифичности противоопухолевого препарата предложенная модель позволяет выбрать оптимальное время в течение суток для использования любых цитотоксических агентов в период, когда устойчивость клеток костного мозга максимальна.

Оптимальное время введения противоопухолевых препаратов онкологическим больным следует определять, учитывая фазоспецифичность цитоцидного эффекта. Цитостатический эффект, наряду с фармакокинетическими особенностями, имеет значение при составлении схем полихимиотерапии, когда определяется очерёдность введения препаратов и интервалы между введениями.

Выводы

Хронокоррекция успешно использовалась для минимизации повреждения нормальных тканей организма при сохранении или даже усилении непосредственного противоопухолевого эффекта. Однако в условиях страховой медицины этот путь оказался невостребованным.

ВЛИЯНИЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ, ПРИМЕНЯЕМОЙ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ, НА ТЕЧЕНИЕ ИНТРА- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

Болотина Л.В., Пайчадзе А.А., Корниецкая А.Л., Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Петров Л.О.

ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва.

Актуальность

Повышение резектабельности является ключевой стратегией в лечении больных гене-

рализованным колоректальным раком (ГКРР) с изолированным метастатическим поражением печени. На сегодняшний день улучшить этот показатель, а значит и непосредственные и отдаленные результаты лечения, позволяет периоперационная лекарственная терапия.

Материалы и методы

За период с 2005 года по настоящее время в исследование было включено 65 пациентов ГКРР (35 женщин и 30 мужчин) в возрасте 30–76 лет. 45 (69%) больным с синхронными метастазами перед началом терапии было выполнено удаление первичного очага. У 20 пациентов прогрессирование наступило в сроки 3–75 мес. после завершения «радикального» лечения. На старте всем больным проводилась КТ органов грудной и брюшной полостей, определялся уровень маркеров РЭА и СА 19–9. Билобарное поражение печени было выявлено у 28 (43%) пациентов, унилобарное – у 32 (49%), вовлечение печени и легких – у 5 (8%). Размеры мтс-очагов составили 0,5-9,7 см количеством от 1 до 7. Гистологический вариант опухоли представлен аденокарциномой G2 – у 44 больных, G1 – у 10, G3 и муцинозной – у 10, недифференцированной – у 1 соответственно. В 1 этапе в течение трех месяцев проводилась лекарственная терапия на основе оксалиплатин-/иринотеканосодержащих режимов +/- таргетные агенты. Оценка объективного эффекта проводилась по критериям RECIST. Второй этап лечения предусматривал выполнение резекции и/или РЧТА мтс-очагов. В последующем проводилась послеоперационная ХТ по прежней схеме (3 мес).

Результаты

После ХТ 59 (91%) пациентам была выполнена операция в объеме R0. У 4 больных по данным интраоперационной ревизии объем поражения печени был признан нерезектабельным, у 1 на фоне предоперационного лечения возникли кардиальные осложнения. Операции выполнялись через 5,2 нед. после завершения конверсионной терапии (от 4 до 8 недель) при медиане 4,5 нед. Анатомические резекции выполнены 26 пациентам, из них пяти (11,5%) – после предварительной перевязки воротной вены. Атипичные резекции реализованы у 28 больных. В 6/28 наблюдениях в связи с интрапаренхиматозным расположением части очагов они дополнялись РЧТА. Трем больным с билобарным поражением печени атипичные резекции выполнялись в два этапа. В трех наблюдениях циторедуктивное вмешательство было представлено только РЧТА. Среди 5 пациентов с одновременным поражением двух анатомических областей атипичные резекции легких были выполнены после оперативных вмешательств на печени и проведения курсов ХТ (3 мес.). Длительность операции составила 115–555 мин. (медиана 290 мин.) Интраоперационная кровопотеря соответствовала 100–2700 мл (медиана 500 мл), что потребовало переливания крови и кровезамещающих компонентов в 28% случаев. Летальный исход зафиксирован в трех случаях. В одном причиной смерти стали осложнения, связанные с формированием трахео-пищеводно-медиастинального свища, в двух других – картина развившейся декомпенсированной печеночной недостаточности.

Выводы

В работе достоверно продемонстрировано отсутствие отрицательного влияния предоперационной противоопухолевой терапии на продолжительность операции, интраоперационную кровопотерю и расходы компонентов крови, что позволяет рассматривать периоперационную лекарственную терапию, как перспективное направление в лечении больных ГКРР.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭРИБУЛИНА У ПАЦИЕНТОК С ВИСЦЕРАЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, РЕЗИСТЕНТНОГО К ХИМИОТЕРАПИИ АНТРАЦИКЛИНАМИ И ТАКСАНАМИ

Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э., Агиева А.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность

Рак молочной железы является чувствительной к химиотерапии опухолью. Для лечения пациентов с мРМЖ, резистентным к химиотерапии антрациклинами и таксанами, перспективным является новый цитостатик Эрибулин (Э).

Материалы и методы

В исследование включались пациентки с гистологически верифицированным первично мРМЖ или метастазированием после радикального лечения, прогрессирующим после химиотерапии антрациклинами и таксанами (< 6 мес.), в удовлетворительном общем состоянии (ECOG ≤ 2), с исходно удовлетворительной функцией костного мозга, печени и почек,

отсутствием метастазов в головной мозг, наличием измеримых метастатических очагов, химиотерапией антрациклинами и таксанами в анамнезе. Э вводился в\в струйно 1,4 мг\м^2 в 1 и 8 дни 21-дневного цикла. Оценка эффективности противоопухолевой терапии производилась после каждых 2 циклов. Оценивались частота противоопухолевого ответа, общая и безрецидивная выживаемость, токсичность химиотерапии.

Результаты

В исследование были включены 17 женщин в возрасте от 38 до 58 лет, средний возраст 48.3 ± 1,3 лет, 82.4% (14) из них (56–58 лет) были в менопаузе, у 17.6% (3) (38–39 лет) менструальная функция была сохранена. 88.2%(15) пациенток с исходной распространенностью T2-3N0-2M0 было ранее проведено радикальное лечение, у 11.8% (2) был первичный метастатический процесс. Гистологически в 70,6% (12) имел место инфильтрирующий протоковый рак, в 29.4%(5) – дольковый. ИГХ варианты: люминальный В Her+– 35.2% (6), Her+ гормонотрицательный – 29.4% (5), трижды негативный – 35.2% (6).

У всех пациенток имели место множественные висцеральные метастазы: изолированные в печень – 5.9% (1), изолированные в легкие и плевру – 5.9% (1), в печень и кости – 11.8% (2), в легкие, плевру и кости – 5.9% (1), поражение печени и легких – 70,6% (12), в том числе в сочетании с поражением мягких тканей и лимфатических узлов – 29.4%(5), костей – 23.5% (4) и надпочечников – 5.9% (1).

Пациентки получили от 4 до 8 циклов химиотерапии (8 циклов – 4, 6–3, 4–10). Основанием для прекращения лечения являлись прогрессирование, либо непереносимая токсичность, либо желание пациентки. Контроль заболевания достигнут в 82.3% (14) случаев, включая 4 (23.5%) случаев частичной регрессии и 10 (58.8%) – стабилизации процесса, медиана общей выживаемости составила 12.3 ± 3.1 мес, медиана выживаемости без прогрессирования 5.3±1.6 мес.

Среди нежелательных явлений отмечены: нейтропения ст 4 у 17.6% пациенток (3) – снижена доза препарата на 20%, нейтропения ст 3 у 17.6% (3) – отложен цикл, нейтропения 2 ст у 17.6% (3), анемия 2 ст – 5.9% (1), стоматит 2/3 ст – 5.9% (1), диарея 2 ст – 5.9% (1), повышение АЛТ > 1,5 ВГН – 11.8% (2), тромбофлебит – 5.9% (1), стенокардия 2 ст – 5.9% (1), присоединение герпетической инфекции 2 ст. – 5.9% (1).

Выводы

Применение Эрибулина в 3 и последующих линиях ХТ при мРМЖ с множественными висцеральными метастазами, резистентном к химиотерапии антрациклинами и таксанами, обеспечивает хороший контроль над опухолью и не сопровождается выраженной клинически значимой токсичностью.

ОЦЕНКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ СТОМ

1 Евдокимов Г.М., 2 Андреяшкина И.И., 1 Конопацкова О.М., 1 Сидоров И.Н.

1 ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им.В.И.Разумовского МЗ России
2 ГУЗ « Областной онкологический диспансер №2», г. Саратов

Актуальность

Задача исследования – оценка осложнений у больных колоректальным раком с различной локализацией стом.

Материалы и методы

Материалы и методы исследования. Оценены результаты лечения 213 больных раком прямой кишки: 143 пациентов с наличием илиостомы (1 группа); 206 – с наличием транзверзостомы (2 группа); 512 больных – с наличием сигмостомы (3 группа). Всем проводилось 2 курса полихимиотерапии по схеме: иринотекан 100мг/кг 1р/2 нед, 5-фторурацил 1000 мг/кг 1р/2 нед, лейковорин 100 мг/кг 1р/2 нед.

Результаты

Сравнивая частоту развития осложнений в зависимости от локализации стомы, отмечено, что при проведении полихимиотерапии частота развития диарейного синдрома у больных во 2 группе существенно ниже (18,5%), чем у больных 1 группы (37,7%) и 3 группы (25,3%). Астенический синдром значительно чаще отмечался у больных 2 группы больных (24,5%) и требовал коррекции в стационаре. Увеличение интервала между курсами химиотерапии, в связи с развитием диарейного синдрома III-IV степени, в группе с наличием илиостомы отмечено у 53,5%, в группе с сигмостомой – у 51,2% и в группе с трансверзостостомой – у 32,4% пациентов.

Вывод: сравнительный анализ оценки развития осложнений у больных с колоректальным рака с различной локализацией стом показал преимущество развития диарейного

синдрома у больных с наличием илиостом, что обуславливает необходимость дальнейшей разработки различных вариантов коррекции доз химиопрепаратов и применения заместительной терапии для профилактики данного вида осложнений.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЭМПЭГФИЛГРАСТИМА: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ III ФАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧАЮЩИХ МИЕЛОСУПРЕССИВНУЮ ТЕРАПИЮ

1 Нечаева М.Н., 1 Бурдаева О.Н., 2 Мухаметшина Г.З., 3 Скопин П.И., 4 Криворотько П.В., 5 Тюляндин С.А.

1 ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск, Россия;
2 Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан, г. Казань, Россия;
3 Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Россия;
4 ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия;
5 ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» РАМН, г. Москва, Россия.

Актуальность

Эмпэгфилграстим – оригинальный препарат пегилированного филграстима, предназначенный для лечения и профилактики нейтропении, ассоциированной с применением миелосупрессивной химиотерапии (ХТ) у больных злокачественными новообразованиями.

Материалы и методы

Цель исследования: установить терапевтическую эквивалентность однократного введения эмпэгфилграстима и ежедневного применения филграстима для профилактики нейтропении у больных раком молочной железы (РМЖ), получающих миелосупрессивную химиотерапию. В исследовании приняло участие 135 больных РМЖ, которым было показано проведение химиотерапии по схеме доцетаксел 75 мг/м^2 + доксорубицин 50 мг/м^2. Больные были рандомизированы (после стратификации) в 3 группы в соотношении 1:1:1 – в группу №1 (эмпэгфилграстим в дозе 6 мг однократно), группу №2 (эмпэгфилграстим в дозе 7,5 мг однократно) и группу №3 (филграстим – в дозе 5 мкг/кг (эквивалентно 0,0083 мл/кг) до достижения АЧН 10х109/л или до 14 дней). В каждую группу было включено по 45 пациенток. Первичной конечной точкой явилась продолжительность нейтропении 4 степени (АЧН < 0,5х109/л) у больных РМЖ после первого цикла химиотерапии. Вторичные конечные точки: продолжительность нейтропении 4 степени со второго по 4 циклы химиотерапии, частота фебрильной нейтропении, наименьшее АЧН, частота тяжелых инфекций.

Результаты

На 1-м цикле ХТ продолжительность нейтропении 4 ст. была сопоставима между 2-я исследуемыми группами эмпэгфилграстима, в группе филграстима продолжительность нейтропении 4 степени была наибольшей. Так, в группе эмпэгфилграстима в дозе 6 мг; 7,5 мг и в группе филграстима она составила 0,905; 0,791 и 1,725 дня, соответственно. Разность средних значений продолжительности нейтропении 4 ст. в группах эмпэгфилграстима в дозе 6 мг и филграстима составила – 0,820 дня (95% доверительный интервал (ДИ) от – 1,426 до – 0,215 дней), в группах эмпэгфилграстима в дозе 7,5 мг и филграстима – 0,934 день (95% ДИ от – 1,504 до – 0,364 дней) ($p < 0,05$). На протяжении следующих 3-х циклов ХТ продолжительность нейтропении 4 степени также была статистически меньше в обеих группах эмпэгфилграстима: 2 цикл (0,452; 0,326 и 0,925 дня), 3 цикл (0,244; 0,310 и 0,641 дня), 4 цикл (0,195; 0,475 и 0,892 дня) ($p < 0.05$). На 1-м цикле ХТ наиболее глубокий надир был в группе филграстима – 0,47 + 0,74 х109 /л. В группах эмпэгфилграстима в дозе 6 мг и 7,5 мг показатель был значительно выше – 0,68 + 0,68 х109/л и 0,91 + 1,11 х109 /л, соответственно ($p < 0,05$). Фебрильная нейтропения на протяжении всего исследования встречалась в группе эмпэгфилграстима 6 мг у 1 (2.38%) пациентки, в группе эмпэгфилграстима 7,5 мг у 3 (6,98%) и в группе филрастима также у 1 (2,5%) пациентки ($p > 0,05$).

В рамках проведенного исследования эмпэгфилграстим в дозе 6 мг и 7,5 мг и филграстим в дозе 5 мкг/кг продемонстрировали аналогичные характеристики безопасности. Большинство нежелательных явлений (НЯ) были связаны с проводимой ХТ. Частота ГКСФ-специфичных НЯ была одинаковой во всех группах: миалгия (7,14%, 4,65% и 4,65%), артралгия (14,29%, 6,98% и 6,98%), оссалгия (9,52%, 9,30% и 4,65%), местные реакции (7,14%, 2,33% и 2,33%). За весь период исследования в общей сложности СНЯ были зарегистрированы у 1 (2,38%) пациентки в группе эмпэгфилграстима 6 мг и 1

(2,33%) в группе 7,5 мг и у 5 (11,63%) пациенток в группе филграстима (p > 0,05).Тяжелые инфекции на протяжении 1 цикла ХТ не регистрировались ни у одной пациентки. На протяжении 2–4 циклов ХТ регистрировались только в группе пациенток, получающих филграстим, всего у 4-х пациенток, всем им были назначены антибактериальные препараты.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о терапевтическом превосходстве (меньшая кратность введения при более высокой эффективности и аналогичной безопасности) эмпэгфилграстима 6 мг и 7,5 мг, над филграстимом. Эмпэгфилграстим в дозе 7,5 мг продемонстрировал тенденцию к более высоких показателям эффективности по сравнению с дозой 6 мг.

КОЛИЧЕСТВО КУРСОВ ИНДУКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО III СТАДИИ ПРИ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

1, 2 Соловьева Е.П., 1 Бурдаева О.Н., 1, 2 Асахин С.М., 1, 2 Вальков М.Ю.

1 ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», 2ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск) Минздравсоцразвития»
1 ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск, Россия
2 ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск) Минздравсоцразвития» г. Архангельск, Россия

Актуальность

Одна треть всех впервые выявленных пациентов с раком легкого при первичном обращении неоперабельны вследствие местной распространенности процесса и большинство из них подлежит консервативному лечению. Сокращение количества индукционных курсов химиотерапии перед лучевой терапией может привести к улучшению выживаемости у этих больных.

Материалы и методы

Ретроспективно прослежены данные о методах и исходах лечения больных неоперабельным местно-распространенным раком легкого (НМРЛ) III стадии, получавших консервативное лечение в условиях ГБУ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер». Анализ проведен за период с 01.02.2000 по 12.02.2010 гг. в группах больных, распределенных в зависимости от количества полученных курсов химиотерапии (ХТ): 2, 3–4, 5 и более. Химиотерапию проводили сочетанием препарата платины и этопозида (ЕР) в стандартных дозовых режимах: этопозид 120 мг/м^2 в/в в 1, 3, 5-й день. Цисплатин 80 мг/м^2 в/в в 1-й день. Интервал между курсами 21 день. Чаще использовали модифицированную схему ЕР: этопозид 120 мг/м^2 в/в в 1, 3, 5-й день, карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день. Выживаемость рассчитывали методом Kaplan-Meier, различия определяли лог-ранговым методом. Прогностическую значимость исходных критериев прогноза определяли с помощью регрессии Cox.

Результаты

Всего для анализа отобрано 49 больных НМРЛ III стадии, получивших индукционную ХТ перед лучевой терапией (ЛТ). В группу, получивших 2 курса ХТ включено 16 пациентов, 3–4 курса – 19, от 5 и более – 14 человек. Распределение их по исходным характеристикам было равномерным. Медиана времени наблюдения составила 84 месяца. К моменту анализа погибли 43 из 49 больных (87,8%). Медиана ОВ для всех больных составила 20,7 (95% доверительный интервал (ДИ) 17,6–23,7) месяца; по группам получивших 2, 3–4, 5 и более курсов индукционной ХТ составила 22,5 (ДИ 95% 10,2–34,9) мес., 18,9 (ДИ 95% 16,9–20,9) мес., 18,4 (ДИ 95% 15,4–21,4) мес., x^2 = 4,42, P = 0,110. В однофакторной и многофакторной регрессионных моделях больные, получавшие 2 курса индукционной химиотерапии имели преимущество в выживаемости сравнительно с теми, кто получал 5 курсов и более, отношение рисков 0,42 (95% ДИ 0,18–0,96), p = 0,039.

Выводы

Увеличение количества курсов индукционной ХТ при химиолучевой терапии НМРЛ III стадии более 2 приводит к снижению выживаемости больных и нецелесообразно с экономической точки зрения.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭРИБУЛИНА В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ) В РКОД МЗ РТ

Хасанова А.И., Мухаметшина Г.З., Сафина С.З.

Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ, г. Казань, Республика Татарстан, Россия

Актуальность

Диссеминированный РМЖ – хроническое системное заболевание, требующее длительной персонализированной лекарственной терапии с частой сменой препаратов. Эрибулин, вошедший в практику онкологов с 2013 года, позволяет увеличить продолжительность жизни таких больных, эффективно блокируя рост опухоли.

Материалы и методы

В период с марта 2014 по март 2015 года терапию эрибулином получили 7 больных. Средний возраст больных составил 53 года. У всех больных до включения в исследование был установлен диагноз метастатического РМЖ, по поводу которого они уже перенесли от 1 до 3 линии ХТ. При этом трое больных получали эрибулин в качестве терапии второй линии, еще трое – в терапии третьей линии, одна больная – в четвертой линии терапии. Трое больных страдали гормон-позитивным РМЖ, экспрессия рецепторов HER2 neu определялась у троих больных, 4 больных имели HER2-негативную опухоль (из них у двоих определялся триплетнегативный фенотип опухоли). Все больные ранее получали антрациклины и таксаны. Пациентки получали эрибулин в монорежиме, 6 больных получали эрибулин в дозе 1,4 мг/м^2, 1 больная изначально получала препарат в сниженной дозе 1,1 мг/м^2 в связи с повышением печеночных ферментов после предыдущей терапии. Эрибулин вводили в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла внутривенно болюсно. Оценка эффекта проводилась на основании КТ и физикального осмотра каждые 6–8 недель. Все больные получали лечение до прогрессирования заболевания.

Результаты

Шесть больных получали эрибулин по поводу висцеральных метастазов, одна больная – по поводу местного рецидива в зоне операции и отдаленных лимфатических узлах. Среди висцеральных метастазов преобладало поражение печени – у 4 больных, легких – у троих больных, костей – также у троих больных. Большинство больных имели множественное сочетанное поражение двух и более органов, только у 1 больной отмечено изолированное поражение легких. У одной больной помимо метастазов в легких и печени также выявлено поражение головного мозга. Все больные получили от 3 до 14 циклов терапии эрибулином, медиана продолжительности терапии составила 16 недель. Выживаемость до прогрессирования составила от 3 до 10 месяцев, медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,5 месяцев. При этом 10-месячный безрецидивный период отмечен у больной, которая получала эрибулин в качестве химиотерапии 4-й линии (при этом максимальная продолжительность эффекта других препаратов химиотерапии в предыдущих линиях лечения не превышала 6 месяцев). У 2 пациентов, в том числе у больной с метастазами в головном мозге, достигнута стабилизация заболевания, в настоящий момент продолжается наблюдение и лечение заболевания. Наиболее частыми побочными явлениями были проявления гематологической и гепатотоксичности: лейкопения, нейтропения, повышение активности АЛТ, АСТ, головная боль. Максимальная степень токсичность – 2 степени (по критериям CTCAE 4.0). Серьезных побочных эффектов на фоне применения эрибулина не отмечено.

Выводы

Эрибулин позволяет получить значимый эффект у больных диссеминированным РМЖ при его применении во 2-й и последующих линиях химиотерапии. Побочные эффекты терапии, как правило, не приводят к отмене препарата и легко купируются, не ухудшая качество жизни больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ С МЕТАСТАЗАМИ В ЛЕГКИЕ МУЛЬТИКИНАЗНЫМ ИНГИБИТОРОМ ТИРОЗИН-КИНАЗ – СОРАФЕНИБ

Владимирова Л.Ю., Попова И.Л.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России», Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность

Сорафениб – первый тирозинкиназным ингибитор. Он доказал свою эффективность

как при местнораспространенном, так и при метастатическом раке почки у пациентов с хорошим и промежуточным прогнозом. Цель – оценить эффективность и безопасность применения мультикиназного ингибитора тирозинкиназ – сорафениба при раке почки с метастазами в легкие.

Материалы и методы

Критерии включения – первично-генерализованный в 47,8% (11) и метастатический рак почки 52,2% (12), с исходной распространенностью процесса T2-4N1-2M1, ECOG ≤ 2, адекватные функции печени, почек, костного мозга. Проводилась терапия мультикиназным ингибитором тирозинкиназ сорафенибом: 800 мг в сутки р.о. Оценивались частота противоопухолевого ответа и безопасность. Длительность терапии от 3 до 8 мес.

В исследование вошли 23 пациента с метастазами в легкие рака почки с хорошим 11 (47,8%) и промежуточным прогнозом 12 (52,2%) согласно классификации MSKSS, в возрасте от 40 до 73 лет. У всех пациентов диагноз был подтвержден гистологически. Преобладал светло-клеточный вариант – 92%. Первично-генерализованный процесс был у 73.9% (17), метастатический рак почки 26.1% (6). Изолированное метастатическое поражение легких выявлено у 7(30,4%) больных, у 16 (69,6%) – сочетанное поражение легких и костей скелета.

Результаты

Общий эффект от лечения составил 78,2% (18): 17,4% (4) – полная ремиссия, 30,4 % (7) – частичная ремиссия, в 30,4 % (7) – стабилизация. Средняя продолжительность жизни пациентов на момент написания статьи составила 12,6 мес., медиана бессобытийной выживаемости составила 10 мес. 17 пациентов (73,9%) живы на момент написания статьи, судьба одного пациента неизвестна.

Из осложнений отмечены: астения – 100%, 1–2 степени, ладонно-подошвенный синдром у 15 (65,2%) 1–2 степени, артериальная гипертензия – у 10 (43,5%) 1–2 степени, лейкопения – у 8 (34.8%) 1–2 степени, тромбоцитопения – у 6 (26%): 1 степени.

Выводы

Сорафениб обладает хорошей переносимостью, минимальными токсическими проявлениями, высоким ответом в процессе лечения пациентов (78,2%). метастатического почечно-клеточного рака с поражением легких с благоприятными и промежуточными факторами прогноза.

РЕЖИМЫ, ОСНОВАННЫЕ НА АНТРАЦИКЛИНАХ, ТАКСАНАХ И ДРУГИХ ПРЕПАРАТАХ В АДЪЮВАНТНОМ И НЕОАДЪЮВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Владимирова Л.Ю., Подзорова Н.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ России, Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность

В мировой практике как в адъювантном, так и в неоадъювантном лечении рака молочной железы (РМЖ) накоплен большой опыт применения антрациклинсодержащих режимов полихимиотерапии (ПХТ), многие из которых модифицированы путем включения в них таксанов (доцетаксела и паклитаксела), и таксансодержащих схем ПХТ в комбинации с другими препаратами.

Материалы и методы

Были проанализированы результаты более чем 20 крупных рандомизированных исследований по применению антибиотиков антрациклинового ряда (AC, FAC, FEC и др.) и таксанов в различных комбинациях между собой и с другими химиопрепаратами (APtx, TAC, ADtx и др.), в различных режимах введения на адъювантном и неоадъювантном этапах лечения РМЖ. Сравнивались показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) для различных периодов наблюдения, степень и характер патоморфоза опухоли, переносимость и степень выраженности побочных реакций.

Результаты

При анализе клинических испытаний адъювантной терапии операбельного РМЖ выявлено явное преимущество антрациклинсодержащих режимов (AC, FAC, FEC) по сравнению с безантрациклиновыми (CMF) в показателях 7-летней БРВ ($p < 0,05$): 91,5% при режимах с антрациклинами и 69,5% при безантрациклиновых режимах; а 5-летняя ОВ составила 96,9% и 81,6% соответственно ($p < 0,05$). Исследования, сравнивающие эффективность таксансодержащих режимов (TC, AC-T, EC-T, TAC) с антрациклинсодержащими схемами (AC, CEF, FEC) в адъювантной ПХТ раннего РМЖ, показали, что дополнительное применение паклитаксела достоверно улучшило показатели 7-летней

БРВ (81% vs 75%) и 7-летней ОВ (87% vs 82%), p < 0,05. Причем это улучшение отдаленных результатов было достигнуто без существенного усиления токсичности, что особенно актуально в старших возрастных группах и у больных с наличием противопоказаний к назначению антрациклинов. По итогам рандомизированного контролируемого исследования отмечено значимое увеличение показателей 7-летней БРВ на 25% (p = 0,012) и ОВ на 23% (p = 0,049) в пользу уплотненного режима (AC–T с интервалом 2 недели) в сравнении со стандартной ПХТ. Также выявлено значимое улучшение показателя БРВ в группе получавших паклитаксел еженедельно (p = 0,006) и в группе получавших доцетаксел каждые 3 недели (p = 0,02). Отмечалось значительное преимущество режимов ПХТ с таксанами у больных с отсутствием экспрессии гормональных рецепторов по сравнению с больными, имеющими высокую экспрессию гормональных рецепторов в опухоли. По данным рандомизированных исследований добавление неоадъювантной терапии доцетакселом достоверно увеличивает частоту полных патоморфологических ответов (с 13,7% при использовании схемы AC до 26,1% при применении схемы AC–D, p < 0,05), однако различий в выживаемости не выявлено. Последовательное применение курсов доцетаксела после курсов CVAP достоверно увеличивает частоту как клинических ремиссий (94% против 66% в группе CVAP, p < 0,05), так и полных морфологических ответов (34% против 16%, p < 0,05) и органосберегающих операций (67% против 48%, p < 0,05).

Выводы

Содержащие антрациклины и таксаны лечебные режимы остаются основополагающими в адъювантном и неоадъювантном лечении больных РМЖ, поскольку обладают высокой частотой безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с другими режимами ПХТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМБИНАНТНОГО ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ ТИМОЗИН-АЛЬФА 1

Владимирова Л.Ю., Подзорова Н.А., Златник Е.Ю., Непомнящая Е.М.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ России, Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность

За последние 15 лет достигнуты успехи в исследовании иммунологии и иммунотерапии рака молочной железы. Целью нашего исследования являлось изучение влияния рекомбинантного фактора некроза опухоли тимозин-альфа1 (ФНО-Т) на эффективность неоадъювантной полихимиотерапии (ПХТ) у больных местно-распространенным раком молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы

Основные критерии включения: ECOG ≤ 1, адекватная функция почек, печени, костного мозга, отсутствие отдаленных метастазов. Рекомбинантный ФНО-Т применялся перитуморально в дозе 200000 МЕ в 1–5 день (за 30 минут до введения цитостатиков), в комбинации со стандартными режимами ПХТ (FAC или PA). С апреля 2012 г по октябрь 2013 г в исследование было включено 82 больных местно-распространенным РМЖ, в возрасте от 29 до 69 лет; средний возраст 53,3 ± 1,1 лет. Пациенты группы А (30 человек) получали рекомбинантный ФНО-Т в комбинации с ПХТ в режиме PA (17) и FAC (13) от 2 до 4 курсов. Пациенты группы В (52) получали стандартную ПХТ в режиме PA (28) и FAC (24) от 2 до 6 курсов.

Результаты

Объективный эффект в группе А был отмечен у 80% больных, а в группе В у 71,1%, включая полный регресс в 16,6% и 7,7% случаев соответственно (p < 0,05). Степень выраженности и частота проявлений токсических реакций в группе А были незначительно ниже, чем в группе В. Общая выживаемость в группе А 28,4 ± 1,1мес, в группе В 26,1 ± 1,4мес; бессобытийная выживаемость в группе А составила 26,9 ± 1,3мес, а в группе В – 22,9 ± 1,2мес (p < 0,05). Иммунологическое исследование образцов крови пациенток выявило, что коли-

чество CD3+CD8+ клеток в группе А (РА) было статистически выше, чем в группе В (РА): 31,5 ± 2,8% и 21,7 ± 2,25% соответственно ($p < 0,05$). Содержание В-клеток (CD20+) при использовании обеих схем ПХТ достоверно снижалось у больных группы В (FAC) с 15,5 ± 0,53% до 13,7 ± 0,55%, и в группе В (РА) с 16,7 ± 0,97% до 12,7 ± 1,0% ($p < 0,05$). У больных группы А (РА) уровень CD20+ после лечения 15,0 ± 1,0%, а у больных группы А (FAC) 15,4 ± 1,4%; в обоих случаях отличия от показателей больных группы В статистически достоверны ($p < 0,05$). В опухоли под действием рекомбинантного ФНО-Т выявлено: выраженный фиброз стромального компонента, дистрофические, апоптотические и некробиотические изменения в раковых клетках; миксоматоз стромы; мелкие очаги некроза; лимфоцитарная инфильтрация. В группе А отмечено значимое увеличение числа лечебного патоморфоза III–IV степени, по сравнению с группой В: 33,2% и 17,3% соответственно ($p \leq 0,05$)

Выводы

Перитуморальное применение рекомбинантного ФНО-Т позволяет улучшить результаты лечения, увеличить продолжительность безрецидивного периода и выживаемость больных РМЖ IIB–IIIB стадии; обладает хорошей переносимостью; позволяет достигнуть увеличения числа лечебного патоморфоза III–IV степени и обладает иммунокорригирующим действием

НАУЧНООБОСНОВАННЫЕ ПОДХОДЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ НА РАСТИТЕЛЬНОЙ ОСНОВЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МУКОЗИТОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОГО КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Гвоздикова Е.Н., Шевченко Л.Н.

Российский научный центр рентгенорадиологии, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

Актуальность

Онкологическая заболеваемость несмотря, на заметный прогресс в понимании патогенеза, разработке методов диагностики и лечения, продолжает неуклонно возрастать. Лечение онкологических заболеваний проводится в хирургическом, химиотерапевтическом и лучевом направлениях, наибольший эффект достигается при комбинации различных программ.

Материалы и методы

В связи с интенсификацией программ комбинированного лечения, отмечается рост распространенности мукозитов в полости рта, которые наблюдаются практически у 100 % больных, на разных этапах лечения, и в до 30% случаев являются причиной смерти данной категории больных. Несмотря на тяжелые последствия, на наш взгляд, профилактике и лечению подобных осложнений уделяется недостаточно внимания. Лечение мукозита слизистой оболочки полости рта является полидисциплинарной проблемой, поэтому для получения хорошего результата к их лечению необходимо привлекать не только врачей химиотерапевтов и радиологов, но и стоматологов, имеющих соответствующую квалификацию и специальную подготовку.

Оценка тяжести мукозита, и выбор методики его лечения в настоящее время не являются стандартизированными. Поэтому весьма актуальным остается поиск новых подходов к лечению. Одними из таких методов, могут стать методы профилактики и лечения мукозитов основанные на особенностях патофизиологических процессов, происходящих в слизистой оболочке полости рта под воздействием комбинированного лечения.

Результаты

S. Sonis (2005 г.) выделяет несколько фаз в развитии мукозита. Согласно этой концепции пусковым механизмом развития мукозита является не инфицирование или травма, а непосредственное цитостатическое действие проводимого комбинированного лечения. Соответственно назначение антисептических препаратов, обладающих высокой антимикробной активностью на первых этапах развития мукозита, а также для профилактики его развития не является оправданным. В данном случае целесообразно назначать препараты обладающие антиоксидантным и антигипоксантным действием. На более поздних этапах гибель клеток приводит к выбросу провоспалительных цитокинов, поэтому целесообразно назначать препараты, обладающие противоспалительным эффектом. Патофизиологические процессы, происходящие в тканях слизистой оболочки приводят к ее истончению, снижению защит-

ных свойств, и как следствие к возможному микротравмированию. Поэтому применение препаратов, способных создать на поверхности слизистых оболочек защитную пленку особенно эффективно.

Учитывая совокупность свойств, которыми должны обладать препараты и методы для лечения мукозитов, на кафедре общей и клинической стоматологии РУДН, разработана методика с использованием препаратов на растительной основе. За основу были взяты препараты Тонзинал, Фарингал и пластины ЦМ и Фармадонт. Применение данной методики и препаратов в различной комбинации показали высокую эффективность в гематологической клинике (на базе ГНЦ МЗ РФ) при лечении онкологических больных, а также у больных получающих лечение по поводу рака слизистой оболочки полости рта различной локализации в РНЦРР МЗ РФ. В состав данных препаратов входят растения обладающие антиоксидантным и антигипоксантным действием, дубящим эффектом, снижающие воспаление, уничтожающие патогенные бактерии, грибы и простейшие, восстанавливающие микрофлору полости рта, восстанавливающие и стимулирующие работу секреторных клеток слизистых оболочек. Указанные препараты не обладают токсическим действием, и позволяют не нагружать дополнительно организм больного в целом, и без того ослабленный применением многокомпонентных схем комбинированного лечения.

Выводы

Таким образом использование препаратов на растительной основе для лечения мукозита является патофизиологически обоснованным. Кроме того подобные препараты могут назначаться без ограничения, даже больным имеющий отягощенный соматический статус, т.к. не имеют противопоказаний.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАПАТИНИБА И ДОЦЕТАКСЕЛА С МОТОТЕРАПИЕЙ ДОЦЕТАКСЕЛОМ ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ПРИ HER2-ПОЗИТИВНОМ РАСПРОСТРАНЁННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Камышов С.В., Пулатов Д.А., Джураев М.Д., Нишанов Д.А., Джураев Ф.М.

Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент

Актуальность

В Азиатских странах таксаны и схемы на их основе, являются наиболее распространенными препаратами второй линии терапии при лечении распространенного рака желудка (РЖ), включая HER2-позитивные опухоли. Однако эффективность анти-HER2 агентов на примере Лапатиниба, при данной нозологии и среди азиатского населения, изучена недостаточно.

Материалы и методы

Исследование включало 24 больных, находившихся на лечении в РОНЦ МЗ РУз в период 2012–2014 гг. Мужчин – 11, женщин – 13. У всех пациентов диагноз РЖ был гистологически верифицирован (аденокарцинома различной степени злокачественности). В исследование были включены больные, у которых при иммуногистохимическом (ИГХ) анализе опухоли были оценены как ИГХ2+ и ИГХ3+. Все пациенты находились в неоперабельных стадиях заболевании: T3-4,N1-3,M0.

Результаты

В первой линии паллиативной терапии больные получали Капецитабин и препараты платины (XELOX и XP) 4 курса, Трастузумаб применялся у 7 больных, в средней дозе 10 мг/кг в месяц, до прогрессирования. Остальные 17 больных Трастузумаб не получали по не связанным с лечением причинам. Согласно проводимой схеме лечения больные были разделены на 2 группы. I группа – 9 больных, в качестве второй линии терапии, после Трастузумаба с комбинациями XELOX и XP который принимали 8–10 месяцев до прогрессирования, получали схему лечения Лапатиниб 1500 мг ежедневно + Доцетаксел 80 мг/м^2. II группа – 15 пациен-

тов, получали в 1 линии терапии XELOX и XP, в качестве второй линии – Доцетаксел 80 мг/м^2 в виде монотерапии. Критериями оценки эффективности в нашем исследовании являлись: длительность безметастатического периода, отсутствие тяжелых побочных явлений, но главным критерием при оценке эффективности являлось увеличение общей выживаемости больных. У I группы больных общая выживаемость больных составила 11 ± 1,3 мес., во II группе данный показатель составил 8 ± 0,7 мес. (p = 0,034). Длительность безметастатического периода составила 4,4 и 5,5 мес. в I и во II группах соответственно (p = 0,046). Побочные явления встречались в обеих группах и составили примерно одинаковое процентное соотношение 62,8 и 65,2% (p = 0,032).

Выводы

Применение схемы Лапатиниб + Доцетаксел в качестве второй линии терапии при HER2-позитивном распространённом РЖ, достоверно улучшает показатели общей выживаемости по сравнению с применением Доцетаксела в виде монотерапии при данной нозологии.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Камышов С.В., Пулатов Д,А., Джураев М.Д., Джураев Ф.М.

Республиканский онкологический научный центр Узбекистана, Ташкент (РОНЦ МЗ РУз)

Актуальность

Ежегодно в Узбекистане РЖ занимает второе место в структуре онкологических заболеваний, уступая только РМЖ. В 2012 году было выявлено 1642 пациента из них 70% в III–IV стадии заболевания. В связи, с чем поиск оптимальных режимов предоперационной терапии является важным аспектом лечения РЖ.

Материалы и методы

В отделении химиотерапии и абдоминальной хирургии РОНЦ МЗ РУз с периода 2011 по 2014 г.наблюдались 78 пациентов с диагнозом рак желудка в ст. T2-3N1M0, критерием отбора больных для исследования служило выявление аденокарциномы при гистологической верификации диагноза. Половой состав исследуемых пациентов составлял: мужчин – 48, женщин – 30. Возраст больных варьировал от 35 до 64 лет, возрастная медиана составила – 48 лет. Статус больных согласно ECOG 1–2 балла.

Результаты

Согласно проводимому лечению больные были распределены на 3 группы: 1. Группа – 24 больных (30.7%) – больные в первой группе получали: Фторурацил 425 мг/м^2/сут, в/в. 1–5 день, Лейковорин – 30 мг/ м^2/сут, в/в, 1–5 день каждые 28 дней x1 р. Затем Фторурацил – 400мг/м^2/сут, в/в, день 1–4, 23–25, Лейковорин-30 мг/м^2/сут, в/в, день 1–4, 23–25 + Радиотерапия СОД 45 Гр. РОД – 1.8 Гр.ежедневно начиная с 28 дня. Затем после месяца перерыва: Фторурацил 425 мг/м^2/сут, в/в. 1–5 день, Лейковорин-30 мг/м^2/сут, в/в, 1–5 день каждые 28 дней x2 р. В связи с нерезектабельностью процесса больные в дальнейшем переведены на паллиативную ПХТ на схемы DCF и/или XELOX. 2. Группа – 26 больных (33.4%) 2-й группе больных было проведено оперативное лечение в размере стандартная гастрэктомия без последующей химиотерапии. 3. Группа – 28 больных (35,9%) этой группе больных было проведено: оксалиплатин-60 мг/м^2/сут, еженедельно 5 нед (с целью радиомодификации), + радиотерапия СОД 50 Гр РОД-1,8 в классическом фракционировании (5 раз/нед) + оперативное лечение в течение 3–8 нед.по окончанию предоперационной терапии.В дальнейшем больные получали адъювантную терапию – ПХТ с включением в схемы лечения доцетаксел и капецитабин. Оценивая эффективность каждой предложенной схемы лечения, было выявлено: В первой группе больных средняя продолжительность жизни составила 22 мес.при этом гемотологические осложнения в виде лейкопении 2–3 балла по ВОЗ наблюдались у 54% больных, у 33% больных наблюдались мукозиты различной степени тяжести. Во второй группе больных средняя продолжительность жизни составила 12 месяцев, при этом локальный рецидив наблюдался у 68% больных, а метастазирование в 56% случаев. В третьей группе больных средняя продолжительность жизни после проведенного лечения составила 54 мес. Осложнения в виде лейкопении 2–3 балла по ECOG наблюдались у 54% больных, мукозиты различной степени тяжести у 44% больных.

Выводы

Предложенная схема с включением в качестве радиомодификатора Оксалиплатина показал относительно высокую выживаемость пациентов, что требует дальнейшего углубленного исследования по применению данной схемы

ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ЦИТОСТАТИКОВ В КОМБИНАЦИИ С БЕВАЦИЗУМАБОМ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ И НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА И КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Камышов С.В., Пулатов Д.А., Джураев М.Д., Джураев Ф.М.

Республиканский онкологический научный центр Узбекистана.Ташкент.

Актуальность

Цель исследования Бевацизумаб повышает выживаемость в лечении нескольких злокачественных солидных опухолей в сочетании с химиотерапией, в том числе и опухолях гастроинтестинального тракта (Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2011; 29 3968–3976.) Мы оценивали эффективность и безопасность добавления бевацизумаба к химиотерапии в лечении нерезектабельных и метастатических опухолях желудка и кардиоэзофагеальной эоны

Материалы и методы

В исследование были включены 52 пациента с метастатическим или неоперабельным раком желудка и кардиоэзофагеальной зоны, которые получали лечение по протоколу IPB (Shirao K et al. 2011) бевацизумабом 15 мг / кг на 1 день, иринотеканом 65 мг/м^2 и цисплатином 30 мг/м^2 в 1 и 8 дни, каждые 21 день. Характеристики пациентов были следующими: средний возраст 59 лет (диапазон от 25 до 75); общий статус ECOG (ВОЗ) 1–2- балла; отношение мужчины-женщины, при раке желудка 36:14 а при кардиоэзофагеальном раке, 26:23. Первичной целью было продемонстрировать улучшение, как минимум на 50% во времени до прогрессирования над историческим контролем, а так же безопасность, выраженность ремиссии и выживаемость

Результаты

Средний период наблюдения составил 12,2 месяцев, медиана времени до прогрессирования составила 8,3 месяца (95% CI, от 5,5 до 9,9 месяцев). У 34 пациентов с измеримым заболеванием, общая частота ответа составила 65% (95% ДИ,46% до 80%). Медиана выживаемости составила 12,3 месяцев (95% CI, 11.3 к 17.2 месяцев). Мы не наблюдали увеличения токсичности химиотерапии. Токсичность, связанная с бевацизумабом – составила 30%. Частота повышения стадии артериальной гипертензии до 3 баллов ECOG отмечено у двух пациентов, с желудочной перфорацией и один пациент с начинающейся перфорацией (6%), и один пациент с инфарктом миокарда (2%),. тромбоэмболические осложнения с оценкой 2–3 балла, наблюдались у 25% больных. Хотя первичная опухоль была нерезецирована у 40 пациентов, желудочно-кишечное кровотечение из кардиоэзофагеальной зоны наблюдалось только у 5 пациентов с оценкой от 2 до 4 баллов по (ECOG), которые были купированы с помощью эндоскопической коагуляции, и дальнейшей гемостатической и гемокомпонентной терапией.

Выводы

Бевацизумаб можно безопасно сочетать с химиотерапией даже с первично нерезектабельной опухоли желудка и/ или кардиоэзофагеальной зоны. Время до наступления ремиссии, а так же, время до прогрессирования заболевания (TTP) и общая выживаемость являются обнадеживающими, TTP улучшилось по сравнению с историческим контролем на 75%. Дальнейшее развитие применения бевацизумаба при раке желудка и кардиоэзофагеальной эоны является оправданным.

ГЛИКОЛИЗ – «СЛАБОЕ ЗВЕНО» ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА?

Кобляков В.А.

ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Актуальность

Функциональное различие опухолевых и нормальных тканей является то, что опухолевые клетки находятся в состоянии гипоксии. Этот феномен может быть использование для поисков препаратов, угнетающие процессы, происходящие в опухолях, и не влияющие на функционирование нормальных клеток.

Результаты

Обзор посвящен роли гипоксии и гликолиза в развитие опухолевого процесса. При росте опухоли наступает эффект нехватки кислорода и клетки находятся в состоянии гипоксии. Эффект гипоксии не ограничивается только переходом на гликолиз для обеспечения энергией в условиях нехватки кислорода. Происходит, помимо активации генов, кодирующих белки гликолиза, также усиление экспрессии генов теломеразы, множественной лекарствен-

ной устойчивости, антиапоптических белков семейства bcl2, пируват дегидрогеназы киназы и других. Ингибирование дыхательной цепи митохондрий при ингибировании пируват дегидрогеназы и недостатка кислорода вызывает накопление в клетке лактата. Избыток лактата стимулирует активность монокарбоксилат транспортера, выводящего лактат и протоны в межклеточное пространство, а также других транспортеров протонов. Наблюдается падение уровня pH в ткани опухоли. Низкий уровень pH в межклеточном пространстве опухолевой ткани стимулирует активность металлопротеаз, которые разрушают межклеточный матрикс и стимулируют инвазию и метастазирование. Восстановление нормального уровня pH в ткани опухоли ингибирует инвазию и метастазирование. Можно заключить, что гипоксия – это особое физиологическое состояние клетки, поддерживающее и развивающее опухолевый процесс. Одним из подходов к терапии опухоли является использование ингибиторов гликолиза и ингибиторов других процессов, вызванных гипоксией в метаболизме опухоли. Показано, что ингибиторы гликолиза, такие как 2-дезоксиглюкоза, уменьшают образование АТФ, активность Р-гликопротеина и, благодаря этому, усиливают противоопухолевое действие известных цитостатиков. Другой подход связан с поиском соединений, блокирующих протонные каналы, что должно препятствовать выходу из клетки образующихся при гликолизе протонов, вызывать падение pH в опухолевых клетках и их гибель. Ингибиторы пируват дегидрогеназы киназы «отменяют» отключение тканевого дыхания и в условиях низкой концентрации O2 в дыхательной цепи образуются активные формы кислорода, способные вызвать апоптоз. Ингибиторы тканевого дыхания такие как олигомицин, разобщители дыхания и фосфорилирования в сочетании с ингибиторами гликолиза усиливают противоопухолевый эффект друг друга.

Выводы

Анализ литературных данных позволяет сделать вывод, что поиски препаратов, направленных на ингибирование различные функции, характеризующие гипоксию, может являться перспективным направлением в создании малотоксичных и эффективных методов в лечении рака

ХИМИОТЕРАПИЯ ДОЦЕТАКСЕЛОМ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (МКРРПЖ)

Королева И.А., Копп М.В., Липаева Е.М., Королева А.М.

Самарский областной клинический онкологический диспансер, г.Самара, Российская Федерация
Самарский государственный медицинский университет, г.Самара, Российская Федерация

Актуальность

Лекатсвенное ленчение рака предстательной железы является актуальной проблемой онкологии. Диагноз мКРРПЖ ставиться при прогрессировании заболевания на фоне андроген-депривационной терапии (АДТ). Доцетаксел в настоящее время зарегистрирован для химиотерапии первой линии мКРРПЖ.

Материалы и методы

С марта 2012 по август 2014 года в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере проведена 1-я линия химиотерапии 64 больным мКРРПЖ. Средний возраст больных был 66 (48–77) лет. У 19 больных индекс по шкале Глисона был >/= 8. Орхэктомия выполнена 52 больным, 12 больных получали агонисты ЛГРГ. Метастатическое поражение костей с болевым синдромом наблюдалось у 43 больных, поражение лимфатических узлов и/или мягких тканей – у 13 пациентов, висцеральные метастазы в сочетании с костными метастазами были выявлены у 8 больных. Доцетаксел назначался в дозе 75 мг/м^2 каждые 3 недели в сочетании с преднизолоном. Все больные с метастазами в кости также получали бисфосфонаты. Эффективность терапии оценивалась по уровню ПСА (на каждом цикле), данным изотопного исследования скелета (каждые 3 цикла), компьютерной томографии для измеряемых очагов (каждые 3 цикла), степени выраженности боли по шкале ВОЗ (на каждом цикле). Нежелательные явления оценивались по шкале NCI-CTC v.3.

Результаты

Всего было проведено 393 цикла химиотерапии доцетакселом. Среднее число циклов – 6 (3–12 циклов). Наиболее заметным ответом на терапию доцетакселом было значительное уменьшение болей в костях. Боль у костях уменьшилась у 44 больных из 51 (43 пациента

с только костными метастазами и 8 пациентов одновременно с висцеральными метастазами и поражением костей). Изотопное исследование (Tc99) подтвердило стабилизацию костных метастазов у 44 больных. Измеряемы очаги были оценены у 21 больного. Частичный ответ (ЧО) был подтвержден у 7 больных, стабилизация заболевания (СЗ) – у 10 больных, прогрессирование – у 4 больных. Клинический ответ (ЧО+СЗ) достигнут у 53 пациентов. Снижение уровня ПСА более чем на 50% подтверждено у 26 из 64 больных. Среднее время до прогрессирования (появление новых очагов или рост уровня ПСА) составило 6,9 месяца. В течение первого цикла химиотерапии нейтропения 3–4 степени была выявлена у 59 больных. Начиная со второго цикла химиотерапии проводилось профилактическое введение Г-КСФ. Фебрильная нейтропения развилась у 2 пациентов. У 29 больных после 6 циклов терапии доцетакселом развилась периферическая нейропатия 2 степени.

Выводы

Доцетаксел является высокоэффективным препаратом для первой линии терапии мКРРПЖ. Проведение терапии доцетакселом пожилых больных относительно безопасно при одновременном назначении адекватной поддерживающей терапии.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ХИМИОТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С ТРАСТУЗУМАБОМ У БОЛЬНЫХ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ДИССЕМИНИРОВАННЫМИ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Королева И.А., Копп М.В., Королева А.М., Липаева Е.М., Горяинова Л.А.

Самарский областной клинический онкологический диспансер, г.Самара, Российская Федерация
Самарский государственный медицинский университет, г.Самара, Российская Федерация

Актуальность

Гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста HER2 на поверхности опухолевых клеток является неблагоприятным фактором прогноза при раке молочной железы и определяет чувствительность опухоли с анти-HER2 моноклональному антителу трастузумабу.

Материалы и методы

Проанализированы непосредственные результаты 1 линии химиотерапии больных диссеминированным HER2-положительным раком молочной железы, проходивших лечение с января 2011 года по ноябрь 2013 год в химиотерапевтических отделениях № 1 и 2 Самарского областного клинического онкологического диспансера в рамках «рутинной практики».

Результаты

Всего ретроспективно проанализированы результаты терапии 108 женщин, средний возраст которых был 48 (26–68) лет. HER2 положительный статус опухоли был подтвержден иммуногистохимическим исследованием первичной опухоли молочной железы. Висцеральные метастазы имелись у 71 (65,7%) пациентки. Больные были ретроспективно разделены на 2 группы. 58 больных 1-й группы получали таксан-содержащий режим химиотерапии и трастузумаб в дозе 6 мг/кг 1 раз в 3 недели. 50 больных 2 группы получали только таксан-содержащую химиотерапию. Больные получили в среднем 6 (4–8) циклов химиотерапии. После окончания химиотерапии больные 1 группы продолжали получать трастузумаб, больные 2-й группы переходили под наблюдение до прогрессирования. Больные с эстроген-положительными опухолями получали тамоксифен 20 мг в сутки. Частичный ответ был достигнут у 41 (70,6%) больных получавших трастузумаб и у 17 (29,4%) – стабилизация. При химиотерапии без трастузумаба частичный ответ был достигнут у 15 (30%) и стабилизация у 20 (40%) пациенток. На первое ноября 2013 года прогрессирование наступило у 23 больных 1 группы (медиана времени до прогрессирования не достигнута) и у 42 больных 2 группы (медиана времени до прогрессирования 5,3 месяца).

Выводы

Тратузумаб является обязательным компонентом первой линии терапии HER2 положительного диссеминированного рака молочной железы.

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ИРИНОТЕКАНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА UGT1A1 ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (КРР)

Кит О.И., Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., Водолажский Д.И., Двадненко К.В.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность

В современной химиотерапии КРР широко используется ингибитор топоизомеразы I иринотекан. Проявление токсичности иринотекана обусловлено генетическими и фенотипическими различиями активности ферментов, участвующих в его метаболизме, ассоциированных с полиморфизмом TATA-бокса (T-тимин, A-аденин) гена UGT1A1.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты с гистологически верифицированным первичным или метастатическим КРР, в удовлетворительном общем состоянии (ECOG ≤ 2), с удовлетворительной функцией костного мозга, печени и почек, отсутствием метастазов в головной мозг, которым в 1 линии была показана химиотерапия иринотеканом. С помощью метода пиросеквенирования выполнялось молекулярно-генетическое исследование полиморфизма аллельных вариантов 28 гена UGT1A1. Химиотерапию проводили по схеме FOLFIRI. У пациентов с аллельным вариантом UGT1A1*28/*28 доза иринотекана-была снижена на 25%. Оценивалась взаимосвязь токсичности химиотерапии с полиморфизмом гена UGT1A1.

Результаты

В исследование были включены 36 пациентов (18 мужчин, 18 женщин) с КРР T2-4N0-1M0-1 G2–3 в возрасте 34–78, средний возраст 54 ± 2,4. Среди гистологических типов опухоли отмечены аденокарцинома G2 (86,1%, n = 31) и G3 (8,3%, n = 3), плоскоклеточный рак – 5,5% (n = 2). Низкий риск развития токсических эффектов при лечении иринотеканом имели 36,1% (13), умеренный – 50,0% (18) и высокий – 13,9% (5) пациентов. Для оценки связи полиморфизма UGT1A1 с токсическими эффектами иринотекана были проанализированы данные токсичности 87 курсов химиотерапии: 35 в группе низкого риска, 39 в группе умеренного риска и 13 в группе высокого риска. Клинически значимая нейтропения 2/3 степени у пациентов с генотипом UGT1A1*28/*28 и UGT1A1*1/*28 регистрировалась значительно чаще, чем у пациентов в группе с генотипом UGT1A1*1/*1 (28.6, 38.5 и 53.8% соответственно, p = 0.050–0.061). Отмечено достоверное увеличение тромбоцитопении 2/3 степени у пациентов группы высокого риска (15.4%) в сравнении с группой низкого риска (p = 0.0275). Из негематологических осложнений (табл. 3) преобладали диарея 1/3 степени– 45,9%, тошнота 1/3 степени – 70,1%, рвота 1/2 степени – 33,3%, стоматит 1/3 степени – 23,0%, преимущественно за счет больных из групп с генотипом *28/*28 и *1/*28. При этом, если в группах низкого и умеренного риска частота данных осложнений была примерно одинакова, в группе высокого риска она увеличивалась на 15–25%, несмотря на исходное снижение дозы иринотекана (p = 0.052–0.060). Частота развития гипербилирубинемии была достоверно выше для групп умеренного и высокого риска в оличие от группы низкого риска (38.4, 17.9 и 2.9% соответственно, p = 0.0439).

Выводы

Выполнение молекулярно-генетического анализа мутантного гена UGT1A1 у пациентов с КРР в комплексе с другими клиническими и лабораторными показателями необходимо проводить всем пациентам перед лечением иринотеканом для прогнозирования токсичности.

ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРОВ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ЦИТОСТАТИКАМ У ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Жабина А.С., Иевлева А.Г., Соколенко Е.Н., Улыбина Ю.М., Буслов К.Г., Суспицын Е.Н., Моисеенко В.М.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт–Петербург, пос. Песочный, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»

Актуальность

Выбор лекарственной терапии у пациентов злокачественными новообразованиями носит

эмпирический характер и основано, на клинических данных, а не на понимании механизмов чувствительности к химическим агентам. Изучение экспрессии маркеров чувствительности к химиотерапии представляется актуальным для индивидуализации подходов и лечения.

Материалы и методы

Проводилось исследование парафиновых блоков 253 больных колоректальным. Определение уровня экспрессии генов DPD, TS, TP и ERCC1 β-тубулин III, COX2, Muc1, ckit, VEGF, PDGFRa, PDGFR β, мутации EGFR, k-ras и NYESO1, как предположительных маркеров чувствительности к химиотерапии производилось посредством ПЦР в режиме реального времени.

Результаты

Уровень экспрессии ERCC1 (чувствительность к перепаратам платины) определялся у 193 пациентов, у 60% он был низкий, а в 29% высокий. Низкий уровень экспрессии генов TS и TP (отвечающие за чувствительность к фторпиримидинам), определявшийся у 229 и 236 пациентов соответственно наблюдался более чем у половины пациентов 52,4% и 56% соответственно. При изучении DPD гена (n = 239) уровень низкой экспрессии был выявлен у 66,5%. Экспрессия COX2 (n = 145) низкого уровня имела место в 65,5%, а высокого 26% (n = 37). В 45 случаях определения β- тубулина III (чувствительность к препаратам таксанового ряда) экспрессия низкого уровня составила 77,3%, а высокого 22,2%. Экспрессия ckit гена (n = 58) была почти во всех представленных случаях низкой 93,1%. Низкая экспрессия Muc1 маркера (n = 60) наблюдалась в 53,3%, а высокая в 30%. Экспрессия VEGF гена (n = 129) так же была преимущественно низкого уровеня 77,5%, а высокого 17% (n = 22). Среди маркеров PDGFRa (n = 23) и PDGFR β (n = 21) преобладали высокие уровни более 80%. Из 23 пациентов мутации EGFR не было выявлено ни в одном случае. Тогда как мутация k-ras была выявлена в 21,7% случаев (у 10 пациентов из 36). Не выявлено мутации NYESO1 (n = 8) ни в одном из представленных случаев.

Выводы

Предполагается, что изучение экспрессии данных маркеров позволит увеличить эффективность лекарственной терапии у больных солидными опухолями, на основе индивидуализации подбора лекарственных препаратов, а также снизить риск побочных эффектов, при назначении химиотерапевтических препаратов.

НИТРОЗОАЛКИЛМОЧЕВИНЫ – РОЛЬ В РАЗВИТИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Корман Д.Б.

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН

Актуальность

В 1960–1970-е гг. нитрозоалкилмочевины (НАМ) привлекали значительное внимание экспериментальных онкологов и клиницистов.

Материалы и методы

Это было обусловлено рядом фундаментальных особенностей НАМ, отличающих их от известных в то время препаратов других групп – широта спектра действия в отношении разнообразных экспериментальных опухолевых моделей; высокая липофильность и связанная с этим способность легко проникать сквозь клеточные мембраны и ГЭБ; циклонеспецифичность, выражающаяся в индукции необратимых летальных повреждений, как в пролиферирующих, так и в покоящихся клетках; отсутствие перекрестной резистентности с препаратами других групп. Химически НАМ представляют собой нитрозомочевину, модифицированную алифатическими, ароматическими и гетероциклическими соединениями, углеводами, аминокислотами. Было синтезировано несколько сотен различных НАМ, большинство было подвергнуто экспериментальному исследованию, несколько десятков изучались клинически, около десятка сохранили клиническую значимость до настоящего времени.

Результаты

По основному механизму действия НАМ относятся к алкилирующим соединениям, поскольку большинство НАМ имеют в своей молекуле хлорэтиламинные группы. Однако, в отличие от типичных хлорэтиламинов, среди НАМ имеются активные препараты, не содержащие хлорэтиламинных групп, но не отличающиеся от них по противоопухолевой активности. Очевидно, общие для НАМ свойства обусловлены в значительной степени общей для всех НАМ частью молекулы – нитрозомочевиной. Главной мишенью для НАМ является ДНК, в которой под действием НАМ индуцируются одиночные и двойные разрывы нитей ДНК, а также образуются межнитевые сшивки.Большинство клинически значимых НАМ можно представить, как производные химически наиболее простого препарата этой группы – нитрозометилмочевины (НММ), полученные путем присоединения к молекуле НММ хлоэ-

тильных групп, сахаров, аминокислот. К настоящему времени существенное клиническое значение сохранили НММ, хлорэтильные производные (BCNU, CCNU, нимустин, мюстофоран, нитруллин), сахарозамещенные (стретозотоцин, араноза). Показания к применению всех НАМ, в основном, совпадают. Первый представитель НАМ–НММ – начала изучаться в Институте химической физики АН СССР в 1962 г.; в 1966 г. была закончена I фаза клинического изучения, после чего испытания НММ были продолжены в ряде ведущих онкологических клиник страны. Большое участие в этом принимал М.Л. Гершанович, внесший существенный вклад в развитие препарата.Спектр опухолей, для которых твердо доказана чувствительность к НММ, включает лимфому Ходжкина, неходжкинские лимфомы, меланому, мелкоклеточный рак легкого. В нескольких крупных многоцентровых исследованиях, в которых активно участвовало отделение М.Л. Гершановича, изучались разные схемы комбинированной химиотерапии этих опухолей, включавшие НММ. Установлена возможность существенного улучшения эффективности лечения с помощью таких комбинаций.

Выводы

Важное принципиальное значение имеет специальное исследование, проведенное М.Л. Гершановичем с сотрудниками, показавшее высокую эффективность НММ при лечении больных лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами с поражением головного и спинного мозга.

РАЗДЕЛ 5. ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВОГО СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ РФП ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОФЭКТ-КТ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПУТЕЙ ЛИМФОТОКА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н., Новиков Р.В., Пономарева О.И.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ», Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Цель исследования: изучить эффективность нового способа введения РФП, заключающегося в фьюжировании МР и УЗ-изображений предстательной железы для точного внутриопухолевого введения 99mTc-технефита под контролем УЗ навигации и последующим выполнении нового гибридного метода молекулярной визуализации ОФЭКТ-КТ.

Материалы и методы: проанализированы результаты обследования 31 больного РПЖ с клинической стадией T1–T2 (N0). Всем пациентам на первом этапе выполнялось МРТ таза. Далее после слияния полученных МР-изображений с УЗ-изображениями при помощи навигирующей брахитерапевтической решетки в предстательную железу под контролем УЗИ был введен меченный Tc99m коллоидный РФП. Введение препарата осуществлялось непосредственно в подозрительный узел. Вторым этапом была выполнена радионуклидная визуализация регионарных лимфатических узлов и путей лимфотока с помощью ОФЭКТ-КТ. Выделяли 4 пути лимфотока от предстательной железы. Латеральный путь: предстательная железа – запирательные – наружные и общие подвздошные л/у; внутренний подвздошный путь: предстательная железа – внутренние подвздошные – наружные и общие подвздошные л/у); передний путь: предстательная железа – паравезикальные – внутренние подвздошные л/у; пресакральный путь: предстательная железа – мезоректальные – пресакральные л/у).

Результаты: При использовании ОФЭКТ-КТ регионарные лимфатических узлы были визуализированы у 23 (74%) обследованных больных.

В среднем у каждого из них определялось по 3 л/у (от 1 до 10). Локализация выявленных регионарных лимфатических узлов была следующей: наружные и внутренние подвздошные – 13 и 15 случаев соответственно, общие подвздошные – 4, запирательные – 9, паравезикальные – 1, мезоректальные – 3, пресакральный – 2, бифуркационные и парааортальные – 5 случаев. Латеральный и внутренний подвздошные пути лимфотока были выявлены у 20 больных, при этом, у 5 из них визуализировались бифуркационные и парааортальные л/у. Еще у 2-х больных наряду с латеральным и внутренним подвздошным путями визуализировался пресакральный путь лимфотока. В одном случае имел место лимфоток по переднему и внутреннему подвздошному путям.

Выводы

Использование нового метода введения РФП с последующим проведением ОФЭКТ-КТ позволило визуализировать регионарные л/у и пути лимфотока у 74% больных. В большинстве случаев (87%) были выявлены латеральный и внутренний подвздошный пути лимфотока от предстательной железы. В трех случаях имели место пресакральный и передний пути лимфотока.

ПРОТОКОЛ СЕГМЕНТАРНОЙ ТРЕХМЕРНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ И ИНТРАОПЕРАЦИОННОМ ПЛАНИРОВАНИИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЕ

Агеев А.Н., Прудков М.И.

ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», кафедра лучевой диагностики ФПК и ПП, кафедра хирургических болезней ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Актуальность

Необходимость качественной визуализации интраоперационной зоны при оперативных вмешательствах по поводу новообразований портальной и панкреатодуоденальной зон определяется сложной топографией этих зон, и слабо прогнозируемыми закономерностями распространения опухолевых процессов в них.

Материалы и методы

Проанализированы электронные данные 11 компьютерных томографических исследований брюшной полости, выполнявшихся в предоперационном периоде пациентам ГБУЗ СО «СОКБ №1». В 6 случаях диагностированы злокачественные и в 5 случаях доброкачественные новообразования поджелудочной железы, в 1 случае – злокачественное образование общего печеночного протока с инфильтрацией конфлюэнции долевых протоков. Составлен адаптированный протокол сбора данных, для трехмерной реконструкции в каждом случае использовалась интегральная серия, получаемая при суммации данных серий, зарегистрированных последовательно в артериальной и венозной фазе контрастирования, а также в 4 случаях – с суммацией с данными серии с чрездренажным контрастированием желчевыводящих протоков (только при наличии дренажа). Выполнялась раздельная трехмерная визуализация артерий, вен, интактной паренхимы и новообразований поджелудочной железы, панкреатических, внутри- и внепеченочных желчных протоков. Полученные модели отображались как в режиме свободного вращения, так и в последовательности, моделирующей картину, получаемую во время оперативного вмешательства.

Результаты

Во всех случаях на основании изотропных DICOM-объемов данных компьютерной томографии удалось получить качественные трехмерные модели, отображающие соотношения внутри- и внепеченочных желчных, панкреатических протоков, артерий и вен панкреатодуоденальной и портальной зон.

В двух из представленных 11 случаев были предприняты радикальные изменения плана оперативного вмешательства: после выявления компримирующей вирсунгов проток опухоли вместо планировавшегося дренирования кистовидных образований поджелудочной железы запланирована панкреатодуоденальная резекция. Один из пациентов признан по итогам визуализации неоперабельным согласно критериям Общества Абдоминальной Радиологии и Американской Панкреатической Ассоциации ввиду выявления инфильтрации общей печеночной артерии.

Полученные при трехмерной визуализации в соответствии с разработанным протоколом модели структур в зонах планируемого вмеша-

тельства, использовались интраоперационно в качестве материала для визуальной навигации. Отмечена высокая степень совпадения особенностей индивидуальной анатомии и распространенности опухолевых процессов, продемонстрированных при помощи полученных моделей с интраоперационными данными.

Выводы

Расширенный протокол трехмерной визуализации предоставил хирургам незаменимую дополнительную информацию о пространственных взаимоотношениях трубчатых структур и дополнительных образований в паренхиме печени поджелудочной железы, локализации и протяженности рубцовых стриктур желчных и панкреатических протоков.

ГАММА-ЛОКАТОР ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Бердникова А.К., Болоздыня А.И., Знаменский И.А., Канцеров В.А., Кондаков А.К., Родионов В.В.

Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия
Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова

Актуальность

С середины 1990-х годов активно развивается методика биопсии сигнальных лимфатических узлов для оценки распространения злокачественного процесса. При изотоп-ассоциированном методе выявления СЛУ важное значение имеют характеристики ручного гамма-пробника, используемого для локализации очагов накопления радиоактивного наноколлоида.

Материалы и методы

Гамма-локатор – это миниатюрный детектор гамма-излучения, предназначенный для использования в ядерной медицине с целью определения в режиме реального времени пространственного распределения радиоактивных фармакологических препаратов в теле человека. Гамма-локатор разработан на основе нового высокоэффективного для гамма-излучения неорганического сцинтилляционного кристалла LaBr3:Ce и твердотельного кремниевого фотоумножителя (Si-ф.э.у.). Сцинтиллятор и фотоприемник помещены в герметичный светонепроницаемый алюминиевый корпус. Электронные компоненты системы сбора данных размещены на двуслойной печатной плате. Скорость счета детектора отображается на цифровом дисплее, встроенном в корпус прибора, и сопровождается акустическим сигналом. Для выделения узкого конического поля зрения сцинтиллятор заключен в вольфрамовый цилиндр (коллиматор) с толщиной стенки 2 мм и диаметром осевого отверстия 5 мм. Прибор является полностью автономным, беспроводным, компактным и удобным в обращении. Детекторная часть оптимизирована под регистрацию гамма-излучения в диапазоне энергий 60–600 кэВ.

Результаты

Измерение характеристик Гамма-локатора проводилось в лабораторных условиях с использованием изотопа Co-57 на линии 122 кэВ, которая по энергии близка к линии наиболее распространенного медицинского радиоизотопа Tc-99m (140 кэВ).

Пространственное разрешение гамма-пробника характеризует минимальное расстояние между двумя точечными источниками, на котором они могут быть идентифицированы как отдельные источники. Для определения пространственного разрешения снимают зависимость скорости счета детектора от положения источника вдоль линии, перпендикулярной оси детектора. Наименьшее расстояние между детектором и источником вдоль оси детектора выбирается равным 1 см, что соответствует типичной глубине расположения лимфоузлов в теле человека. Пространственное разрешение Гамма-локатора на линии 122 кэВ составило 8 мм.

Для определения пространственной селективности (углового разрешения детектора) измеряется зависимость скорости счета детектора от полярного угла между осью детектора и линией, соединяющей детектор и источник. Пространственная селективность характеризует поле зрения детектора. Угловое разрешение Гамма-локатора составило 26° на линии 122 кэВ.

Чувствительность гамма-пробника характеризуется количеством импульсов в секунду на единицу радиоактивности нуклида. При использовании источника Co-57 эта величина составила 12 импульсов/с/кБк, что более чем в два раза превышает минимальную требуемую чувствительность для медицинских гамма-пробников – 5 импульсов/с/кБк.

Гамма-локатор был испытан в режиме визуализации in vivo на лабораторной крысе, которой был введен радиофармпрепарат «Технефит». Спустя три часа после введения радиофармпре-

парат накопился преимущественно в мочевом пузыре, размеры которого составляют примерно 1 см. Исследование показало, что область повышенной концентрации радиофармпрепарата четко различима по сравнению с соседними участками, несмотря на присутствие фоновой радиации в близлежащих мягких тканях животного.

С февраля 2015 г. Гамма-локатор проходит клинические испытания в ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер г. Ульяновска. Согласно первым полученным результатам, прибор демонстрирует высокую чувствительность выявления сигнального лимфоузла.

Выводы

Разработан Гамма-локатор на основе неорганического сцинтиллятора и кремниевого фотоумножителя. Продемонстрирована возможность локализации очага накопления радиофармпрепарата на лабораторных животных. Результаты лабораторных испытаний показали, что Гамма-локатор не уступает аналогам по своим техническим характеристикам.

ЭЛАСТОГРАФИЯ ПЕЧЕНИ И БИОПСИЯ: ПАРТНЕРЫ ИЛИ СОПЕРНИКИ?

Борсуков А.В., Морозова Т.Г.

Проблемная научно-исследовательская Лаборатория «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия

Актуальность

Внедрение соноэластографии, как неинвазивного способа оценки фиброза печени и структуры очагов в паренхиме требует уточнения места различных методов эластографии и биопсии у пациентов с диффузными и очаговыми заболеваниями печени.

Материалы и методы

С 2012 по 2015 гг. комплексно обследовано 167 пациентов (64 (60,9%) мужчины и 41 (39,1%) женщины в возрасте от 24 до 59 лет ($p > 0,05$)) с заболеваниями печени: стеатоз – 32 (30,5%), гепатит – 45 (42,8%), цирроз печени – 28 (26,7%), метастазы в печени из различных первичных очагов – 31, гемангиома печени – 20, очаговый жировой гепатоз – 11 человек. Пациентам проводилось ультразвуковое исследование печени, а также транзиентная эластография («FibroScan» (Echosens, Франция), компрессионная эластография в реальном режиме времени («Hitachi Preirus», S11 (Sonoscape), эластография сдвиговых волн (Ангиодин-Ультра-Bioss (Россия)) и дополнительно компрессионая эластография при эндосонографии («PENTAX EG 387OUTK + Hitachi Preirus»). У 139 (83,2%) больных проведены биопсия печени под ультразвуковым контролем в качестве референтного метода.

Результаты

В сегментах печени 1, 2, 4 импульсная эластометрия, трансабдоминальная компрессионная эластография не отражали изменений паренхимы печени на ранних стадиях фиброзного процесса. При дополнительном проведении компрессионной эластографии печени при эндосонографии показало, для F1–F2 коэффициент разницы (SR) составляет до 1 у.е., для F3–SR = 1–2,5 у.е., для F4-SR более 2,5 у.е. Для более точного разграничения стадий (F1-F2) в печеночной паренхиме проводилась эластография сдвиговой волны: F1 – 6,4–7,1 кПа, F2 – 7,4–8,9 кПа. У 31 пациента проведение трансабдоминальных эластографических методик было затруднено из-за ИМТ > 30. Совпадение результатов всех видов эластографий при диффузных заболеваниях печени и морфологического исследования наблюдалось у 81 (77,1%) обследуемых. Первичная биопсия остается обязательной манипуляцией для оценки не только фиброза, но и индекса печеночной активности диффузного процесса. При очаговой патологии корреляция эластографии сдвиговой волны была менее выражена: при метастазах в печени $r = 0,72$; при гемангиоме $r = 0,48$; при очаговом жировом гепатозе $r = 0,66$. Мы изменили систему оценки эластография→биопсия на последовательность эластография→выбор зоны биопсии→ прицельная биопсия. После этого корреляция изменилась: при метастазах – $r = 0,88$; при гемангиоме $r = 0,78$; при очаговом жировом гепатозе $r = 0,84$ ($p < 0,05$). Особенно это актуально при размере очагов более 50 мм в диаметре. На настоящий момент эластография очаговой патологии является дополнительной методикой, морфологическая верификация очага обязательна.

Выводы

Комплексное эластографическое обследование при диффузных заболеваниях печени необходимо для более точной постановки стадии фиброзного процесса. При очаговых изменениях эластография оптимальна для уточнения зоны интереса при биопсиях. Эластография и биопсия являются взаимодополняющими этапами алгоритма установки диагноза в гепатологии

ПРИМЕНЕНИЕ СОНОЭЛАСТОГРАФИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НЕПАЛЬПИРУЕМЫХ ОБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Черная А.В., Мищенко А.В., Криворотько П.В., Зайцев А.Н.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Отделение лучевой диагностики, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Широкое внедрение маммографического скрининга и ультразвукового исследования позволяет выявить непальпируемые образования молочных желез, однако их дифференциальная диагностика затруднена, поскольку малые размеры и недостаточная скиалогическая симптоматика зачастую не позволяют высказаться о характере патологии.

Материалы и методы

В исследование включены 43 женщины в возрасте от 29 до 82 лет, у которых на МГ и при УЗИ выявлялись непальпируемые образования, размеры которых, не превышали 10 мм в диаметре. УЗИ дополнялось соноэластографией, с определением качественных и количественных соноэластографических показателей. Качественная оценка – определение эластотипа по анализу цветовой шкалы. Нулевой эластотип (Е0) имеет трехслойный цвет; Е1 – картируется однородным зеленым цветом; Е2 – имеет мозаичное сине-зеленое окрашивание;(Е0, Е1, Е2 – соответствуют доброкачественным образованиям) Е3 – пограничный тип, характеризуется плотным синим центром и зеленой периферией; Е4 – все образование картируется синим цветом; Е5 – образование и окружающие его ткани имеют синий цвет (Е4, Е5 – соответствуют раку молочной железы).

Количественная оценка проводилась на основании определения коэффициента жесткости (Strain Ratio), значение которого ниже 4,0 характерно для доброкачественных образований, а выше 4,0 – для злокачественных.

Критерием точности методов служили данные морфологического исследования пунктатов и оперативно удаленных препаратов.

Результаты

Из 43 обследованных женщин у 14 (32,5%) выявлены образования, относящиеся к Е5, показатели коэффициента жесткости варьировали от 9,2 до 40,3. При МГ у 6 из них на фоне проявлений диффузного фиброаденоматоза очаговых образований не определялось, а при УЗИ выявлялись образования подозрительные на злокачественный процесс. В 8 случаях при МГ и УЗИ картина свидетельствовала о злокачественности процесса. При морфологическом исследовании у всех пациенток верифицирован рак молочной железы.

У 4 пациенток (9,3%) имелись образования, характерные для Е4, с коэффициентом жесткости от 6,2 до 48,5. По МГ и УЗИ картина также соответствовала раку молочной железы, что было подтверждено гистологическим исследованием.

В 10 случаях (23,3%) зарегистрирован Е3 тип, в 4 из них коэффициент жесткости был выше 4,0 (5,0–52,6). В 2 из этих 4 наблюдений при морфологическом исследований установлен рак, в 2 – фиброаденома. У 6 больных при подозрительной картине на МГ и эхограммах коэффициент жесткости не превышал 4,0 (что указывало на доброкачественность процесса), по результатам гистологического исследования был верифицирован локализованный фиброаденоматоз.

Е2 тип определялся у 12 женщин (27,9%), показатели коэффициента жесткости составили от 1,6 до 3,8, что указывало на доброкачественность процесса. Все эти образования по данным МГ были подозрительны на рак. По данным УЗИ у 5 из них определялись признаки локализованного фиброаденоматоза, у остальных – злокачественного образования. При гистологическом исследовании подтверждены данные эласторафии: в 10 случаях – локализованный фиброаденоматоз и в 2 – фиброаденома.

Е0 тип определен в 3 случаях (7,0%). МГ картина всех образований свидетельствовала в пользу доброкачественного процесса. По данным УЗИ в одном из этих случаев предполагалось наличие фиброаденомы, т.к. образование располагалось глубоко и не имело характерных для кисты признаков. При эластографии оно имело типичный для кисты трехслойный вид, что подтвердили данные гистологии.

Выводы

Применение соноэластографии в алгоритме диагностики непальпируемых образований молочных желез, не только дает ценную, дополнительную информацию, которая позволяет поставить правильный диагноз, но и в определенных случаях (при диагностике локализованного фиброаденоматоза) может являться методом выбора.

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ВЫЯВЛЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ЛИМФОУЗЛОВ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Гудилина Е.А., Лепедату П.И., Шолохоов В.Н., Бердников С.Н.

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Актуальность

Хирургическое лечение метастазов в печени улучшает выживаемость больных. Точное знание регионарного распространения метастазов в печени имеет важное значение для определения их резектабельности.

Материалы и методы

В исследование включены 518 больных, получивших оперативное лечение в ФГБНУ «РОНЦ имени Н.Н.Блохина» за период 1999–2013 годы, которым во время поступления, либо по результатам хирургического и гистологического исследования был поставлен диагноз метастазы в печени. Метастазы колоректального рака встречались в 410 (79,1%), нейроэндокринных опухолей – в 34 (6,6%), рака желудка – в 19 (3,7%), сарком – в 15 (2,9%), рака почек – в 10 (1,9%), рака других локализаций – в 30 (5,8%) случаях.

Результаты: Лимфатические узлы удалены у 249 (48,1%) больных, при гистологическом исследовании метастатическое поражение подтверждено в 60 (11,6%) случаях. Чаще проводилась лимфаденэктомия области гепатодуоденальной связки (84,7%), так как в большинстве случаев хирурги придерживались принципа радикальности лечения. Все остальные группы лимфоузлов удалялись только в случае их обнаружения. Именно поэтому частота метастазов в них более высокая. При выявлении аортокавальных и брыжеечных лимфоузлов, метастазы в них подтверждались в большинстве (90%–91,7%) случаев. Чувствительность, специфичность и точность диагностических методов и хирургической оценки в определении метастазов в лимфоузлы составили: УЗИ – 8,3%, 97,7%, 76,3%; РКТ – 17,4%, 100%, 81,7%; МРТ – 16,0%, 98,4%, 75,3%; хирургическая оценка во время операции – 85,0%, 86,2%, 85,9% соответственно. Размеры метастатических лимфоузлов в 40,0% случаев составляли 2,0–5,0 см. Высокая специфичность и точность методов исследования объясняется большим количеством истинноотрицательных значений. Специфичность хирургической оценки ниже, чем при других методах визуализации из-за того, что увеличенные лимфоузлы были приняты за метастатические. Чувствительность дооперационных методов не может сравниться с хирургической оценкой лимфоузлов, которая превышает данные УЗИ в 10 раз. Это удивительно потому, что лимфоузлы в воротах печени, вдоль сосудов чревного ствола и забрюшинные лимфоузлы вполне доступны для ультразвуковой визуализации. Если лимфоузлы не изменены, то при УЗИ они обычно не определяются. В ситуациях, когда они визуализируются, необходимо оценить структуру лимфоузлов, чтобы установить их метастатическую природу. Для метастазов в лимфатических узлах были характерны: округлая либо овальная, но не плоская форма, структура более низкой эхогенности. Наиболее агрессивными новообразованиями с высокой частотой распространения на лимфоузлы оказались нейроэндокринные опухоли и рак желудка – 23,5% и 21,0% соответственно. Поэтому при данных видах опухоли на дооперационном этапе обследования требуется с повышенной настороженностью относиться к трактовке обнаруживаемых лимфатических узлов, а хирургам, возможно, следует планировать оперативное лечение с проведением лимфаденэктомии.

Выводы: Определение метастазов в лимфатических узлах гепатобилиарной зоны остается сложной задачей, разрешить которую метод ультразвукового исследования не в состоянии. Использование РКТ и МРТ повышает диагностическую эффективность, но визуализация гиперплазированных лимфоузлов повышает количество ложноположительных результатов.

ARFI-ЭЛАСТОМЕТРИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Шолохов В.Н., Гудилина Е.А., Лепедату П.И., Костякова Г.Т.

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Актуальность: ARFI эластометрия – новая, мало изученная методика исследования. Необ-

ходимо опредлить ее возможности с последующим введением ее в диагностический алгоритм исследования новообразваний печени.

Материалы и методы

Исследование включало 95 больных с новообразованиями печени. 22 пациента были исключены из исследования из-за глубокого расположения образования или невозможности измерить скоростные показатели. Поэтому были проанализированы данные, полученные при ARFI эластометрии новообразований 73 больных. Верификация диагноза была достигнута гистологическим исследованием материала в 93% случаях и данными МРТ, РКТ в 7% случаях.

Результаты

Больные были распределены по диагнозу: 4 – с доброкачественными новообразованиями, 33 – с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), 4 – с холангиоцеллюлярным раком (ХЦР), 19 – с метастазами колоректального рака, 13 – с метастазами других локализаций. Доброкачественные новообразования включали в себя две фокальные нодулярные гиперплазии, одну гепатоцеллюлярную гемангиому и одну кавернозную гемангиому больших размеров. Полученные результаты сравнивались с показателями нормальной паренхимы печени у 77 человек. Средняя скорость составила: 2,83 м/с в доброкачественных новообразованиях, 1,55 м/с в нормальной паренхиме печени, 2,5 м/с в узлах ГЦР, 2,66 м/с в ХЦР, 2,79 м/с в метастазах колоректального рака, 2,79 м/с в остальных метастазах. Ассоциированным пороговым значением для диагностики большинства злокачественных новообразований следует считать скорость более 2 м/с. Чувствительность в группах колебалась от 59% до 100%, а специфичность от 70% до 86%. Полученные результаты свидетельствуют о более высоких параметрах скоростных показателей (средние значения, медиана, пороговые значения > 2,3 м/с) при доброкачественных новообразованиях. Это объясняется немногочисленностью группы, а также большими размерами образований – от 5,0 до 17 см, что говорит о длительном течении заболевания с развитием фиброзных изменений в них, поэтому жесткость образований становится более высокой.

Выводы

Представленные данные показывают, что количественная эластометрия сдвиговой волной может использоваться в качестве дополнительного диагностического инструмента в диагностике новообразований в печени.

ЭЛАСТОГРАФИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОПУХОЛЕЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ЕЁ РОЛЬ В ДИАГНОСТИКЕ

Зайцев А.Н., Бусько Е.А., Семёнов И.И., Костромина Е.В., Негусторов Ю.Ф., Никитина М.В.

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

Актуальность

Исследование обусловлено необходимостью уточнения эластографической семиотики опухолей мягких тканей и роли эластографии в их диагностике

Материалы и методы

Исследован на аппарате Hitachi HI Vision 900 датчиками 5–13 МГ 101 пациент с верифицированными 54 (49,1%) саркомами, опухолью промежуточной злокачественности, 24 (21,8%) доброкачественными образованиями и 31 (28,2%) неопухолевыми изменениями мягких тканей, липомой слюнной железы.

Результаты

Эластография правильно расценила рубцы, кисты, выделила доброкачественные новообразования с большим содержанием жировой ткани (с коэффициентом жёсткости, за исключением одного наблюдения, ниже 2,5) – липому и ангиому, верифицированных и серошкальной эхографией, но осуществить дифференциацию внутри группы доброкачественных жиросодержащих опухолей эластография не смогла, ошибочно расценив (как и серошкальная эхография) гемангиому как липому. Липосаркома с большим содержанием зрелого жира (высокодифференцированная) контрастнее проявляла свои атипичные для липом участки на эластограммах в сравнении с серошкальными эхограммами. Десмоиды отличались высокий (более 15) коэффициентом жёсткости среди образований без извести, верифицируемой первоначально по серошкальной эхографической картине. Все другие доброкачественные и злокачественные новообразования составили единую эластографическую группу, внутри которой не удалось найти отличительных признаков разных гистологических типов образований. Их коэффициент жёсткости хаотично колебался между 2,9 и 9. При диффузных новообразованиях – при диффузных липомах (в обоих встретившихся наблюдениях), десмоидах (у 6–66,7%) и в двух случаях

фибросаркомы эластография позволяла точнее видеть их границы, отображая жёсткими те краевые участки опухолей, которые были неубедительны на серошкальных эхограммах. Эластографические размеры таких образований в большей степени совпадали с истинными (операционными), чем определённые при серошкальной эхографии. Эластографическая структурность новообразования находила отображение на экране монитора лишь в той его части, которая находилась на глубине не более 50 мм от поверхности кожи. Чувствительность эластографии, как и серошкального ультразвукового исследования, при опухолях мягких тканей составила 97%. При этом достоверно зафиксирована одинаковая информативность методов по данному показателю ($p < 0,001$).

Выводы

Эластография –не самостоятельная методика. Дифференциально-диагностическое значение эластографии – в наблюдениях десмоидов, при определении высокодифференцированных сарком, липом. Её можно использовать для выявления диффузных липом, планирования объёма операции, для наблюдения за опухолью, при поиске местного рецидива.

ЭЛАСТОГРАФИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОПУХОЛЕЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ЕЁ РОЛЬ В ДИАГНОСТИКЕ

Зайцев А.Н., Бусько Е.А., Семёнов И.И., Костромина Е.В., Негусторов Ю.Ф., Никитина М.В., Темерова А.Д., Коробейникова Э.Р.

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

Актуальность

Исследование обусловлено необходимостью уточнения эластографической семиотики опухолей мягких тканей и роли эластографии в их диагностике

Материалы и методы

Исследован на аппарате Hitachi HI Vision 900 датчиками 5–13 МГ 101 пациент с верифицированными 54 (49,1%) саркомами, опухолью промежуточной злокачественности, 24 (21,8%) доброкачественными образованиями и 31 (28,2%) неопухолевыми изменениями мягких тканей.

Результаты

Эластография правильно расценила рубцы, кисты, выделила доброкачественные новообразования с большим содержанием жировой ткани (с коэффициентом жёсткости, за исключением одного наблюдения, ниже 2,5) – липому и ангиому, верифицированных и серошкальной эхографией, но осуществить дифференциацию внутри группы доброкачественных жиросодержащих опухолей эластография не смогла, ошибочно расценив (как и серошкальная эхография) гемангиому как липому. Липосаркома с большим содержанием зрелого жира (высокодифференцированная) контрастнее проявляла свои атипичные для липом участки на эластограммах в сравнении с серошкальными эхограммами. Десмоиды отличались высокий (более 15) коэффициентом жёсткости среди образований без извести, верифицируемой первоначально по серошкальной эхографической картине. Все другие доброкачественные и злокачественные новообразования составили единую эластографическую группу, внутри которой не удалось найти отличительных признаков разных гистологических типов образований. Их коэффициент жёсткости хаотично колебался между 2,9 и 9. При диффузных новообразованиях – при диффузных липомах (в обоих встретившихся наблюдениях), десмоидах (у 6 – 66,7%) и в двух случаях фибросаркомы эластография позволяла точнее видеть их границы, отображая жёсткими те краевые участки опухолей, которые были неубедительны на серошкальных эхограммах. Эластографические размеры таких образований в большей степени совпадали с истинными (операционными), чем определённые при серошкальной эхографии. Эластографическая структурность новообразования находила отображение на экране монитора лишь в той его части, которая находилась на глубине не более 50 мм от поверхности кожи. Чувствительность эластографии, как и серошкального ультразвукового исследования, при опухолях мягких тканей составила 97%. При этом достоверно зафиксирована одинаковая информативность методов по данному показателю ($p < 0,001$).

Выводы

Эластография – не самостоятельная методика. Дифференциально-диагностическое значение эластографии – в наблюдениях десмоидов, при определении высокодифференцированных сарком, липом. Её можно использовать для выявления диффузных липом, планирования объёма операции, для наблюдения за опухолью, при поиске местного рецидива.

ВОЗМОЖНОСТИ ПЭТ-КТ В ДИАГНОСТИКЕ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФАДЕНОПАТИЙ

Иванов А.Э., Сперанская А.А., Амосов В.И., Христолюбов А.В.

Россия, г. Санкт-Петербург, ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава РФ

Актуальность

Лимфаденопатию не только трудно определять без применения современных томографических методов, но часто трудно определить ее причину. Для многих опухолей лимфоузлы средостения являются отдаленными. Целью было определить значение ПЭТ/КТ при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных внутригрудных лимфаденопатий.

Материалы и методы

Сорока пациентам с различными заболеваниями, проходящим обследование и лечение в клиниках ПСПбГМУ им акад. И.П. Павлова в период с октября 2011 г. по май 2014 г., было выполнено совмещенное ПЭТ-КТ исследование с 18F-ФДГ, при котором была выявлена внутригрудная лимфаденопатия. Причинами лимфаденопатий были: лимфомы (n = 17), метастазы рака легкого (n = 11) и других опухолей (n = 9) и саркоидоз (n = 3). ПЭТ-КТ исследование всего тела выполнялось по стандартному протоколу, была выполнена оценка структурных и метаболических изменений. При КТ патологически измененным считался лимфоузел, наименьший диаметр которого был более 1 см. При ПЭТ определялся стандартизированный уровень накопления (SUV) в зоне интереса и сравнивался с метаболизмом в не измененной паренхиме печени пациента. Если метаболизм в зоне интереса был больше, он расценивался как патологический. Гистологическая верификация выполнялась у всех больных с лимфомами, раком легкого и саркоидозом.

Результаты

У больных с лимфомами в патологический процесс вовлекались все группы внутригрудных лимфатических узлов. Практически у всех больных с лимфоузлами менее 1,6 см (n = 5), не отмечалось очагового накопления РФП, кроме одного больного, с очаговым накопление РФП (SUV = 4,6). У больных лимфатическими узлами более 1,6 см (n = 12) отмечались признаки очагового гиперметаболизма. У 6 из 17 больных определялись конгломераты лимфатических узлов. Другие очаги патологической фиксации РФП были обнаружены в лимфатических узлах другой локализации, в селезенке, печени, а так же в легких, при КТ оценке которых обнаруживались не только признаки основного заболевания, но и инфекционные осложнения.

Среди больных с метастазами в лимфатические узлы большую часть составили больные с раком легкого (11 из 20). Так же были больные с раком желудка (n = 2), толстой кишки (n = 3), молочной железы (n = 2) и щитовидной железы (n = 2). У больных с раком легкого поражались все группы лимфатических узлов средостения по ходу путей лимфооттока. Их диаметр был более 1,4 см, а SUV более 4,2. У двух больных отмечалось образование конгломератов. У больных с опухолями других первичных локализаций также отмечалось поражение всех групп лимфатических узлов средостения. Эти узлы для большинства опухолей являются отдаленными. Размер лимфоузлов был больше 1 см, кроме 2 больных с раком молочной железы, однако во всех случаях определялись участки очагового гиперметаболизма с SUV более 3. У 2 больных определялись конгломераты лимфоузлов. У всех больных определялись первичная опухоль и метастазы в другие лимфоузлы и органы.

У больных с саркоидозом поражались лимфоузлы центрального и нижнего этажей средостения с тенденцией к двустороннему характеру поражения. Лимфоузлы достигали размеров 3–5 см с SUV 9 и более. Определялись очаги накопления в других лимфоузлах и диффузное накопление РФП в паренхиме легких, при КТ определились множественные мелкие перелимфатически расположенные очаги с тенденцией к слиянию.

Выводы

Диагностика лимфаденопатий требует комплексного подхода. ПЭТ/КТ дает важную информацию. SUV и образование конгломератов не играют роли в дифференциальной диагностике, но полезны при оценки тяжести патологического процесса. Характер поражения узлов может помочь при поиске причины лимфаденопатии.

РОЛЬ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИЗОЛИРОВАННОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ ЛЕГКОГО ПО ПОВОДУ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ

Калинин П.С., Мищенко А.В., Левченко Е.В., Сенчик К.Ю.

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

Актуальность

Изолированная химиоперфузия легкого (ИХПЛ) – хирургическая процедура, в процессе которой происходит доставка высоких доз противоопухолевого препарата в легкое. Актуальной задачей является определение предикторов эффективности метастазэктомии в сочетании с ИХПЛ у пациентов с изолированным метастатическим поражением легких.

Материалы и методы

С 2007 по 2014 гг в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова 75 пациентам с изолированным метастатическим поражением легких была выполнена 101 метастазэктомия в сочетании с ИХПЛ: с мелфаланом (37,6%) или цисплатином (62,4%). Из 75 пациентов у 35 (46,70%) пациентов были выявлены метастазы эпителиального генеза, у 40 (53,30%) – неэпителиального. Всем пациентам в предоперационном периоде выполнялась компьютерная томография органов грудной полости (КТ ОГП). С целью определения прогностической значимости оценивались следующие факторы, полученные при КТ ОГП: расположение метастатических очагов (одностороннее или двустороннее), общее количество метастатических очагов в легких (<5, >5), максимальный размер метастатических очагов в легких (<20 мм, >20 мм), средний размер метастатического очага в легких (<12 мм, >12 мм), характеристика контуров метастатических очагов (бугристые, ровные), структура (однородная или с обызвествлениями), расположение метастатических очагов в паренхиме легких (интралобулярное, субплевральное, смешанное), расположение в одной доле или в нескольких долях легких.

Результаты

В процессе наблюдения 56 (74,7%) пациентов живы, 4 (5,3%) умерли без признаков прогрессирования. Прогрессирование процесса выявлено у 42 (56%) пациентов, из которых 15 (20%) умерли от прогрессирования заболевания. Медиана выживаемости – 26 мес. Пятилетняя выживаемость – 75%. Рецидив метастатического поражения в легких выявлен у 31 пациента (41,3%).

КТ факторами, значимо влияющими на показатели общей пострецидивной выживаемости пациентов (по Каплан-Мейер), получивших комбинированное хирургическое лечение по поводу изолированного метастатического поражения легких, были: количество метастатических очагов в легких (< 5, > 5) ($p < 0,033$) и максимальный размер метастатических очагов в легких (< 20 мм, > 20 мм) ($p < 0,015$). В результате применения многофакторного регрессионного анализа прогностических факторов было выявлено, что наиболее достоверным предиктором общей пострецидивной выживаемости является количество метастатических очагов в легких (< 5, > 5) ($p < 0,071$).

КТ факторами, значимо влияющими на показатели продолжительности безрецидивного периода в легких у пациентов (по Каплан-Мейер), получивших комбинированное хирургическое лечение по поводу изолированного метастатического поражения были: контуры метастатических очагов (бугристые или ровные) ($p < 0,037$), расположение в паренхиме легких (интралобулярное, субплевральное, смешанное) ($p < 0,03$). В результате применения многофакторного регрессионного анализа прогностических факторов было выявлено, что наиболее достоверным предиктором продолжительности безрецидивного периода в легких является расположение метастатических очагов в паренхиме легких (интралобулярное, субплевральное, смешанное) ($p < 0,067$).

Выводы

Таким образом, КТ факторами, позволяющими прогнозировать более высокую эффективность метастазэктомии в сочетании с ИХПЛ в лечении пациентов с изолированным метастатическим поражением легких являются: менее пяти метастатических очагов в легких, а также их интралобулярное расположение в паренхиме легких.

ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВОДИМОЙ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Седаков И.Е., Башеев В.Х., Золотухин С.Э., Бондаренко Н.В., Кияшко А.Ю., Совпель И.В., Гуляр А.Н., Чистякова Е.А.

Донецкий областной противоопухолевый центр. г. Донецк

Актуальность

Оценить возможности магнитно-резонансной томографии для оценки распространенности процесса и эффективности проведенного неоадьювантного химиолучевого лечения у больных раком прямой кишки.

Материалы и методы

В Донецком противоопухолевом центре с конца 2014 года пролечено 68 больных раком прямой кишки, которым на догоспитальном этапе с целью определения распространенности процесса выполнено МРТ малого таза. (исследование проводилось на аппарате MAGNETOM Concerto, Siemens 0,2T). Для визуализации структур малого таза предпочтительнее использовать режим Т2-ВИ. Все пациенты с установленным критерием Т3 и Т4, был проведен неоадьювантный курс лечения, который заключался в проведении курса лучевой терапии РОД 5 Гр, СОД 25 Гр на фоне внутривенной либо эндолимфатической химиотерапии 5-фторурацилом. Пациентам, прошедшим курс химиолучевой терапии, для оценки эффективности проведенного лечения МРТ выполнялось повторно через 3–4 недели перед планируемым хирургическим вмешательством.

Результаты

При первичном исследовании пациентов по местному распространению процесса критерий Т2 имели 11 (16,2%), критерий Т3–35 (51,5%) и критерий – Т4 22 (32,3%) пациента. При первичном исследовании поражение лимфатических узлов было заподозрено у 35 (51,5%) пациентов. После проведенного химиолучевого лечения, при контрольной магнитно-резонансной томографии, было отмечено, что из 22 пациентов, имевших критерий Т4, перевести в Т3 удалось 10 пациентов (45,5%). При морфологическом изучении лимфатических узлов было отмечено, что метастатическое поражение имелось только у 23 (65,7%) из 35 пациентов, у которых при первичном исследовании заподозрено метастатическое поражение (размеры лимфатических узлов были более 5 мм).

Выводы

Магнитно-резонансная томография малого таза позволяет достоверно точно определить распространенность процесса и должна быть обязательным критерием для планирования неоадьювантного и хирургического лечения.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ АНГИОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОЙ ИНВАЗИИ РАКА ЖЕЛУДКА

Пулатова И.З.

Ташкентский институт усовершенствования врачей, Ташкент, Узбекистан.

Актуальность

Занимая лидирующее место в лучевой диагностике, динамическая объемная мультиспиральная компьютерная томография значительно повысила диагностические возможности метода в выявлении опухоли желудка, в установлении местной и регионарной распространенности опухолевого процесса на дооперационном этапе.

Материалы и методы

Исследование было проведено 32 больным раком желудка различной локализации. Средний возраст составил 60 лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц аналогичного возраста. Оперативное вмешательство в различном объеме было проведено 27 (84,4%) больным, из них 9 больным – эксплоративная лапаротомия. Метод мультиспиральной компьютерной ангиографии проводился на мультидетекторном компьютерном томографе «Brilliance-64» фирмы PHILLIPS (Голландия). Всем пациентам исследование проводилось натощак, лежа на спине с использованием трех плоскостей сканирования: коронарная, сагиттальная и аксилярная с помощью программ на задержке дыхания. Желудок предварительно перорально контрастировали

контрастным водорастворимым веществом «Тразограф» до тугого наполнения. Всем больным вводили в локтевую вену 50 мл контрастного вещества «Омнипак 350» со скоростью 3,5–4,0 мл/сек. при помощи автоматического инжектора. Данное исследование включает изучение органов и сосудов брюшной полости в различные фазы сканирования: нативная, артериальная и венозная.

Результаты

При мультиспиральной компьютерной ангиографии у лиц контрольной группы было выявлено, что исследуемые сосуды проходимы, без признаков окклюзии, стенозирования и аневризматических расширений. В основной группе при мультиспиральной компьютерной томографии нативная фаза позволила выявить циркулярное неравномерное утолщение стенок желудка, в различных отделах местами до 18–27 мм, что отмечалось у всех больных, а также наличие множественных увеличенных лимфатических узлов брюшной полости (парагастрально, парааортально, паракавально, в брыжейке) наблюдалось у 30 (93,8%) больных. Метастатическое поражение печени выявлено у 13 (40,6%) больных, тел позвонков у 3 (9,4%) больных, наличие асцита у 8 (25,0%) больных. В артериальную фазу было выявлено наличие объемного образования, граничащее с чревным стволом у 28 (87,5%) больных, с верхней брыжеечной артерией – у 18 (56,3%), с левой желудочной артерией – 30 (93,8%), с селезеночной веной – у 2 (6,3%) больных. Нечеткость контуров стенок чревного ствола наблюдалось у 2 (6,3%) больных, левой желудочной артерии – у 3 (9,4%), остальные сосуды визуализировались с четкими контурами на всем протяжении. Однако, отчетливо отмечалось сужение и стенозирование просвета чревного ствола у 7 (21,9%) больных, верхней брыжеечной артерии – у 5 (15,6%), левой желудочной артерии – у 8 (25,0%), селезеночной вены – у 1 (3,1%) больных. У 1 (3,1%) больного было выявлено аневризматическое расширение просвета верхней брыжеечной артерии. В портальную фазу демаркационная линия между мышечным и слизистым слоями четко дифференцировалась у 18 (56,3%) больных. В остальных случаях, выявить четкую границу между мышечным и слизистым слоями, представляло значительные трудности. Чувствительность метода МСКТА при раке желудка составила 95%.

Выводы

Применение метода мультиспиральной компьютерной ангиографии позволяет повысить диагностическую эффективность методов исследования, оценить операбельность рака желудка и планировать лечебную тактику.

ОСОБЕННОСТИ МРТ-СТАДИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕЙ ПРЯМОЙ КИШКИ

1, 2 Ростовцева Т.М., 1, 2 Ананьева Н.И., 3 Васильев С.В., 3 Смирнова Е.В., 1, 2 Ежова Р.В.

1.Медицинский центр «Рэмси диагностика»
2. ФГБУ СПб Научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева Минздравсоцразвития РФ
3. Городская больница № 9, Санкт-Петербургский научно-практический центр колопроктологии.
Россия, Санкт-Петербург.

Актуальность

В настоящее время нет единой точки зрения в отношении лучевого метода, отимального для стадирования рака прямой кишки. По мнению многих авторов, метод МРТ является наиболее точным в оценке степени и распространенности рака прямой кишки стадий Т3 и Т4, однако уступает ЭУЗИ на ранних стадиях опухоли.

Материалы и методы

Обследован 31 пациент (18 женщин и 13 мужчин в возрасте от 36 до 81 года (средний возраст 64 года) с опухолью прямой кишки. Гистологически опухоль была представлена в 28 случаях аденокарциномой, у 2 пациентов диагностирован плоскоклеточный рак, у 1 пациента-слизистый рак. Предоперационная химиолучевая терапия не проводилась. Подготовка кишки перед исследованием, внутривенное контрастирование не использовались. Обследование выполнялось на магнитно-резонансном томографе GE Optima с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. с использованием поверхностной катушки. Протокол обследования включал Т2 ВИ в сагиттальный и аксиальной плоскостях, Т2 cube 3D, Т2 ВИ высокого разрешения (толщина среза 3 мм, FOV 16–18 мм), ориентированные перпендикулярно длинной оси кишки на уровне и до 5 см выше опухоли, Т2 ВИ высокого разрешения ориентированные параллельно анальному каналу для низко расположенных опухолей, диффузионное-взвешенные изображения. Для предоперационного стадирования мы использовали 7-е издание классификации TNM.

Результаты

Стадия Т3 встречалась наиболее часто-выявлена у 19 пациентов (61%), стадия Т2- у 7

пациентов (23%), стадия T4 выявлена у 3 пациентов (10%), у 1 пациента выявлена стадия T1 и у 1 – Tis (3%). Точность T-стадирования по сравнению с результатами патоморфологического исследования составила 80%. Наиболее частые ошибки встречались при диагностике опухолей на ранних стадиях (Tis, T1 и T2), ошибки также были связаны с гипердиагностикой стадии T3 на фоне десмопластической реакции и гипердиагностикой стадии T4 на фоне окружающей воспалительной реакции и плохо выраженной мезоректальной клетчатки. Стадия N0 была выявлена у 14 пациентов (45%), стадия N1 – у 9 пациентов (29%), стадия N2 – у 8 пациентов (26%). По результатам МРТ «подозрительными» были отмечены лимфатические узлы округлой формы, неоднородной структуры, узлы с неровными контурами а также с низкой интенсивностью МР-сигнала на карте ADC. По результатам патоморфологического исследования точность МРТ стадирования составила 58% в связи с гипердиагностикой: почти в половине случаев «подозрительные» лимфатические узлы были представлены доброкачественной гиперплазией.

Выводы

МРТ позволяет с высокой точностью оценить морфологические особенности опухолей прямой кишки, установить T-стадию. N-стадирование остается диагностической трудностью в связи с возможными малыми размерами метастазов, сложностью дифференциальной диагностики метастазов и доброкачественной гиперплазии лимфоузлов.

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ МЕТАСТАЗОВ В ПЕЧЕНИ НА СОСУДЫ

Синюкова Г.Т., Данзанова Т.Ю., Гудилина Е.А., Лепедату П.И., Костякова Л.А., Аллахвердиева Г.Ф.

ФГБНУ «Российский научный онкологический центр имени Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Актуальность

Метастазы в печени являются распространенной клинической ситуацией в онкологии. Исследования показали, что до 70% больных раком толстой кишки имеют метастазы в печени при вскрытии. Раннее выявление метастазов в печени и оценка их распространенности на сосуды имеет первостепенное значение в выборе тактики лечения у онкологических больных.

Материалы и методы

В исследование включены 518 больных, получивших оперативное лечение в ФГБНУ «РОНЦ имени Н.Н.Блохина» за период 1999–2013 годы. Возраст пациентов от 18 до 78 лет, средний возраст 55 лет, женщин – 265 (51,1%), мужчин – 253 (48,9%). Были проанализированы результаты обследования больных, которым во время поступления, либо по результатам хирургического и гистологического исследования был поставлен диагноз метастазы в печени.

Результаты

Изменение сосудов, которое подразумевало инвазию сосудов, а также любые тромбы в просвете сосудов (как опухолевые, так и обычные), были выявлены на операции и при морфологическом исследовании в 22 (4,2%) случаях. Из них инвазия обнаруживалась в 17 случаях: по 7 случаев инвазии нижней полой вены и печеночных вен, а также 3 случая вовлечения воротной вены и её ветвей. Тромбоз наблюдался у 5 больных: в 4 случаях тромбоз воротной вены и один случай тромбоза нижней полой вены. Чувствительность, специфичность и точность диагностических методов и хирургической оценки в определении распространения опухолевого процесса на сосуды и тромбоза сосудов составили: УЗИ – 18,2%, 99,7%, 96,3% соответственно; РКТ – 26,3%, 99,5%, 96,3% соответственно; МРТ – 42,9%, 100%, 98,1% соответственно; АГ – 50,0%, 94,8%, 97,4% соответственно; ИОУЗИ – 72,7%, 100%, 98,8% соответственно; хирургическая оценка во время операции – 54,5%, 100%, 98,1% соответственно.

Выводы

Низкая информативность УЗИ не позволяет рекомендовать его для решения вопроса о сосудистой заинтересованности. ИОУЗИ имеет высокие позиции диагностической эффективности, помогает определить расположение сосудов и отношение опухоли к ним, поэтому его обязательно следует использовать для решения данной проблемы у всех пациентов.

РЕАГЕНТ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ МЕЧЕННОЙ ТЕХНЕЦИЕМ-99М 5-ТИО-D-ГЛЮКОЗЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ В ОНКОЛОГИИ

Скуридин В.С., Стасюк Е.С., Ильина Е.А.

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск, Россия

Актуальность

Для диагностики в онкологии и оценки эффективности противоопухолевой терапии чаще всего применяется метод позитрон-эмиссионной томографии с 2-фтор-2-дезокси-D-глюкозой, меченной фтор-18. Метод достаточно дорогой. В работе предлагается препарат для гамма-сцинтиграфических исследований на основе производной глюкозы, меченной 99mTc.

Материалы и методы

В качестве основной субстанции для получения меченной технецием-99м производной глюкозы использовали 5-тио–D-глюкозу. Для получения устойчивого комплекса технеция-99м с глюкозой проводили его восстановление в солянокислой среде с помощью хлорида олова (II) дигидрата в присутствии стабилизирующей добавки аскорбиновой кислоты. Для стерилизующей фильтрации смеси применяли шприцевые фильтры Minisart с диаметром пор 0,2 мкм. Приготовление реагента в виде лиофилизата проводили в лиофильной сушилке LABCONCO Free Zone 2,5 Liter (США).

Радиохимическую чистоту (РХЧ) полученных продуктов синтеза оценивали путем снятия хроматограмм в двух подвижных фазах: в ацетоне с использованием пластин силикагеля ПТСХ-АФ-А-УФ (Sorbfil) и в смеси C2H5OH: 25% NH4OH : H2O ÷ 2 : 5 : 5 на полосках ватмана Filtrak-17 (Германия) с последующим изучением распределения активности 99mTc по длине радиохроматограмм.

Результаты

К числу факторов, осложняющих получение меченного 99mTc целевого продукта, относится то, что при взаимодействии элюата 99mTc(VII) с Sn (II) возможно образование коллоида типа (-O-TcO-O-SnCl2-O-TcO-)n, где n – число, зависящее от pH раствора. Образование коллоида олова возможно также вследствие гидролиза избытка SnCl2. В этой связи были проведены предварительные исследования для установления оптимального количества Sn (II) в составе лиофилизата, которое бы обеспечивало практически полное восстановление 99mTc (VII) при минимальном образовании коллоида. Активность 99mTc, связанного на коллоиде, определяли путем фильтрации препарата через фильтрующие насадки с диаметром пор 50 нм с последующим измерением активности фильтрата и проведением расчета вклада активности коллоидной формы в общую величину активности препарата.

В результате проведенных исследований было установлено, что минимальное содержание коллоида в готовом препарате около 5% при величине РХЧ более 96% достигается при содержании Sn(II) в составе лиофилизата в пределах 0,150–0,175 мг.

Для приготовления лиофилизированного реагента навеску 5-тио-D-глюкозы массой 15 мг разводят в 1 мл воды для инъекций. Затем последовательно добавляют 25 мкл свежеприготовленного раствора Sn (II) (концентрация 7 мг/мл по SnCl2·2H2O), 50 мкл водного раствора аскорбиновой кислоты с концентрацией 10 мг/мл и 200 мкл 0,05М HCl. Полученный раствор пропускают через стерилизующий фильтр во флакон вместимостью 10 мл. После флакон помещают в холодильную камеру лиофилизатора и проводят процесс в автоматическом режиме при заданных параметрах: P = 0,2 Па, t = –50°C в течение 24 часов.

Для последующего приготовления препарата во флакон с реагентом вводят 4 мл элюата 99mTc с активностью 1,5–2,0 ГБк и инкубируют в ультразвуковой ванне в течение 30 мин.

Оценку функциональной пригодности препарата проводили на мышах линии C57BL/6 с привитой им в область бедра карциномой Льюиса(LLC). По результатам гамма-сцинтиграфии накопление препарата 99mTc-5-тио-D-глюкоза в опухоли наблюдалось через 30 мин после инъекции.

Выводы

В результате проведенных исследований разработан состав реагента (лиофилизата) и методика приготовления меченного технецием-99м препарата на основе 5-тио-D-глюкозы для проведения гамма-сцинтиграфических исследований в онкологии.

ПРИЖИЗНЕННАЯ МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА ПО ДАННЫМ МРТ

Шехтман А.Г., Климушкин А.В., Малыгина О.Я.

ГБОУ ВПО Оренбургский государственный медицинский университет. г. Оренбург, РФ.

Актуальность

Актуальность проблемы объясняется необходимостью знаний индивидуальной анатомической изменчивости головного мозга человека для разработки оперативных доступов и приёмов, т.к. развитие стереотаксической нейрохирургии требует детального знания размеров глубоких структур мозга, а также их пространственного взаимоположения.

Материал и методы. Объектами исследования являлись 184 пациента зрелого возраста, направленных в ООКОД (главный врач – кандидат медицинских наук А.В. Климушкин) для исключения или установления объемного поражения головного мозга.

Из всех пациентов у 110 лиц было исключено объемное поражение головного мозга. У остальных 74 пациентов диагностированы опухоли или кисты головного мозга.

Во всех случаях диагноз был подтвержден при оперативном вмешательстве, гистологическом исследовании или в процессе динамического наблюдения.

На полученных изображениях были выбраны пять МР-томограмм, обеспечивающих возможность сопоставительного анализа: срединная сагиттальная, горизонтальная на уровне межжелудочковых отверстий и три фронтальных: на уровне ножки гипофиза, на уровне шишковидной железы и на середине расстояния между ними.

Проводилась морфометрия мозгового отдела головы, головного мозга в целом и его отделов: мозолистого тела, хвостатого ядра, внутренней капсулы, желудочков мозга, гипофиза, шишковидной железы, четверохолмия, ножек мозга, таламуса, водопровода мозга, моста, мозжечка и продолговатого мозга.

Результаты исследования.

Достоверные половые различия в морфометрических показателях глубоких структур мозга определяются лишь в сагиттальном размере мозолистого тела и длины заднего бедра внутренней капсулы, а также во фронтальном размере центральной части боковых желудочков (у мужчин шире в сравнении с женщинами). Выраженных гендерных различий в других глубоких структурах большого мозга не выявлено.

Прослеживается четкая зависимость размеров таламуса, ножек мозга, III и IV желудочков от формы головы: для долихоцефалов характерны наибольшие сагиттальные и наименьшие фронтальные размеры, для брахицефалов – наименьшие сагиттальные и наибольшие фронтальные размеры.

Ряд структур (гипофиз, шишковидная железа, мост, мозжечок, четверохол-мие, водопровод мозга) имеют стабильные размеры и не зависят от формы черепа.

Большинство отделов промежуточного мозга и ствола не имеют гендерных различий. При передней локализации опухоли происходят изменения в мозолистом теле (как правило, деформация колена или прорастание его злокачественной опухолью), боковых желудочках (компрессия переднего рога на стороне поражения и компенсаторное расширение задних рогов), срединных структурах (смещение в противоположную сторону).

При злокачественном поражении головного мозга, опухоль верхнебоковой локализации, как правило, прорастает мозолистое тело. В большей степени выражены изменения со стороны желудочковой системы: происходит деформация переднего рога бокового желудочка и расширение его на уровне тела на стороне поражения; срединных структур: смещение в противоположную от опухоли сторону.

При доброкачественных образованиях верхнебоковой локализации, расположенных в поверхностных отделах полушарий большого мозга изменения со стороны боковых желудочков выражены в меньшей степени (при одинаковых размерах патологического образования), чем при глубоком расположении объемного процесса. При доброкачественных объемных образованиях (больше 30,0 мм) чаще имело место изменение формы мозолистого тела и толщины ствола, происходит смещение срединных структур. При доброкачественных образованиях верхнебоковой локализации меньших размеров (до 30,0 мм) значимых изменений в структурах головного мозга не было выявлено.

Выводы

Гендерные различия морфометрических параметров, выраженные в разной степени, имеют: мозолистое тело, боковые и четвертый желудочки, таламус, мост, мозжечок. Подобные изменения у гипофиза, шишковидной железы,

ножек и водопровода мозга, продолговатого мозга статистически не достоверны.

РОЛЬ МРТ В КОМПЛЕКСНОЙ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ И ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ СИЛИКОНОВЫМИ ГЕЛЕВЫМИ ИМПЛАНТАТАМИ

Шумакова Т.А., Савелло В.Е.

ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова» МСЗР РФ, ФГБУ «ФМИЦ имени В.А. Алмазова» Министерства России, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Актуальность определяется возрастающим количеством женщин, которые выполняют операции по эндопротезированию молочных желез силиконовыми имплантатами. А также ограниченностью рутинных методов лучевой диагностики (РМГ и УЗИ) в диагностике заболеваний молочных желез, а также осложнений, развившихся после увеличивающей маммопластики.

Материалы и методы

Проведено комплексное клинико-лучевое обследование 452 женщин в возрасте от 20 до 56 лет (средний возраст составил 33 ± 0,43 лет) после аугментационной маммопластики силиконовыми гелевыми имплантатами. Комплексное лучевое обследование включало РМГ, УЗИ и МРТ. РМГ выполняли с помощью маммографов «ALFA-RT» «LORAD-M», УЗИ выполняли на аппаратах «ALOKA-500», «LOGIQ-500». МРТ проводили на аппаратах «MAGNETOM VISION», «INTERA», «SIGNA HDi» 1,5 Тл с использованием поверхностной катушки «breast-coil». При подозрении на наличие образования в молочных железах с целью дифференциальной диагностики рутинное МР-исследование молочных желез дополняли динамическим контрастным усилением по унифицированной оригинальной методике. При этом в кубитальную вену вводили гадолиний-содержащее контрастное вещество (КВ) в объеме 1–2 ммоль/кг. В последствии осуществляли постобработку полученных изображений с использованием методик субтракции, MIP и построением графиков накопления КВ.

Результаты

Все осложнения, развившиеся после эндопротезирования, в зависимости от сроков возникновения были разделены на две группы: ранние послеоперационные осложнения (6,9%) и поздние осложнения (65,3%). Ранние осложнения развивались в течение одного месяца после эндопротезирования молочных желез и включали: гематому (5,6%), серому (11,1%), нагноение ложа протеза (1,4%). Поздние осложнения развивались в отдаленные сроки после операции, спустя 6 месяцев и позже. Были выявлены следующие поздние осложнения эндопротезирования молочных желез: глубокие, фиксированные складки, серомы и дислокации (26,4%), грыжи протеза (4,2%), фиброзно-капсулярная контрактура (35,8%) и разрывы (внутри и внекапсульные) эндопротезов (31,9%). Наиболее часто встречающимся поздним осложнением эндопротезирования молочных желез было развитие фиброзно-капсулярной контрактуры и констриктивного фиброза. В 56,6% была выявлена фиброзно-капсулярная контрактура III–IV степени, требующая срочного оперативного лечения, из-за опасности разрыва имплантата. Во всех случаях III–IV степень развития фиброзно-капсулярной контрактуры диагностирована в случаях применения гладкостенных эндопротезов. В процессе исследования были диагностированы следующие заболевания молочных желез после увеличивающей маммопластики: диффузная дисгормональная мастопатия (88,9%), фиброаденома (3,5%), диффузный мастит (5,6%) и рак молочной железы в 1,3% случаев. При РМГ РМЖ был заподозрен у 2 (0,4%) пациенток. При УЗИ в 5 (1,1%) наблюдениях визуализировались гипоэхогенные солидные образования с нечеткими контурами и усиленным кровотоком при цветовом допплеровском картировании (ЦДК). У одной пациентки (0,2%) изменения молочной железы носили диффузный характер и не были расценены как РМЖ. Еще у одной пациентки были выявлены увеличенные аксилярные лимфатические узлы с УЗ-признаками метастатического поражения. На основании этого был заподозрен оккультный рак. После открытой хирургической биопсии пораженного лимфоузла была диагностирована силиконовая лимфоаденопатия. МРТ с применением динамического контрастного усиления и построением графиков накопления КВ позволило во всех случаях выявить РМЖ, оценить степень его распространения в ткани железы и выявить регионарные метастазы в лимфатические узлы.

Выводы

МРТ является наиболее информативным в комплексе лучевых методов исследования в диагностике заболеваний молочных желез и развивающихся осложнений после аугментационной маммопластики, что позволяет своевременно выбрать и провести специфическое лечение.

РАЗДЕЛ 6. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ НЕЙТРОННАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ T2-4N0-3M0-1

1, 2 Великая В.В., 1, 2 Мусабаева Л.И., 1, 2 Лисин В.А., 1, 2 Старцева Ж.А., 1 Добнер С.Ю.

1 Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский НИИ онкологии», г. Томск, Россия
2 Национальный исследовательский томский политехнический университет

Актуальность

Повышение эффективности комплексного лечения больных местно-распространенным раком молочной железы с наличием неблагоприятных факторов прогноза, за счет снижения числа местных рецидивов в условиях применения нейтронной терапии на область передней грудной стенки.

Материалы и методы

В исследование включено 39 пациенток РМЖ T2-4N0-3M0-1. Комплексное лечение: 6–8 курсов HXT/AXT по схеме CAF, РМЭ, нейтронная терапия на область передней грудной стенки, ДЛТ на зоны регионарного лимфоттока. Предлучевая подготовка: КТ – разметка области передней грудной стенки и дозиметрическое планирование облучения с учетом дозы быстрых нейтронов на очаг и критические органы. У 34 (87 %) из 39 больных РМЖ до нейтронной терапии спирографические показатели были в норме, у 5 (13 %) имелась сопутствующая легочная патология.

Нейтронная терапия проводилась на циклотроне У-120: 2 раза в неделю, 3–4 сеанса, 2 поля облучения размерами 8х6 см^{2}и 10х10 см^2, РИП – 110 см. Разовая очаговая доза (РОД) на глубине 2,0–2,5 см = 1,4–1,76 Гр, на кожу = 1,75–2,2 Гр. При РОД – 1,6-1,76 Гр, входная разовая доза быстрых нейтронов в легком на глубине 4 см от поверхности передней грудной стенки = 1,4–1,54 Гр. Суммарная очаговая доза (СОД) = 16,7–29,9 изоГр, на кожу= 25,6–41 изоГр. Показатели фотонэквивалентной дозы в легком (с учетом его гетерогенности) на заданной глубине = 16,5 – 27 Гр.

Результаты

Общая переносимость послеоперационной нейтронной терапии у больных РМЖ была вполне удовлетворительной, лучевые реакции кожи – умеренными. После проведения 3–4 х сеансов нейтронной терапии у больных РМЖ отмечались легкие нарушения вентиляции по обструктивному типу (I ст.). Локальные лучевые пневмофиброзы I–II степени диагностированы рентгенологически спустя 4–6 мес. после нейтронной терапии только у двух из 5 больных РМЖ с наличием сопутствующейлегочной патологии. У других трех пациенток после нейтронной терапии лучевых повреждений легких не отмечалось. Выживаемость без признаков местного рецидива больных МР РМЖ за четырехлетний период наблюдения составила 92,7 ± 4,9%. Отдаленные метастазы РМЖ имелись у 6 (15%) из 39 пациенток перед началом нейтронной терапии и у 8 (20,5%) больных

были диагностированы спустя два года после комплексного лечения. Безметастатическая выживаемость пациенток РМЖ за четыре года наблюдения составила 54,0 ± 9,5%, что связано с изначально местно-распространенными и диссеминированными формами заболевания у данных больных. Показатель общей выживаемости за четырехлетний период наблюдения составил – 86,2 ± 6,8 %.

Выводы

Таким образом, применение нейтронной терапии на область передней грудной стенки в комплексном лечении больных РМЖ T2-4N0-3M0-1 показало вполне удовлетворительные результаты. Четырехлетняя выживаемость без признаков местного рецидива у данных больных составила 92,7 ± 4,9%, а лучевые реакции нормальных тканей были минимальны.

РЕЗУЛЬТАТЫ СЕГМЕНТАРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ТАЗА С ЛОКАЛЬНЫМ ОБЛУЧЕНИЕМ ПРОСТАТЫ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ

Метелев В.В., Вершинский Д.В

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

До сих пор в России более 50% больных раком предстательной железы (РПЖ) обращаются за медицинской помощью уже в 3–4 стадии заболевания. Учитывая «остеофильность» РПЖ, даже после проведенного лечения, у части больных в дальнейшем наблюдается прогрессирование заболевания с диссеминацией в кости.

Материалы и методы

В комбинации с гормонотерапией проведена ДЛТ 205 больным морфологически верифицированным РПЖ с множественными метастазами в кости (T1-4N0-1M1в). На первом этапе обычным фракционированием проводилось предложенное нами сегментарное облучение таза (СОТ) до 20 Гр. Вторым этапом объем облучения сокращался до локорегионарного, с доведением суммарной очаговой дозы (СОД) на простату и регионарные лимфоузлы до 44–46 Гр. Третьим этапом осуществлялось локальное облучение простаты по 3 Гр ежедневно до терапевтической СОД, изоэффективной 66–72 Гр обычного фракционирования. 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 разовой очаговой дозе 3–6 Гр ежедневно до СОД изоэффективной 30–60 Гр.

Результаты

Непосредственный положительный эффект был достигнут у большинства (93,2%) больных, подвергавшихся ДЛТ. Он проявлялся выраженным уменьшением или исчезновением болей в костях, что привело к значительному снижению потребности у подавляющего большинства больных, в том числе к полной отмене анальгетических препаратов у 73,2% больных. Показатель ответа (биохимическая ремиссия) составил 95,2%. При этом полная ремиссия наблюдалась в 52,2% случаев. Отдаленные показатели 3-х и 5-летней выживаемости составили, соответственно, 61,5% и 31,7%. При этом 8-летняя выживаемость – 10,2%, а 10-летняя – 3,9%.

Выводы

Наиболее рациональным у больных РПЖ с множественными метастазами в кости является использование комбинации ГТ и СОТ с последующим локорегионарным облучением и доведением изоэффективной дозы на простату до терапевтического уровня. Эта тактика существенно увеличивает продолжительность жизни больных и улучшает ее качество.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНАЦИИ АНДРОГЕННОЙ СУПРЕССИИ И ПАЛЛИАТИВНОЙ РАДИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРОСТАТЫ С ДИССЕМИНАЦИЕЙ В ПЕРИАОРТАЛЬНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ

Метелев В.В., Вершинский Д.В.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России

Актуальность

Гормонотерапия (ГТ) является стандартным методом лечения больных с диссеминированным раком предстательной железы (РПЖ). Однако со временем опухоль теряет гормональную зависимость. Особенностью дистанцион-

ной лучевой терапии (ДЛТ), является воздействие на все клоны опухолевых клеток, в том числе и на андрогено-резистентные.

Материалы и методы

На фоне ГТ проведена паллиативная лучевая терапия 29 больным морфологически верифицированным РПЖ с множественными метастазами в регионарные и отдаленные периаортальные лимфатические узлы (T2-4N1M1).

ДЛТ проводилась в режиме динамического фракционирования. На первом этапе осуществлялось облучение пораженных периаортальных и регионарных лимфатических узлов вместе с простатой через крупные нижние фигурные поля (НФП) до суммарной очаговой дозы (СОД) 46–50 Гр в режиме обычного фракционирования. На втором этапе в разовой очаговой дозе 3 Гр ежедневно локально на предстательную железу изоэффективная СОД доводилась до терапевтической (66–72 Гр).

Результаты

Оценка непосредственных результатов показала, что у пациентов с облучением через крупные НФП уменьшились или исчезли проявления лимфостаза в области наружных половых органов, низа живота и нижних конечностей. Прогрессирование метастазов в лимфатических узлах было зафиксировано лишь у 1 (3,4%) больного.

Оценка отдаленных результатов показала, что при использовании комбинации паллиативной ДЛТ через НФП с ГТ, показатели 3-х и 5-летней выживаемости составили, соответственно, 65,5% и 44,8%. При этом показатель 8-летней выживаемости оказался равным 31%, а 10 лет пережили 13,8% пациентов.

Средняя продолжительность жизни умерших больных составила 58,7 ± 6,02 месяца.

Выводы

Паллиативная ДЛТ в комбинации с ГТ может эффективно использоваться при генерализованном в отдаленные лимфатические узлы РПЖ. При этом она не только улучшает качество жизни больных, но и увеличивает ее продолжительность.

СИНХРОННАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ВЕРТЕБРАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ИМЕТАСТАЗОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Бланк О.А., Бланк М.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения Российской федерации, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Одним из лимитирующих факторов, усложняющих лучевую терапию опухолевого поражения позвоночника, является радиочувствительность спинного мозга. Расположение органа «внутри» поражённой опухолью компактной костной структуры ограничивает возможности подведения радикальной дозы ионизирующего излучения.

Материалы и методы

Целью работы явилось создание методов синхронной комбинированной химиолучевой терапии (СКТ), не имеющих высокого риска ятрогенных осложнений. Синхронная комбинированная терапия заключалась в облучении поражённого позвонка непосредственно после введения в мягкотканый компонент опухоли цитотоксического препарата, растворённого в масляном рентгеноконтрастном веществе. Введение производили под контролем рентгеновской компьютерной томографии. Для введения выбирали противоопухолевые средства, цитотоксичность которых значительно возрастает в среде, богатой свободнорадикальными соединениями (флеомицины, митомицины и антрациклиновые антибиотики). Локальное увеличение концентрации свободных радикалов достигалось посредством воздействия ионизирующего излучения.

Курс СКТ получили 8 больных, глубоко инвалидизированных за счёт двигательных нарушений, нарушения функции тазовых органов и болевого синдрома. Первичное поражение позвоночника саркомами мягких тканей или злокачественной лимфомой было у 5 пациентов, метастатическое – у 3.

Результаты

Непосредственным результатом СКТ явилось купирование болевого синдрома у всех пациентов. В 7 случаях из 8 отмечено восстановление двигательных функций нижних конечностей

и функций тазовых органов. Полный и частичный регресс опухолевого очага был зарегистрирован у 7 больных, у 1 – стабилизация, продолжавшаяся в течение 3 месяцев, до гибели больного от генерализации опухолевого процесса. Двое пациентов вернулись к труду, у остальных была восстановлена способность к самообслуживанию и ведению домашнего хозяйства.

Проведение СКТ сопровождалось следующими побочными эффектами: умеренная локальная болезненность во время интратуморального введения препаратов («чувство распирания, давления») – у всех пациентов, умеренное нарастание интенсивности боли в течение 1–3 суток, купирующееся без применения наркотических анальгетиков – у 4 больных, отсроченная гипертермия – в случаях использования флеомицинов.

Выводы

Синхронная комбинированная терапия в лечении опухолевого поражения позвонков позволяет добиться регресса опухолевого очага и редукции неврологической симптоматики без превышения предельно толерантной дозы ионизирующего излучения на спинной мозг.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АППЛИКАЦИОННОГО И ВНУТРИВЕННОГО ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ВВЕДЕНИЯ 5ФУ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Бойко А.В., Шелыгин Ю.А., Сидоров Д.В., Дрошнева И.В., Федоренко Н.А., Болдырева В.В.

МНИОИ им. П.А. Герцена – Филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, г. Москва, Россия
ФГБУ «ГНЦК» Министерства здравоохранения России, г. Москва, Россия

Актуальность

По данным ВОЗ в мире ежегодно диагностируется около 1 миллиона новых случаев колоректального рака. Целью настоящего исследования является повышение эффективности лечения больных раком прямой кишки, за счет неоадъювантной химиолучевой терапии.

Материалы и методы

Мы применяли местно 5ФУ 100 мг, в виде геля, в дни проведения лучевой терапии и внутривенно 5ФУ, из расчета 350 мг/м^2, в течение 5 дней, до начала лучевой терапии. В исследование включены пациенты с аденогенным раком прямой кишки: нижне- среднеампулярного отделов T2-4N0-2M0. 5ФУ применялся местно, в виде аппликации и внутривенно. Облучение 5 дней в неделю по СДФ до СОД-48 Гр. Хирургическое вмешательство (TME) выполнялось через 6–8 недель после завершения курса химиолучевой терапии.

Результаты

Регрессия опухоли достигнута у 96% пациентов (по данным МРТ), оперативное вмешательство выполнено в 100% случаев, в том числе в объеме R0 – в 91,3%, сфинктерсохраняющие операции выполнены у 74% (планировалось у 26,3%). Лечебный патоморфоз (по Mandard) I–III степени диагностирован у 70,6% больных, IVстепени – у 9,7%. Применение пролонгированной химиолучевой терапии привело к достоверному увеличению полных и близких к полной регрессий опухоли (21,8% против 2,7%, p = 0,03), достоверно не увеличивая частоту сфинктерсохраняющих операций (69,6% против 70,3%, p = 0,34).

Выводы

Использование предоперационной химиолучевой терапии в СОД 48 Гр, с применением аппликационного и внутривенного введения химиопрепарата 5-фторурацил, как радиомодификатора лучевой терапии может использоваться с последующей отсроченной операцией через 6–8 недель, что позволяет повысить количество оперативных вмешательств в объеме R0.

О ПОДГОТОВКЕ МЕДИЦИНСКИХ ФИЗИКОВ ДЛЯ РАДИАЦИОННОЙ ОНКОЛОГИИ

Костылев В.А.

Ассоциация медицинских физиков России, Москва

Актуальность

Эффективность лучевого лечения онкологических больных и использования современного ускорительного комплекса зависит, в первую очередь, от квалификации и количества медицинских физиков.

Материалы и методы

В США и Европе их последипломную подготовку и повышение квалификации организуют профессиональные общественные организации при значительной финансовой поддержке правительств. Россия и страны бывшего СССР испытывают большой дефицит высококвалифицированных медицинских физиков. Потребность в подготовке и повышении квалификации таких специалистов особенно возросла в связи с активизацией в последние годы закупок высокотехнологичного оборудования для модернизации и развития лучевой терапии и ядерной медицины. Их надо готовить очень долго и в условиях специальной образовательной системы. Образование радиационного медицинского физика должно состоять из следующих разделов:

Результаты

1. Начальное или базовое образование – университетское физико-математическое и инженерно-физическое. Это образование, конечно, должно осуществляться на базе физико-технического, инженерно-физического ВУЗа, или физического факультета классического университета. 2. Углубленная подготовка по радиационной физике должна дополнительно включать в себя такие предметы, как взаимодействие ионизирующих излучений с веществом, защита от ионизирующих излучений, дозиметрия, ядерная спектрометрия, радиационная безопасность и т.п. 3. Введение в медицину должно включать в себя основы медицинских знаний, необходимых медицинскому физику не для самостоятельной лечебной работы, а для того, чтобы общаться с врачом на одном языке и понимать задачи медицины. 4. Углубленная подготовка по медицинской радиационной физике и инженерии фактически является специализацией радиационного физика в области атомной медицины (лучевая терапия, ядерная медицина, диагностическая радиология). Такая подготовка может осуществляться только в специальном учебном центре на базе крупной специализированной клиники. 5. Продолженное непрерывное постдипломное образование осуществляется в различных формах: курсы повышения квалификации, стажировка, аспирантура и докторантура, участие в конгрессах, конференциях, выполнение диссертационных работ и т.д.Стремительно нарастающая сложность оборудования и технологий атомной медицины влечет за собой повышение требований к росту квалификации специалистов. В связи с этим сегодня необходимо проходить курсы повышения квалификации не реже 1 раза в 3 года, а не 5 лет, как это требует Минздрав. Если раньше в онкологических учреждениях вполне хватало 1–2 медицинских физика, то сегодня уже требуются (с учетом учебных и научных функций) 10–20 и более таких специалистов. В рамках участия России в Программе технического сотрудничества МАГАТЭ реализуется проект по повышению квалификации медицинских физиков из стран СНГ. Этот проект осуществляется при поддержке Госкорпорации «Росатом» в Международном Учебном Центре (МУЦ) Ассоциации медицинских физиков России на базе РОНЦ.

Выводы

МУЦ отвечает современным мировым критериям, имеет высококвалифицированный преподавательский корпус и хорошо оснащенную клиническую базу РОНЦ. Центр официально аттестован МАГАТЭ как профильное учреждение по подготовке медицинских физиков и ежегодно обучает не менее 120 курсантов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СРЕДНЕ-ФРАКЦИОНИРОВАННОЙ ЛОКАЛЬНОЙ КОНФОРМНОЙ РАДИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРОСТАТЫ

Метелев В.В., Вершинский Д.В.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий (РНЦРХТ)», Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Для поздно реагирующих опухолей биологический эффект на единицу дозы возрастает более резко, чем для быстро растущих новообразований и быстро обновляющихся нормальных тканей.

Материалы и методы

Повышение разовой очаговой дозы (РОД) более 2 Гр за фракцию при раке предстательной железы (РПЖ) может быть оправданным и должно увеличить частоту и выраженность опухолевой регрессии. В ФГБУ РНЦРХТ проведена дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) 116 больным морфологически верифицированным локализованным РПЖ (T1-2N0M0. Из них 34 пациента получили конформное среднефракционное облучение, а 82 – конвенциальное облучение. Конформная радиотерапия осуществлялась на линейном ускорителе электронов SL-20

«Precise» фирмы ELEKTA в режиме среднего фракционирования в РОД 3 Гр ежедневно. Использовалась четырехпольная, так называемая «Box» – методика: две пары противолежащих конформных полей (0° и 180°, 90° и 270°). Подводилась физическая суммарная очаговая доза 57–60 Гр (по переносимости), что изоэффективно 73–77 Гр традиционного фракционирования. С целью профилактики лучевых реакций и возможных постлучевых осложнений со стороны прямой кишки и мочевого пузыря, с первых дней начала ДЛТ использовалась разработанная нами схема медикаментозной поддержки, основой которой явилась местная профилактика в виде свечей и микроклизм.

Результаты

При применении режима среднего фракционирования дозы идентичные традиционному фракционированию результаты достигались более чем на три недели быстрее. Это несомненно имеет серьезные экономические преимущества. Ожидаемые побочные эффекты были не выраженными, относительно редкими и не потребовали перерыва в лечении ни у одного больного группы конформного облучения. Отдаленные результаты показали, что прямая 5-летняя общая выживаемость в обеих группах была сравнима: 85,3% в группе конформного облучения и 82,9% в группе конвенциальной радиотерапии. Однако биохимический рецидив в группе среднефракционного конформного облучения возник лишь у 5,9% больных, в то время как в группе конвенциальной ДЛТ – у 13,4% пациентов.

Выводы

Результаты использования среднего фракционирования при конформной радиотерапии РПЖ показывают идентичную эффективность лечения по сравнению с обычным фракционированием, при меньшей длительности курса ДЛТ. При этом эскалация дозы снижает вероятность биохимического рецидива при приемлемом профиле осложнений.

РАДИОТЕРАПИЯ СРЕДНИМИ ФРАКЦИЯМИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО. ЭФФЕКТ УВЕЛИЧЕНИЯ СУММАРНОЙ ОЧАГОВОЙ ДОЗЫ

Сотников В.М., Паньшин Г.А., Солодкий В.А., Моргунов А.А.

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства Здравоохранения России

Актуальность

В России по официальным данным только 25% пациентов раком легкого получают специальное лечение и при этом доля больных, получающих лучевое или химиолучевое лечение неуклонно сокращается (с 16,2% в 2002 г. до 7,7% в 2012 г.).

Материалы и методы

Пятилетняя выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого после лечения не превышает 10%, не отличаясь, при этом, достоверно от выживаемости нелеченных больных. При этом не увеличивает существенно эффективность радиотерапии и подведение суммарных доз свыше 60 Гр ежедневными фракциями по 2 Гр, а также химиотерапия, увеличивающая 5-летнюю выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого лишь на 4–5%. В свете этих данных понятен интерес к использованию гипофракционирования при радиотерапии рака легкого, как в прочем и при опухолях самых различных локализаций (молочная железа, опухоли мозга, простата).

Результаты

При этом очевидны и экономические стимулы к увеличению разовой очаговой дозы, которые становятся на сегодняшний день императивной необходимостью вследствие финансовых и логистических проблем радиационной онкологии в большинстве стран, включая и РФ. В РНЦРР ретроспективно оценены непосредственные и отдаленные результаты радиотерапии 259 больных немелкоклеточным раком легкого I–IV стадий с противопоказаниями к хирургическому лечению. Облучение проводилось средними фракциями с разовой очаговой дозой 3–4 Гр. Сравнивались результаты лечения двух сопоставимых групп больных, различавшихся по величине суммарной очаговой дозы (СОД): I группа (124 больных) – СОД 45 Гр, II группа (125 больных) – СОД 60 Гр. Показано, что

увеличение СОД с 45 Гр до 60 Гр (с 92 ед. до 123 ед. ВДФ) не приводит к увеличению токсичности в отношении жизненно важных органов, в том числе у больных старше 60 лет и у больных с исходно худшим соматическим статусом. Безрецидивная выживаемость статистически значимо увеличивается в целом по группе с СОД 60 Гр и в наибольшей степени –при опухолях более 5 см, а также у больных со статусом ECOG 2–3 и III–IV стадиях заболевания. Увеличение СОД до 60 Гр в целом по группе статистически значимо увеличивает выживаемость без локальных рецидивов с 37% до 50% и на треть уменьшает частоту локорегионарных рецидивов. В целом вопрос об оптимальных гипофракционированных режимах облучения рака легкого остается открытым.

Выводы

Математическая обработка данных литературы позволила группе британских авторов сделать заключение, совпадающее и с нашим мнением, что экстремальное гипофракционирование (3–4 фракции) не является оптимальным для рака легкого и более перспективны для дальнейшего изучения режимы, длительностью несколько недель.

МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НОДАЛЬНЫХ И ЭКСТРАНОДАЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

Виноградова Ю.Н., Ильин Н.В.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Возможности лучевой терапии (ЛТ) больных неходжкинскими лимфомами (НХЛ) в России явно недооценены: лишь 15% пациентов получают ЛТ, тогда как в западных странах 40–50%. Недостаточно изучены тактические и методические вопросы применения ЛТ, особенно с учетом бурного развития современных технологий.

Материалы и методы

В исследование включены 296 больных нодальными (диффузная крупноклеточная В-клеточная (90), фолликулярная (31) и экстранодальными НХЛ – первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная (35), лимфома с поражением органа зрения (51), кожи (60), желудка (29 больных). Пациенты получали только ЛТ (29) или химиолучевое лечение (267 больных) в РНЦРХТ в 1998–2013 гг. ЛТ осуществляли на ЛУЭ SL-75-5 (Philips), Elekta Precise с энергией 6–15 МэВ тормозным или электронным излучением при разных режимах фракционирования или планирования по принципам облучения первично пораженных зон или остаточных очагов в дозах 30–36 Гр. При ряде видов лимфом изучали роль ПЭТ всего тела с 18F-ФДГ в стадировании и оценке эффективности лечения. Кроме того, определяли возможности профилактики и лечения местных лучевых реакций у больных с поражением органа зрения путем использования гидрогелевого материала «Колетекс-гель». Оценивали непосредственные и отдаленные результаты.

Результаты

У больных нодальными НХЛ ЛТ способствует увеличению частоты полных (неуверенных полных) ремиссий после химиотерапии на 24 и 42%; при медиастинальной НХЛ – на 44%. Режим фракционирования (обычный или 2 раза в день) не влиял на непосредственные результаты, но лучевые пульмониты были только при обычном фракционировании. ПЭТ с 18F-ФДГ уточняла стадию, а частота полного метаболического ответа значительно возрастала после ЛТ и являлась хорошим прогностическим признаком. Рецидивов в зоне облучения не было; 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 90% и 98%; опухолево-специфическая выживаемость при фолликулярной лимфоме 100%. При локальной ЛТ электронами больных с НХЛ кожи эффект достигнут у 100%, при тотальном поражении – в 74% наблюдений. ЛТ НХЛ органа зрения как в самостоятельном варианте, так и в сочетании с химиотерапией приводит к 86% и 73% полных ремиссий без рецидивов в облучаемом регионе. Общая 5-летняя выживаемость после облучения составила 100%, после химиолучевого лечения 88%. Облучение 2 раза в день не влияло на результаты лечения, но при этом позволяло уменьшить частоту острых лучевых реакций на 14%. Применение «Колетекс-геля» способствует снижению частоты лучевых реакций за счет конъюнктивита на 20%, а также их тяжести без изменеия времени их возникновения. Лишь у 52% больных лимфомами желудка лекарственный компонент терапии приводит к полной ремиссии, дополнительная ЛТ способствует полному регрессу опухоли в 100% наблюдений. 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 96% и 100% соответственно. Частота ремиссий была одинако-

вой при разных режимах фракционирования. Преимуществом 3D-планирования ЛТ при НХЛ орбиты является возможность снизить лучевую нагрузку на интактный глаз. Кроме того, ЛТ способствовала улучшению офтальмологических показателей.

Выводы

У больных НХЛ ЛТ способствует повышению непосредственной эффективности терапии без серьезных лучевых осложнений. Рациональные разовые и суммарные очаговые дозы, фракционирование, вид излучения по принципам облучения пораженных зон, оптимальное планирование являются важными методическими аспектами эффективной ЛТ при конкретных видах НХЛ.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ

Геворкян Ю.А., Кит О.И., Солдаткина Н.В., Новикова И.А., Гусарева М.А., Харагезов Д.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность

Предоперационная лучевая терапия стала стандартом лечения рака прямой кишки. Помимо клинической эффективности (снижение частоты местных увеличение безрецидивной выживаемости), к преимуществам предоперационной лучевой терапии относится и возможность увеличения числа сфинктерсохраняющих оперативных вмешательств на прямой кишке.

Материалы и методы

Данные о 55 больных резектабельным раком T3-4N0-1M0. Гистологически у всех больных была установлена аденокарцинома. Основной группе (30 больных) проводилась крупнофракционная лучевая терапия на первичный очаг и пути метастазирования в течение 5 сеансов по 5 Гр до суммарной очаговой дозы 25 Гр на аппарате Teratron и низкоэнергетическом линейном ускорителе VarianUnique. Хирургическое вмешательство проводилось в течение 72 часов после окончания лучевой терапии. Контрольная группа состояла из 25 больных, у которых имелись противопоказания к лучевой терапии. 47 больным (85,5%) была выполнена передняя резекция прямой кишки, 8 больным (14,5%) – брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Колоректальный анастомоз формировали с использованием одноразового сшивающего скрепочного аппарата.

Материалом для морфологического исследования служила ткань удаленной во время операции опухоли прямой кишки. Степень лечебного патоморфоза опухоли определяли по Г.А. Лавниковой.

Результаты

При проведении предоперационной лучевой терапии местные лучевые реакции наблюдались у 34 (61,8%) пациентов. После окончания курса лучевой терапии протяженность опухоли уменьшилась с 6,8 ± 0,6 см до 4,5 ± 0,5 см ($p < 0,05$). Расстояние от ануса до нижнего края опухоли увеличилось с 6,3 ± 0,6 см до 7,6 ± 0,6 см ($p < 0,05$).

Морфологическое исследование выявило очаги деструкции после проведения лучевой терапии, степень которой варьировала от слабых до 50,3 ± 1,6% площади исследованного материала. Лечебный патоморфоз I степени по Г.А. Лавниковой был установлен у 10% больных. При этом отмечались слабо выраженные морфологические изменения опухоли в виде дистрофии клеток опухоли. Лечебный патоморфоз II степени установлен у 25% больных. При этом помимо дистрофических изменений опухолевых клеток выявлялись некробиотические участки (их площадь составляла 14,9 ± 2,5%). Лечебный патоморфоз III степени установлен у 65% больных. Площадь некрозов опухоли составляла 41,3 ± 4,9%, строма опухоли преобладала над паренхимой, наблюдался склероз и гиалиноз стромы. Лечебный патоморфоз IV степени не выявлен.

В нашем исследовании всего несостоятельность колоректального анастомоза развилась у 4 (8,5%) больных. В группе больных, которым был проведен курс предоперационной лучевой терапии, несостоятельность анастомоза возникла у 2 (8,0%) больных. В группе больных, которым не проводилась предоперационная лучевая терапия, несостоятельность анастомоза возникла также у 2 (9,09%) больных. После проведения предоперационной лучевой терапии, в сроках от 6 месяцев до 2 лет местный рецидив опухоли выявлен только у 1 больного (3,3%). В группе больных, которым не проводилась предоперационная лучевая терапия, рецидивы опухоли прямой кишки выявлены у 3 (12,0%) больных.

Выводы

Предоперационная лучевая терапия крупным фракционированием дозы в лечении рака прямой кишки является безопасным и эффективным методом лечения, приводящим к снижению злокачественного потенциала опухоли (преобладание лечебного патоморфоза опухоли III степени), снижению числа рецидивов без увеличения частоты послеоперационных осложнений.

КОНФОРМНАЯ ДИСТАНЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гуменецкая Ю.В., Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Карякин О.Б., Бирюков В.А.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, город Обнинск, Россия

Актуальность

Целью исследования явилось изучение непосредственных результатов, оценка частоты развития и степени тяжести лучевых реакций и осложнений конформной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), выполненной в объёме гормонолучевого лечения рака предстательной железы (РПЖ).

Материалы и методы

В исследование включено 120 больных, которым в период с 09.2012 г. по 15.02.2015 г. конформная ДЛТ проведена в объёме гормонолучевого лечения РПЖ. Средний возраст пациентов составил 65, 8 лет. Распределение больных по стадии (Т) заболевания: Т2с – у 32 (26,7%), Т3а – у 34 (28,3%), Т3б – у 52 (43,3%), Т4 – у 2 (1,7%) пациентов; (N0M0). Во всех случаях верифицирована аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона составила 6 – у 25 (20,8%), 7 – у 44 (36,7%), ≥ 8 – у 51 (42,5%) больного.

У всех пациентов ДЛТ реализована на ЛУЭ Elekta Synergy S (энергия фотонов 10 МэВ), в режиме традиционного фракционирования дозы; у 27 больных СОД составила 70 Гр, а у 93 пациентов выполнена эскалация СОД до 72-76 Гр (средняя СОД составила 74 Гр). У 40 (33,3%) больных при локальном облучении предстательной железы (в группе с эскалацией СОД) была применена технология лучевой терапии с модуляцией интенсивности. Контроль укладки больных проводили с помощью системы объёмной рентгеновской визуализации. С целью профилактики развития лучевых реакций и осложнений все пациенты получали консервативное лечение на протяжении всего курса ДЛТ и после его завершения.

Результаты

Запланированный курс лечения реализован в полном объёме у всех 120 больных РПЖ и, в целом, отмечена вполне удовлетворительная его переносимость.

Острые лучевые реакции I степени тяжести (RTOG) со стороны мочевого пузыря наблюдали у 37 (30,8%) больных; при этом у 35 (29,1%) пациентов отмечены реакции I степени, а у 2-х (1,7%) больных – II степени тяжести. Лучевые реакции со стороны прямой кишки, которые не превышали I степени тяжести, наблюдали у 14 (11,7%) пациентов. Перерыв в лечении сделан только у двух пациентов из-за развития дизурических явлений II степени тяжести.

Поздние осложнения I степени тяжести (RTOG/EORTC) наблюдали у 12 (10,0%) пациентов (со стороны мочевого пузыря – у 5 (4,2%), прямой кишки – у 7 (5,8%) пациентов); II степени тяжести соответственно у двух и трёх пациентов.

В исследовании проведён сравнительный анализ частоты развития и степени выраженности лучевых реакций и поздних осложнений у больных РПЖ в зависимости от величины СОД, подведённой к опухоли. Отмечена вполне приемлемая токсичность лечения при эскалации СОД до 72–76 Гр. Лучевые реакции со стороны мочевого пузыря и прямой кишки в этой группе пациентов отмечены у 28 (30,1%) и 10 (10,8%), в контрольной группе (ДЛТ в СОД 70 Гр) – у 9 (33,3%) и 4 (14,8%) больных соответственно. Увеличения частоты развития поздних осложнений в группе с эскалацией СОД до настоящего времени также не наблюдали.

По состоянию на 15.02.2015 г. все пациенты живы, за период наблюдения не было выявлено ни одного случая биохимического или клинического рецидива.

Выводы

Предварительный анализ результатов свидетельствует о вполне удовлетворительной переносимости курса ДЛТ с эскалацией СОД при проведении гормонолучевого лечения РПЖ. Целесообразно продолжение исследования для изучения влияния увеличения СОД на отдалённые результаты, а также частоту развития и степень тяжести поздних осложнений лечения.

ПРОФИЛАКТИКА ЛУЧЕВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ВНУТРЕННЕГО УГЛА ГЛАЗА

Енгибарян М.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность

Облучение опухолей в области внутреннего угла глаза сопряжено с рядом трудностей. Наиболее грозным осложнением при включении в зону облучения области внутреннего угла глаза является частичное сужение или полная облитерация слезотводящих путей.

Материалы и методы

С целью предупреждения лучевых повреждений слезоотводящих путей при лечении злокачественных опухолей век нами разработан способ профилактики лучевых повреждений. Способ осуществляется следующим образом: перед каждым сеансом лучевой терапии и через 10–12 часов после сеанса, проводят поверхностную анестезию глаза путем двукратного закапывания 0,2 % раствора лидокаина. Затем промывают слезно-носового канал раствором, содержащим 2,0 мл 0,1% дексаметазона и 5 мг метотрексата. Нами изучены результаты лучевой терапии у 62 пациентов с опухолями внутреннего угла глаза. Основную группу составили 32 человека, лечение которых проводилось по разработанному нами способу. Эффективность проведенного лечения сопоставлялась с результатами, полученными в контрольной группе, насчитывающей 30 больных. Им проводилась стандартная лучевая терапия. Оценку эффективности лечения производили через 6–8 недель после завершения лучевой терапии.

Результаты

Объективный положительный результат в виде полной и частичной регрессии опухоли в основной группе составил 96,9 %, в контрольной – 90%. Полная регрессия опухоли была достигнута у 28 (87,5%) пациентов основной группы и 20 (66,7%) – в контрольной. Частичная регрессия – у 3 (9,4%) и 7 (23,3%) человек соответственно. Результаты проведенной канальцево- носовой пробы полностью коррелировали с клиническими симптомами облитерации слезоотводящих путей. До начала лечения у пациентов исследуемых групп не отмечалось такого симптома как стойкое слезотечение. Тогда как, по окончании лучевого лечения, стойкое слезотечение с развитием синдромом «влажного» глаза отмечалось у 2 (6,2%) пациентов в основной группе и у 14 (46,7%) – в контрольной. Воспалительные реакции со стороны коньюктивы глазного яблока развились у 4 (12,5%) пациентов основной группы, и у 16 (53,3%) контрольной. Лучевые реакции со стороны кожи век, проявляющиеся симптомами блефарита диагностированы в основной и контрольной группах у 7 (21,9%) и у 11 (36,7%) человек соответственно. Явлений перихондрита хрящей век в основной группе не наблюдалось, в контрольной – данные изменения зарегистрированы у 2 (6,7%) пациентов.

Выводы

Таким образом, применение разработанного способа профилактики лучевых повреждений при лечении злокачественных опухолей внутреннего угла глаза позволяет снизить число рубцовых изменений слезоотводящих путей с 46,7% у пациентов в контрольной группе до 6,2% в основной, уменьшить риск развития местных лучевых реакций с 96,7% в контрольной до 34,4% в основной. Эффективность разработанного способа не сводится только к уменьшению количества лучевых реакций со стороны структур глазного яблока, но и проявляется достоверным увеличением шансов достижения объективного положительного результата: число больных с полной регрессии опухоли увеличилось с 66,7% в контрольной группе до 87,5% в основной; с частичной регрессией опухоли – с 9,4% до 23,3% соответственно.

ПЕРСОНАЛЬНОЕ ПРЕДСКАЗАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛУЧЕВОЙ/ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И НОВЫЕ ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Иванов С.Д., Корытова Л.И.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Одним из путей решения актуальной проблемы персонализации лечения в онкологии является тщательный подбор больных для известных схем эффективной терапии. Разработан предсказательный показатель радиочувстви-

тельности, включающий оценку реакции ДНК циркулирующих опухолевых клеток и микроокружения опухоли к лучевому воздействию.

Материалы и методы

В настоящей работе эффективность планируемых стандартных схем лучевой терапии (ЛТ) и химиоЛТ (ХЛТ) предиктивно оценивали с помощью S-индекса – показателя степени радиационно-индуцированного распада ДНК крови, определенного ex vivo до начала и в процессе лечения пациентов. С помощью этого способа в клинике РНЦРХТ были обследованы: 57 женщин больных раком молочной железы (РМЖ) IIIБ–IV стадий, 55 больных раком мочевого пузыря II–III стадий, 32 пациента с лимфомой Ходжкина (ЛХ) II–III стадий и 20 больных мультиформной глиобластомой IV стадии. Для этого осуществляли анализ проб периферической крови больных, в которых измеряли степень снижения концентрации ДНК нуклеоидов после облучения и последующей инкубации. Способ определения запатентован [Иванов С.Д. и др., 2008], общее время определения показателя составляет 4 ч.

Результаты

У радиочувствительных лиц с солидными новообразованиями (значения S-индекса у них были выше 1,0) наблюдалась в 1,5–2 раза более длительная безрецидивная или общая выживаемость в сравнении с радиорезистентными пациентами (имевших значение S-индекса ниже 1,0). Наблюдение за больными в течение 10 лет после проведённого лечения показало, что в абсолютном выражении эти различия составляли от 5 до 32 месяцев в зависимости от локализации новообразования, его распространённости и были прямопропорционально связаны с величиной S-индекса. Была показана также возможность преодоления радиорезистентности больных мультиформными глиобластомами путём использования железосодержащих пищевых добавок при проведении ЛТ. Кроме того была выявлена обратнопропорциональная взаимосвязь показателя радиочувствительности с уровнем лейкопении в процессе лечения, отражающей гематотоксическое действие ЛТ и ХЛТ на организмы больных РМЖ и ЛХ. Так как в ходе лечения радиочувствительность опухолевых клеток способна меняться вследствие присущей им генетической нестабильности и развития резистентности к исходно применённой терапии (что приводит к снижению её эффективности), то были проведены измерения величины S-индекса в процессе лечения онкологических больных ЛХ. В результате этих определений к настоящему времени были выявлены изменения величины показателя радиочувствительности ДНК крови в процессе лечения у части пациентов с ЛХ.

Выводы

Таким образом, использование разработанного показателя радиочувствительности ДНК крови позволяет планировать индивидуально схему лечения, включающую ЛТ и ХЛТ пациентов солидными и системными опухолевыми заболеваниями. Можно предусмотреть применение радиосенсибилизаторов, эффективность которых тестируется с помощью S-индекса.

РОЛЬ HDR-БРАХИТЕРАПИИ В СОЧЕТАННОМ ЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Коротких Н.В., Куликова И.Н., Каменев Д.Ю., Мещерякова Л.С., Немцова Ж.В., Дружинина Е.Е.

БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», г Воронеж, Российская Федерация

Актуальность

РПЖ представляет собой сложную проблему практического здравоохранения. В РФ в 2012 году выявлено 29082 новых случаев РПЖ, из них локализованные формы составили 48,4%, распространенные – 51,6%. В Воронежской области заболеваемость раком предстательной железы стабильно выше чем по России и составила в 2013г 47,96 на 100 тыс населения (РФ 43,89).

Материалы и методы

За 2014 г пролечено 55 пациентов с ацинарной аденокарциномой ПЖ (I-21; II-34). Средний возраст пациентов составил ± 67,2 лет. Объем ПЖ ≤ 50 см^3, индекс Глисон ≤ 7,ПСА 0–20 нг/мл, максимальный поток мочеиспускания не менее 15 мл в секунду. Все пациенты получили СЛЛ. На I этапе проводился сеанс брахитерапии на аппарате GammaMed iX plus (Ir192)

Технология брахитерапии РПЖ состоит из ряда этапов. На I этапе при помощи трансректального УЗ-сканирования получали ряд поперечных срезов простаты для оценки V облучения. Далее проводилась имплантация игл с использованием шаблонной сетки. Иглы вводились промежностным доступом под СА. На II этапе выполнялось дозиметрическое планирование распределения дозы с использованием 3D

планирующей системы Brachytherapy Planning. Для оценки распределения дозы внутри V мишени оценивались параметры гистограммы доза-объем: ПЖ D90% ≥ 90%, но V200% ≤ 10%, уретра V110% ≤ 5%, прямая кишка V80% ≤ 1 см^3, мочевой пузырь V80% ≤ 2 см^3. III этап – сеанс облучения.

После чего проводился курс конформной лучевой терапии СОД на весь объем малого таза с включением зон регионарного лимфатического коллектора 46 Гр, далее сеанс брахитерапии.

Результаты

Планирование брахитерапии высокой мощности дозы в реальном масштабе времени позволило провести контактную лучевую терапию РПЖ в режиме трехмерной визуализации с максимальной точностью.

Осложнений во время проведения сеанса брахитерапии не отмечалось. В ближайшем послеимплатационном периоде у 4% пациентов отмечалась гематурия, курирована консервативной гемостатической терапией. Ближайшие результаты лечения оценивались каждые 3 мес после лечения: уровень ПСА через 6 мес снизился и сохранялся на уровне 0-1 нг/мл. В одногодичный период наблюдения все пациенты живы, без признаков биохимического рецидива, прогрессирования.

Выводы

Таким образом, брахитерапия является высокоэффективным методом лечения рака РПЖ. Преимущество данного метода заключается в возможности подведения максимальных доз непосредственно на опухолевый очаг, при минимизации воздействия на критические органы и ткани.

3D ВИЗУАЛИЗАЦИЯ В ПЛАНИРОВАНИИ HDR-БРАХИТЕРАПИИ

Коротких Н.В., Овечкина М.В., Каменев Д.Ю., Куликова И.Н., Мещерякова Л.С., Черных Л.А.

БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», г Воронеж, Россия

Актуальность

Прогресс брахитерапии связан с появлением новых планирующих систем, использующих 3D изображения. КТ-топометрия позволяет получать качественные изображения аппликаторов, мишени, а также критических органов.

Материалы и методы

В БУЗ ВО ВОКОД проводится КТ-топометрия для планирования лучевой терапии онкогинекологических заболеваний. Протокол укладки и проведение КТ-топометрии разрабатывался совместно врачами радиологом и рентгенологом.

Имплантация аппликаторов в шейку и тело матки выполнялась под КТ-наведением, что позволяло контролировать их положение. Исследование проводилось с использованием маркеров на коже и аппликаторах с внутривенным усилением, что улучшало визуализацию опухоли, окружающих тканей. Изображения передавались в цифровом виде, используя электронную рабочую сеть. CTV, PTV и критические органы определял радиолог. Реконструкция аппликатора, выполнялась различными способами: из библиотеки аппликаторов, прямого восстановления или комбинация этих двух способов. Толщина среза, используемая для планирования 1 мм, шаг 3 мм, дающая лучшую визуализацию.

Результаты

Точное и воспроизводимое разграничение GTV и CTV, а также критических органов, имело непосредственное влияние на планирование лечения, особенно для возможности оптимизировать референсные изодозы. Типичный метод 2 D не позволял провести трехмерного расширения объема мишени планирования и органов риска. Кроме того, при использовании традиционных систем дозиметрии дозное распределение связано с геометрией аппликатора, а не с целевым объемом. При использовании 3D визуализации в планировании HDR брахитерапии оценка дозиметрического плана была основана на реальном объеме опухоли.

Использование 3D изображений на разных срезах позволило добиться клинически значимого увеличения дозы в мишени, учитывая толерантность нормальных тканей, позволило лучше оценить распределение доз в целевом и клиническом объеме опухоли. КТ-топометрия позволила визуализировать опухоль, которая лежала за пределами т А, тем самым обеспечивая адекватное дозирование объема мишени.

Выводы

Преимущества 3D визуализации в брахитерапии по сравнению с другими методами неоспоримы. КТ сканирование позволяет обеспечить целевой охват опухоли, своевременно обнаружить перфорацию матки и избежать чрезмерного облучения критических органов.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

1 Корытова Л.И., 1 Сандалевская А.Г., 1 Красникова В.Г., 2 Корытов О.В., 1 Мешечкин А.В.

1 ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», 2 радиологическое отделение, г. Санкт-Петербург, Россия.
2 Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия, Кафедра военно-морской хирургии.

Актуальность

Проблема первичного колоректального рака (КРР) и рецидивов данного заболевания является одной из актуальных проблем. Основной причиной неудач являются местные рецидивы КРР (МРКРР), возникающие после лечения в ближайшие 2–3 года с частотой от 20 до 50 %. У больных с нерезектабельным МРКРР медиана выживаемости составляет около 12–14 мес.

Материалы и методы

В исследование включено 60 пациентов с диагнозом МРКРР. Средний возраст составил 67 ± 7,9 года. Гистологическая структура опухоли была представлена аденокарциномой разной степени дифференцировки у 57 (95 %) пациентов и перстневидно-клеточным раком – у 3 пациентов. Первичное лечение в объеме оперативного вмешательства было произведено в период 2007–2014 гг. Сроки развития рецидива после оперативного лечения в среднем составляют 20 мес. Пациенты были разделены на 3 группы. В 1-й – контрольной группе (20 пациентов) проведен курс ЛТ с разовой дозой за фракцию 3 Гр 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) 42 Гр, что соответствовало эквивалентной дозе 51 Гр обычного фракционирования. Во 2-й группе (20 пациентов) проведен аналогичный курс ЛТ, но с использованием динамического фракционирования. Разовая доза составляла 4 Гр, 3 Гр и 2 Гр до СОДэкв. 51 Гр обычного фракционирования. В 3-й группе ЛТ проводили с использованием динамического фракционирования. Разовая доза составляла 4 Гр, 3 Гр и 2 Гр до СОДэкв. 56 Гр обычного фракционирования. В качестве радиомодификации использовали препараты: кселода в дозе 2000 мг или фторафур в дозе 400 мг в течение 2 недель.

Результаты

Результаты лечения оценивались посредством УЗИ, КТ и МРТ. Исследования (МРТ и КТ) проводили через 3 нед и 1,5 мес после окончания лечения. В результате лечения в 1-й группе полный регресс достигнут у 1 пациента, частичный регресс – у 15, стабилизация – у 3, прогрессирование – у 1, т.е. клинический эффект наблюдался у 19 из 20 пациентов. Во 2-й группе полный регресс опухоли диагностирован у 3 пациентов, частичный регресс – у 17, следовательно, у 100 % больных был получен клинический эффект. В 3-й группе полный регресс опухоли диагностирован у 7 пациентов, частичный регресс – у 13, т.е., у 100 % больных был получен клинический эффект. По данным дальнейшего наблюдения у 5 пациентов 2-й и 7 пациентов 3-й группы через 8 нед была выполнена операция по удалению рецидива. Среди лучевых реакции в 1-й группе тошнота 1 ст. отмечена у 3 пациентов, лучевой ректит 1–2 ст. – у 15, лучевой эпителиит 1–2 ст. – у 4 пациентов; во 2-й группе тошнота 1 ст. – у 7, лучевой ректит 1–2 ст. – у 7, лучевой эпителиит 1–2 ст. – у 6 и у 6 пациентов реакций не отмечено; в 3-й группе тошнота 1ст. наблюдалась у 7 пациентов, лучевой ректит 1–2 ст. – у 9, лучевой эпителиит 1–2 ст. – у 8 и у 3 пациентов реакций не отмечено.

Выводы

ЛТ с использованием высоких суммарных доз (СОД 51 Гр и выше) позволяет добиться значительного регресса опухоли у больных с МРКРР.

Использование динамического фракционирования позволяет уменьшить лучевые реакции и вести лечение без перерывов. Добавление радиомодификации не увеличивает частоту постлучевых осложнений.

ЗОЛЕРЕН (188RE-ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА) – НОВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ РАДИОФАРМПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ

Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Волознев Л.В., Белозерова М.С.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба ФМИЦ им. П.А. Герцена Минздрава России, Обнинск

Актуальность

Радионуклидная терапия (РНТ) уже доказала свою эффективность в лечении больных с множественными метастазами в кости. Разработка новых радиофармпрепаратов (РФП) является важной и актуальной задачей. Ее реали-

зация позволит не только улучшить результаты терапии, но и предложить концептуально иные подходы к лечению этой категории больных.

Материалы и методы

Золерен – новый отечественный препарат для РНТ больных с метастазами в кости. Это – комплекс из наиболее эффективного бисфосфоната (золедроновой кислоты) и мощного короткоживущего β-излучающего радионуклида (Re-188). Золедроновая кислота выступает как в качестве транспортного носителя, доставляющего Re-188 в патологические очаги, так и в качестве самостоятельного терапевтического агента. Высокая энергия β-частиц 188Re предполагает его клиническую эффективность, а короткий период полураспада безопасность РФП. Достоинством 188Re является возможность получения этого изотопа непосредственно в клинике из 188W/188Re генератора, что решает проблемы с транспортировкой и хранением РФП. Изучена безопасность и фармакокинетика нового РФП у 23 пациентов в возрасте 31–71 года (15 больных раком молочной) и 8 больных раком предстательной железы) с метастазами в кости. Золерен вводили в диапазоне активностей от 35 до 55 МБк/кг массы тела. Исследованы нежелательные явления (НЯ) – гематологическая токсичность, временное обострение болевого синдрома и др. Начато углубленное изучение клинической эффективности нового РФП.

Результаты

Данные остеосцинтиграфии подтвердили высокую селективность Золерена по отношению к метастатическим очагам. Период его полужизни (Т1/2эф) во всем теле составил 9 ± 2,1 часа, в мягких тканях – 6,4 ± 0,9 часа, в здоровых костях – 6,9 ± 1,3 часа. Период полужизни в пораженных костях варьировал в широких пределах не только у разных пациентов, но и в различных метастатических очагах у одного и того же пациента, зависел от выраженности остеобластических процессов, от величины очагов и составил 14,9 ± 3,8 часа. Препарат быстро выводится из мягких тканей и здоровых костей, длительно задерживаясь в пораженных участках. Эта высокая избирательность в сочетании с коротким периодом полураспада Re-188 определила низкую лучевую нагрузку на костный мозг и низкую гематологическую токсичность препарата. Через неделю после введения Золерена у пациентов наблюдалось временное увеличение количества тромбоцитов по сравнению с исходным, которое в последующем снижалось ниже исходного уровня. Надир регистрировался через 4–5 недель, однако гематологическая токсичность не превышала 1–2 степени. Через 6 недель уровень тромбоцитов восстанавливался. Других проявлений гематологической токсичности не зафиксировано. При использовании Золерена в диапазоне активностей от 35 до 55 МБк/кг дозолимитирующей токсичности достигнуто не было, несмотря на введение его в отдельных случаях до 5,8 ГБк. У двух пациентов из группы максимальной активности (55 МБк/кг) отмечена временная печеночная токсичность 1 и 2 степени (возрастание трансаминаз). У всех пациентов отмечалось кратковременное обострение болей в костях (1–5 дней). Его выраженность была пропорциональна введенной активности. Стойкое снижение болевого синдрома проявилось у 20 из 23-х пациентов. У 7-ми из них был отмечен полный эффект (полное прекращение болей и отказ от аналгетиков). На основании полученных результатов основным «рабочим» режимом дозирования выбран 45 МБк/кг. Исследование продолжается.

Выводы

Золерен – новый отечественный РФП с двойным радиометаболическим действием для терапии костных метастов, не имеющий мировых аналогов. Эффект реализован мощным бета излучением 188Re. Золедроновая кислота обеспечивает доставку 188Re и собственное лечебное действие. Показана низкая токсичность и потенциально высокая эффективность.

РАДИОНУКЛИДНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАЗАХ В КОСТИ. НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Волознев Л.В., Белозерова М.С.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба ФМИЦ им. П.А. Герцена Минздрава России, Обнинск

Актуальность

Лечение больных с множественными метастазами в кости – сложная клиническая задача. Радионуклидная терапия (РНТ) позволяет стойко подавлять болевой синдром и улучшает качество жизни. Создание новых радиофармпрепаратов (РФП) изучение новых схем и режимов их применения является актуальной научной и практической задачей.

Материалы и методы

Проведен анализ особенностей клинического применения различных РФП у больных с метастазами в кости. Оценена эффективность и особенности нежелательных явлений при использовании различных РФП. Использованы литературные данные и собственный опыт применения Sm-153,оксабифора (более 1000 введений), Sr-89 хлорида (более 200 введений), Re-188 ОЭДФ «фосфорен» (15 введений), Re-188 золедроновой кислоты «золерен» (26 введений), Ra-223 дихлорида (12 введений). Проанализированы следующие параметры: клинико-дозиметрические различия, скорость реализации обезболивания, длительность обезболивания, ограничения в применении при различной распространенности метастатических поражений, особенности нежелательных явлений, некоторые особенности в технологии применения.

Результаты

Наилучшие результаты при РНТ у больных с метастазами в кости достигнуты у больных раком молочной и предстательной железы (стойкое обезболивание более 3 мес у 76 и 77% пациентов), что согласуется с литературными данными (от 65 до 85%). Различные РФП имеют серьезные отличия в клинико-дозиметрических характеристиках, что обусловлено различиями в ядерно-физических свойствах радионуклидов, входящих в их состав (период полураспада, энергия бэта-излучения и др.). Расчетные соотношения поглощенных доз кость/костный мозг (мкГр,/МБк) составляют для Sr-89 хлорида: 17/11, для Sm-153,оксабифора: 4,1/0,8, для Re-188 ОЭДФ: 1,9/0,8. Основное нежелательное явление (НЯ) для большинства препаратов – миелотоксичность. Ее длительность и выраженность выше всего у Sr-89 хлорида – надир через 4–12 недель, восстановление через 3–6 мес, у Sm-153,оксабифора – надир через 3–6 недель, восстановление через 8 нед. У золерена миелотоксичность мало выражена, у Ra-223 дихлорида ее практически нет. Среди других НЯ – временное обострение болей в костях – максимально выражено у золерена. У Ra-223 дихлорида основные НЯ – временные боли в животе, иногда диарея. В связи особенностями НЯ Sr-89 хлорид не рекомендуется при обширных поражениях скелета (более 10 очагов) и сильно выраженных болях. В этих случаях его следует заменить другими РФП. Повторные курсы РНТ у больных с метастазами в кости могут не только стойко подавлять болевой синдром, но и увеличивать выживаемость, что доказано на примере Ra-223 дихлорида. Новые отечественные РФП на основе генераторного Re-188 (фосфорен и золерен) имеют принципиальные отличия в технологии их клинического использования. Они получаются непосредственно в клинике по мере необходимости, что существенно облегчает логистику и планирование лечения больных. Re-188 золедроновая кислота (золерен) является первым в мире препаратом с двойным радиометаболическим действием, основанным на собственном эффекте золедроновой кислоты и лучевом воздействии Re-188.

Выводы

Особенности различных по своим радиохимическим и ядерно-физическим свойствам РФП необходимо учитывать при индивидуализированном подходе к лечению. Новые отечественные РФП на основе генераторного Re-188 могут оптимизировать процесс РНТ. «Золелен» – эксклюзивная разработка, первый в мире РФП с двойным радиометаболическим действием.

ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОВМЕЩЕНИЯ КТ И МРТ ИЗОБРАЖЕНИЙ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВО ВРЕМЯ ПОДГОТОВКИ БОЛЬНЫХ К ОБЛУЧЕНИЮ

Ломтева Е.Ю., Бекенева Е.С., Лаврова М.В., Оточкин В.В.

ГБУЗ ЛОКБ Санкт-Петербург Россия

Актуальность

В настоящее время полное излечение опухолей головного мозга не удается,поэтому лечение этих опухолей наиболее сложная проблема современной нейрохирургии.Радиотерапевты решают задачу определения объемов облучения. Актуальным являеться поиск оптимального метода лучевого исследования головного мозга, обобщение КТ и МРТ семиотики.

Материалы и методы

В Радиологическом отделении ГБУЗ ЛОКБ в 2014 году проходили предлучевую подготовку 24 пациента с опухолями головного мозга. Все пациенты первым этапом получили оперативное лечение в нейрохирургических отделениях. У всех получена верификация диагноза. Среди 24 пациентов в 16% – случаях зарегистрирована глиобластома, в 16% случаев астроцитома,

в 12% случаев менингиома, у 45%случаев проведено оперативное удаление одиночных метастазов головного мозга других солидных опухолей. В исследуемой группе было 13 женщин, 11 мужчин. Средний возраст 54 года (от 20 до 67 лет)

Все пациенты проходили подготовку к облучению на компьютерном томографе SOMATOM Emothion Siemens с лазерной системой позиционирования, с последующей передачей данных на планирующую систему XIO. Оконтуривание критических структур и органов мишеней проводилось на станции FOCAL при совмещении изображений КТ и МРТ с помощью программы Imagines Fusion.

Результаты

При оценке полученных изображений на компьютерном томографе у 15 пациентов (62.5%) выявлен только отек тканей в проекции оперативного лечения, без визуализации объема остаточной опухоли. В 4 случаях (16.6%) были выявлены признаки остаточной опухоли, но без определения четких границ. Только в двух случаях, что составило 8,3%, можно было оконтурить по данным КТ границы остаточной опухоли, зоны отека. В 2 случаях (8.3%) не выявлено различий в изображении головного мозга. В одном случае (4%) все послеоперационные изменения были определены четко.

При совмещении изображений КТ и МРТ у 23 пациентов были внесены уточнения в границы контуров остаточной опухоли (GTV) и зоны отека(CTV), что составило 95.8%.У одного пациента (4.1%) полное совпадение объемов оконтуривания. В 18 случаях из 24-х (75%)были скорректированы границы остаточной опухоли. В 3 случаях (12.5%) выявлено прорастание в окружающие структуры. В 2-х случаях (8.3%) уточнены размеры послеоперационной кисты и гемостатического материала.

Выводы

1. МРТ наиболее информативный метод нейровизуализации, позволяющий оценить радикальность удаления опухоли, реактивные послеоперационные изменения, границы зоны отека.

2. Совмещение КТ и МР изображений головного мозга необходимо для оптимизации формирования объемов облучения, снижения риска постлучевых осложнений.

ВОЗМОЖНОСТИ БРАХИТЕРАПИИ В ЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Мошуров И.П., Коротких Н.В., Куликова И.Н., Мещерякова Л.С., Каменев Д.Ю., Немцова Ж.В., Дружинина Е.Е.

БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», г Воронеж, Россия

Актуальность

В структуре смертности от злокачественных новообразований в Воронежской области колоректальный рак по абсолютным значениям занимает II место после рака легкого.

Целью настоящего исследования являлось повышение клинической эффективности лучевого лечения неоперабельного рака прямой кишки в условиях применения адаптивной HDR брахитерапии

Материалы и методы

После проведения курса конформной лучевой терапии на линейном ускорителе «ELEKTA», проводилась адаптивная брахитерапия на остаточную опухоль прямой кишки в разовой дозе 3 Гр, 7 фракций, до суммарной дозы 21 Гр. Пролечено 25 пациентов неоперабельным раком прямой кишки.

Технология метода. I этап, включает в себя прохождение ряда диагностических процедур, для определения размеров, локализации остаточной опухоли. II этап – КТ топометрия с введенным аппликатором, проводилась с целью получения точных визуальных данных для планирования адаптивной лучевой терапии. Во время процедуры пациент фиксируется в одном положении, в прямую кишку вводится аппликатор Capri, выполненный из мягкого синтетического материала с 13 гибкими каналами. Аппликатор принимает индивидуальную форму, благодаря конструктивным возможностям. Регулирование V корпуса осуществляется через порт. Аппликатор заполняется воздухом или раствором хлорида натрия, что обеспечивает легкость установки, комфорт для пациента и оптимальной фиксацией в прямой кишке. 13 катетеров для облучения обеспечивают конформность изодозы, возможность индивидуального планирования.

Результаты

Дозиметрическое планирование с формированием облучаемого объема. Расчет дозы выпол-

нялся на трехмерной планирующей системе Brachytherapy Planning. Для оценки распределения дозы внутри объема мишени оценивались параметры гистограммы доза-объем: D95% (доза, которую получает 95% объема), объем низкой дозы (объем, получающий менее 90% предписанной дозы), объем высокой дозы (объем, получающий более 150% дозы) и D50%. Многоканальный аппликатор Capri (13 внутрипросветных катетеров) позволяет уменьшить дозу в зоне критических органов и вытянуть (более 0,5 см) в сторону PTV.

Применение адаптивной высокодозной брахитерапии позволило повысить результаты лечения больных. В однолетний период наблюдения все пациенты живы без признаков прогрессирования заболевания.

Выводы

Применение адаптивной HDR брахитерапии в лучевом лечении неоперабельного РПК создает возможность локального подведения дозы, необходимой для полной регрессии опухоли, не превышающей толерантности здоровых тканей. Брахитерапия хорошо переносится пожилыми пациентами, имеющими соматические противопоказания к хирургическому лечению.

ИЗУЧЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НТЗ С ВВЕДЕНИЕМ ПРЕПАРАТА МАГНЕВИСТ МЫШАМ С ПРИВИТЫМИ ОПУХОЛЯМИ САРКОМА 180

Наврузов С.Н., Ходжаева Н.Х., Кулабдуллаев Г.А., Ким А.А.

РОНЦ МЗ РУз, ИЯФ АН РУз г. Ташкент, Узбекистан

Актуальность

Для внедрения метода бинарной нейтронозахватной (НТЗ) лучевой терапии в Узбекистане создаются условия для освоения НТЗ: проведена модернизация одного из горизонтальных каналов исследовательского атомного реактора Института ядерной физики (ИЯФ АН РУз); выделен нейтронный пучок, по своим параметрам годный для осуществления методики НТЗ.

Цель исследования: оценить противоопухолевую эффективность применения гадолиний нейтрон-захватной терапии на основании серий опытов in vivo на беспородных мышах с привитой опухолью саркомой 180.

Материалы и методы: Опыты проводились на девятом горизонтальном канале исследовательского атомного реактора ВВР-СМ ИЯФ АН РУз, приспособленного для проведения нейтрон-захватной терапии. Плотность нейтронного пучка, используемого для облучения составляла 6,5·10^8 н/см^2·с. Тотальное облучение опытных групп белых мышей с привитой опухолью саркомы 180 проводилось на 15 день после инокуляции опухоли (объемом от –0,3 до 3,0 см^3), в течение 5 минут после интратуморального введения магневиста, в 1 мл которого содержится 78,77 мг Gd. Облучение проводилось в дозах 3Гр в течение 9мин, 4Гр – 12 мин и 5Гр – 15мин. Контрольную группу составили мыши с опухолями без введения магневиста и облучения.

Результаты. При исследовании 3-х доз НТЗ после интратуморального введения препарата магневист было показано, что у мышей всех групп наблюдалось достоверно значимое торможение роста опухоли от 92 до 97% в сравнении с нелеченным контролем. Патоморфологическое исследование показало в опухолях преобладание лечебного патоморфоза III–IV степени, изучение внутренних органов мышей после опытов показало, что данный тип воздействия не обладает общетоксическим действием, однако НТЗ 5 Гр приводит к ряду патологический воздействий на организм, как воздействие на легкие, надпочечники и гонады, что требует оптимизации проведения этого метода.

Выводы

НТЗ 5 Гр приводит к ряду патологический воздействий, что требует оптимизации проведения этого метода.

ОСОБЕННОСТИ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВЫСОКОДОЗНОЙ БРАХИТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В., Ильин Н.Д., Готовчикова М.Ю.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Цель исследования: оценка влияния изменения объема и формы предстательной железы на основные дозиметрические показатели после имплантации в нее игл-интрастатов с целью

повышения эффективности лечения с помощью внутритканевой брахитерапии источником Ir192.

Материалы и методы: проведен анализ данных, полученных при первом сеансе высокодозной брахитерапии у 70 первичных больных раком предстательной железы (РПЖ). Оценке подлежали предполагаемое распределение дозы и соответствующее ему основные дозиметрические показатели (V100, D90, D2cc, D10) перед началом имплантации и после выполнения коррекции изменений объема и контуров предстательной железы и органов риска.

Результаты: анализ рассчитанных дозиметрических планов, до и после имплантации показывает, что в абсолютном большинстве случаев они соответствовали заданным пороговым показателям: V100 среднее – 94.1% (V100 более 90% в 97.2% случаев), D90 среднее – 104.3% (D90 более 100% достигнута в 95.7% наблюдений). Применение первичного плана по отношению к изменившей свою форму простате повышает вероятность неадекватного облучения до 80%. У 38.6% больных значение V100 оказалось ниже 80%, у 41.4% пациентов – от 80% до 90%. Оценка D90 выявила несоответствие стандартным требованиям в 80% случаев: у 24.3% больных показатель D90 не превышал 80%, в 31.4% наблюдений находился в границах от 80% до 90% и в 24.3% случаев приближался к пороговым 100%. Средние значения D10 скорректированного и первоначального дозиметрических планов существенно не отличались, составляя 110% и 112%, соответственно. При отсутствии корректировки контуров уретры и предстательной железы у 18% больных величина D10 превышала пограничные 115%, и могла увеличиваться до критических 189%.

Выводы: при проведении внутритканевой брахитерапии процесс имплантации источников излучения вызывает выраженные изменения размеров и формы предстательной железы и ее взаимоотношений с окружающими нормальными тканями, в первую очередь, простатической частью уретры.

ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Рагулин Ю.А., Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Гоголин Д.В., Иванова И.Н., Курсова Л.В.

Медицинский радиологический научный центр, Обнинск, РФ

Актуальность

При неоперабельном немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) химиолучевая терапия является стандартным подходом у больных с удовлетворительным соматическим статусом. Несмотря на улучшение результатов, показатели местного контроля заболевания не достигают желаемых значений, а отдаленные метастазы остаются основным путем прогрессирования

Материалы и методы

В данном исследовании изучалась эффективность химиолучевого и лучевого лечения НМРЛ в режиме ускоренного гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы РОД 1 + 1,5 Гр с интервалом 5–6 часов, СОД 60–70 Гр. Включено 96 пациентов с морфологической верификацией опухоли, из них 35 больных (36,5%) получили один или два курса ХТ одновременно с ЛТ, далее получали еще несколько курсов ХТ. Отбор пациентов для химиолучевого лечения осуществлялся по принципу ожидаемой переносимости лечения. Это были преимущественно мужчины, в возрасте от 42 до 79 лет на момент начала лечения, около 80% больных с IIIA–IIIB стадией, остальные со IIB стадией. Все больные ранее не получали лучевой терапии; у них отсутствовали тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет) – статус по шкале Карновского не ниже 70%. Сроки наблюдения были не менее 3 лет после завершения лучевого лечения. По морфологичесой форме опухоли преобладают плоскоклеточный рак – 63 больных (65,6%) и аденокарцинома – 12 больных (12,5%).

Результаты

Эффективность методики лучевой терапии оценивали по следующим критериям: излеченность первичного очага, размеры которого изучали через один – два месяца после окончания ЛТ. Состояние первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов оценивали при каждом плановом обследовании больных. Показатели выживаемости рассчитывали актури-

альным методом Каплана-Мейера. Кроме того, сравнивали частоту и тяжесть лучевых реакций и повреждений согласно классификации, используемой в исследованиях RTOG и EORTC.

Полный и выраженный эффект лечения со стороны первичной опухоли в легком (полная регрессия опухоли) был достигнут у 52 человек (53,9%), без эффекта пролечено 20 человек (20,5%), у остальных зафиксирован слабый положительный эффект. Трехлетняя выживаемость составила 19%, медиана выживаемости – 12 месяцев.

Особый интерес представляет влияние комбинации одновременно проводимой химиотерапии и лучевой терапии в режиме ускоренного гиперфракционирования на результаты лечения неоперабельного НМРЛ. Наиболее часто использовалась схема ЕР (цисплатин и этопозид), также применялись карбоплатин, паклитаксел, доксорубицин. Трехлетняя выживаемость в группе ХЛТ составила 37,5%, медиана – 15 месяцев; для пациентов, получивших только ЛТ – 16,5%, медиана выживаемости – 19,5 месяцев. Следует отметить, что рандомизации при выборе тактики лечения в данном случае не проводилось.

Отмечено, что часто ранние летальные случаи происходили из-за фатальных кровотечений на фоне относительной быстрой резорбции опухоли, сопровождающаяся эрозией сосудов, а также тромбозов мелких ветвей легочной артерии. Таким образом, с нашей точки зрения, при жестких режимах химиолучевого лечения необходимо начинать проведение реабилитационных мероприятий в процессе лечения и продолжать в течение минимум полутора лет.

Выводы

Лучевая терапия в режиме нестандартного фракционирования дозы эффективна в лечении НМРЛ, демонстрируя лучшие результаты в сочетании с одновременной ХТ. Это соответствует результатам отечественных и международных исследований. Актуальна организация рандомизированных исследований для качественного анализа полученных результатов.

КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ

Русаков С.В.

НИИ Галена, г. Москва, Россия

Актуальность

После 50 лет исследований, онкологическая гипертермия (ГТ) остается экспериментальной дисциплиной, но все еще позиционируется как перспективный модификатор. Целью работы является оценка эффективности ГТ, ее перспектив и целесообразности дальнейших исследований. с позиций доказательной медицины (ДМ).

Материалы и методы

Изучено 18 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по гипертермической модификации (ГТМ), опубликованных после 1990 г., в том числе 7 с применением поверхностной ГТ, 10 – глубокой (локо-регионарной) ГТ (ЛРГ), и 1 – общей ГТ (ОГ). Нерандомизированные исследования не анализировались ввиду того, что они обычно дают завышенный эффект. Все РКИ исследовались с точки зрения «нулевой гипотезы», т.е. полагая ГТ неэффективной и/или небезопасной. С этой позиции негативные результаты не требуют объяснений. Позитивные исследования анализировались на предмет 1) эффективности по клиническим исходам, 2) токсичности, 3) искажений. К критическим искажениям относили некорректный дизайн, дефекты рандомизации и неадекватный контроль. Оценивалось также наличие и степень систематического искажения (СИ) и признаков манипулирования данными.

Результаты

Анализ не подтверждает эффективности ГТМ вне зависимости от вида ГТ: поверхностной, глубокой (локо-регионарной) или общей. 11 из 18 РКИ не показали эффекта ГТМ. Все РКИ с независимым спонсорством дали отрицательный результат. Все 7 РКИ, представленные как позитивные, несли критические искажения, с поправкой на которые нет ни одного исследования с достоверным эффектом ГТ. Безопасность ГТМ не может считаться установленной, так как вопросы усиления метастазирования при ЛРГ и системной токсичности при ОГ остаются открытыми, а показанная в «позитивных» исследованиях частота ослож-

нений (50–100%) является неприемлемой для клинической практики.

Поскольку ГТМ в общем не улучшает результатов, полученных при лучшем стандартном лечении, но значительно усиливает токсичность и трудозатратность, клиническая практика ГТМ не оправдана.

Принимая во внимание многочисленность исследований I/II фазы без инициации III фазы и их многократную повторяемость, ГТ представляет собой в основном «диссертационную» дисциплину. Несостоятельность ГТ маскируется публикационным искажением: многочисленные тенденциозные мета-анализы игнорируют преимущественно негативные данные исследований III фазы, спекулируя данными in vitro и in vivo и сомнительными данными исследований I/II фазы.

Учитывая объем выполненных клинических исследований (> 700), публикаций (> 10,000) и монографий (> 50) при отсутствии практического результата, дальнейшие исследования без кардинального изменения парадигмы ГТ представляются нецелесообразными.

Перспективы развития онкологической ГТ связаны с созданием таргетных ферромагнитных препаратов и развитием нетемпературозависимых гипертермических технологий.

Выводы

Эффективности и безопасность ГТМ не имеет доказательного подтверждения, вне зависимости от формы ГТ. Клиническая практика ГТ не оправдана, т.к. не улучшает результатов стандартного лечения, но повышает токсичность и трудоёмкость. Дальнейшие исследования без изменения парадигмы ГТ нецелесообразны.

ПРЕДКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ПРОТОННОМ КОМПЛЕКСЕ «ПРОМЕТЕУС»

Ульяненко С.Е., Лычагин А.А., Корякин С.Н., Кузнецова М.Н., Исаева Е.В., Чернуха А.Е.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ ФМИЦ им. А.П.Герцена, г. Обнинск, Россия

Актуальность

Лечение онкологических больных протонами, как наиболее конформный метод лучевой терапии, уверенно завоевывает лидерство в перспективах развития инновационных технологий современной медицины. Комплекс «Прометеус» (ЗАО «Протом»), на котором стартуют клинические испытания, может стать первой отечественной серийной протонной установкой.

Материалы и методы

Радиобиологические исследования выполнены на клетках мышиной меланомы B-16 in vitro и беспородных крысах с модельной опухолью саркомой M-1 in vivo. Облучение протонами с энергией от 90 до 110 МэВ клеток осуществляли в монослое в культуральных флаконах Corning (площадь поверхности 25 см^2) в среде RPMI-1640 с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки сканирующим пучком с двух направлений в модулированном пике Брэгга шириной 1 см. Диапазон исследуемых доз – 2–10 Гр. Животных с опухолью облучали с одного направления в дозе 32 Гр. Параллельно проводили облучение биологических объектов на гамма-установке «Луч» (Co60). Протоколы испытаний технических характеристик, систем томографии, планирования, позиционирования и других выполнены в соответствии с ГОСТ.

Результаты

Выполнены комплексные исследования, позволяющие утверждать, что при оценке гомогенности пучка полученное распределение дозы соответствует плану облучения с погрешностью 3%. Экспериментально полученное распределение дозы по объему, показывает, что 95% облучаемого объема получают 95% заданной дозы, что не отличается от тех же значений DVH, полученных при планировании. За пределами контура облучаемого объема расстояние между изодозами 80% и 20% составляет менее 10 мм. Результаты измерений интенсивности пучка показали, что погрешность аппаратной регулировки интенсивности составляет 2%, при допустимом диапазоне регулировки интенсивности (1–100) × 107 частиц за цикл. Длительность облучения опухолей наиболее распространенных объемов (10–200 см^3) с 3-х направлений не превышает 10 мин.

Система позиционирования пациента имеет точность в пределах ± 0,5 мм. При увеличении веса облучаемого объекта точность позиционирования возрастает. Возможное отклонение от требуемой позиции корректируется при помощи встроенного в установку компьютерного томографа.

Показано, что мощность дозы от вторичных нейтронов на расстоянии 100 см от облучаемого объема в 105 раз меньше терапевтической дозы в мишени. Самое высокое значение мощности

эквивалентной дозы в помещениях комплекса, доступных для всех групп лиц, в 3 раза ниже предельно допустимой величины. Результаты определения биологической эффективности согласуются со средними значениями ОБЭ при величине среднедозовой ЛПЭ в модулированном пике Брэгга в диапазоне 6–9 кэВ/мкм, составив значение 1,25 для клеток меланомы В-16 на уровне выживаемости клеток 10 %. Биологическая эффективность протонов по тесту динамики роста модельной опухоли после облучения соответствует принятой в мире величиной 1,1 для сканирующих пучков. Полученные данные могут быть использованы при оценке ожидаемого биологического эффекта при облучении протонами пациентов.

Выводы

Пространственное распределение дозы, длительность сеанса облучения, точность системы позиционирования и оценки ОБЭ согласуются с требованиями, предъявляемыми к установкам для лучевой терапии.

Полученные данные могут быть использованы при оценке ожидаемого биологического эффекта при облучении протонами пациентов.

МЕТОДОЛОГИЯ ПЛАНИРОВАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ГУБЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОНТАКТНЫХ АППЛИКАТОРОВ В БРАХИТЕРАПИИ

Семикоз Н.Г., Горовенко Р.Е., Селивра Ю.Н., Грабовский О.А.

Донецкий областной противоопухолевый центр, Донецк
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

Актуальность

Рак губы составляет около 3% всех злокачественных опухолей. Хирургическое лечение приводит к формированию косметических дефектов и стойкому нарушению функции. Брахитерапия с применением индивидуальных моулдов позволяет подводить большие дозы облучения, точно воздействуя на опухоль, не повреждая окружающие ткани.

Материалы и методы

По данной методике, с применением индивидуальных моулдов нами были пролечены пациенты с раком нижней губы. Больным с I–II стадии заболевания был проведен самостоятельный курс аппликационной брахитерапии разовая доза 3 Гр, суммарная доза 54–60 Гр, 3 раза в неделю. Больные с III стадией получили курс сочетанной лучевой терапии: I этап в объеме дистанционной лучевой терапии на опухоль и пути лимфооттока разовая доза 2 Гр, суммарная 40 Гр, 5 раз в неделю. После перерыва в 3 недели II этап в объеме аппликационной брахитерапии разовая доза 3 Гр, суммарная доза 21–24 Гр, 3 раза в неделю.

Результаты

Для точного подведения предписанной дозы на опухоль всем пациентам проводилось индивидуальное 3D-планирование, которое можно разделить на несколько этапов:

1. Первичный осмотр.

Проводится с целью изучения специфичности локализации опухоли и выбора наиболее приемлемого аппликатора – в данном случае это восковой моулд, который не травмируют поверхность. Он изготавливается индивидуально для каждого больного и точно подгоняется к рельефу губы на конкретном участке.

2. Изготовление аппликатора.

Используемый материал – стоматологический воск, в который по мере формирования имплантируются проводники. Расположение и количество проводников можно варьировать в зависимости от расположения опухоли и ее размеров, что позволяет достичь большей точности и равномерности при построении дозного распределения и сохранить близлежащие здоровые ткани.

3. Расстановка рентген контрастных меток.

Метки расставляются с целью получения информации о границах опухолевой ткани на снимках, полученных на компьютерном томографе. Располагать маркеры необходимо на краях опухолевой ткани, затем на полученных снимках, по этим меткам будет выстраиваться планируемый объем облучения.

4. Получение изображений.

Для опухолей губы применения компьютерной томографии является оптимальным. На КТ мы можем получить необходимую точность позиционирования проводников в дальнейшем компьютерном моделировании.

5. Создание плана.

Эта процедура обычно длится от 30 до 90 минут в зависимости от локализации и количества проводников с источниками. В первую очередь мы описываем критически важные органы, объем облучения и проводники в аппликаторе. Далее определяем позиции остановок источника в проводниках и время воздействия на каждом участке. Это можно сделать как в автоматическом, так и в ручном режиме.

При автоматическом расчете необходимо проверить чтобы разница временных интервалов остановок источника была не более 30%. Это условие необходимо соблюдать для создания равномерного дозного распределения во всем облучаемом объеме.

Выводы

При контрольном осмотре пациентов через 1 месяц после окончания лечения во всех случаях была отмечена полная регрессия опухоли.

Таким образом, брахитерапия с применением моулдов позволяет излечивать опухоли губы без оперативного вмешательства, а также уменьшает частоту лучевых реакций и повреждений.

ПРЕИМУЩЕСТВА МНОГОКАНАЛЬНОГО ВАГИНАЛЬНОГО ЦИЛИНДРА В БРАХИТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ВЛАГАЛИЩА

Семикоз Н.Г., Грабовский О.А.

Донецкий областной противоопухолевый центр, Донецк
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

Актуальность

Основным видом лечения рака влагалища является сочетанная лучевая терапия (СЛТ), которая включает дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) и брахитерапию. Актуальным является применение многоканального аппликатора для формирования оптимального дозного распределения при планировании брахитерапии.

Материалы и методы

В исследование включено 97 больных, из них с первичным раком влагалища – 26 и метастатическим – 71. В зависимости от выбора типа аппликатора больные распределены на две группы. I-я группа (35 больных) пролечена с применением одноканального вагинального аппликатора, с планированием на рентгенаппарате с С-дугой КМС-950 фирмы COMED Medical Sistems, II-я группа (62 больных) с применением многоканального аппликатора «portio» с планированием на 16-тисрезовом компьютерном томографе Light Speed фирмы General Electric. Всем пациенткам проводили сочетанную лучевую терапию по радикальной программе. Схема и режим облучения: внутриполостное облучение РОД 5–6 Гр до СОД 30–36 Гр и дистанционное облучение РОД 2 Гр до СОД 40 Гр на опухоль и до СОД 40–45 Гр на зоны лимфооттока. Брахитерапия проводилась на аппарате MultiSource фирмы Bebig с радиоисточником кобальт-60 высокой активности (HDR).

Результаты

Непосредственные результаты лечения оценивали по степени регрессии опухоли в конце лечения, наличию/отсутствию осложнений в зонах риска (мочевой пузырь и прямая кишка). Положительный ответ: в I-й группе полная регрессия достигнута у 7 (20%) больных, частичная регрессия – у 15 (43%); во II-й группе полная регрессия отмечена у 17 (27%) больных, частичная регрессия – у 34 (55%).

Лучевые реакции в виде цистита и/или колита умеренной степени развились в I –й группе в 6-ти случаях (17%), во II-й в 7-ми (11%).

Выводы

Применение многоканального аппликатора позволяет создавать оптимальное дозное распределение. Это обеспечивает подведение более высокой туморицидной дозы на мишень и уменьшение лучевой нагрузки на окружающие здоровые ткани и критические органы, что в свою очередь повышает эффективность лечения и снижает частоту развития осложнений.

ПАЛЛИАТИВНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Семикоз Н.Г., Тараненко М.Л.

Донецкий областной противоопухолевый центр, Донецк
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

Актуальность

Продолжительность жизни больных после установления диагноза метастатического поражения печени при отсутствии лечения составляет, как правило, не более 6 месяцев. Поэтому исследования, направленные на улучшение выживаемости этой группы пациентов, представляются весьма актуальными.

Материалы и методы

В основу настоящего исследования были положены сведения о 111 больных с метастатическим поражением печени, при злокачественных опухолях различной локализации. В исследуемую группу включены 67 больных, паллиативное лечение которых включало 2–4 курса полихимиотерапии с последующей дистанционной лучевой терапией (через

3 недели) по разработанной нами программе с применением суперфракционирования дозы и использованием радиосенсибилизации.

Лучевую терапию метастазов в печени проводили в режиме суперфракционирования дозы облучения с радиосенсибилизацией: 2 раза в день с РОД-1 Гр, через 4 часа до СОД-30–40 Гр.

Схема проведения лучевой терапии: утром с переднего поля печень облучалась в дозе – 0,1 ГР, затем – 3-х минутный перерыв и с того же поля – 0,9 Гр. С заднего поля – 1 Гр.

Через 4 часа облучалось заднее поле в дозе – 0,1 Гр, 3-х минутный перерыв и с того же поля – 0,9 Гр. С переднего поля – 1 Гр.

Через 2 месяца после окончания курса лучевой терапии проводилась оценка результатов лечения.

Контрольную группу составили 44 больных, которым проводилась системная полихимиотерапия.

Результаты

Средняя продолжительность жизни в исследуемой группе наблюдения составила 1,37 ± 0,17 года. Одногодичная выживаемость составила 34,5 ± 4,27 %, двухлетняя – 14,7 ± 7,3 % и трехлетняя выживаемость – 10,5 ± 8,1%.

Средняя продолжительность жизни в контрольной группе наблюдения составила 0,84 ± 0,14 года. Одногодичная выживаемость составила 14,8 ± 4,27 %, двухлетняя – 6,9 ± 7,3 % и трехлетняя выживаемость.

Выводы

Таким образом, лучевая терапия больных с метастазами в печень при опухолях различных локализаций по разработанной методике с применением суперфракционирования дозы излучения и радиосенсибилизацией, позволяет добиться повышения качества жизни и достоверного увеличения продолжительности жизни пациентов с данной патологией.

ОСОБЕННОСТИ ЛУЧЕВОГО ПАТОМОРФОЗА МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ДВУХЭТАПНОЙ МЕТОДИКИ СЛТ

Семикоз Н.Г., Шумило А.О., Карпушина Т.В.

Донецкий областной противоопухолевый центр, Донецк
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

Актуальность

По данным ВОЗ ежегодно в мире выявляют около 370 тысяч новых случаев рака шейки матки (РШМ), при этом 190 тысяч женщин умирают от этого заболевания. Среди всех злокачественных новообразований женских половых органов РШМ занимает второе место в Украине и первое место в мире.

Материалы и методы

В исследование было включено 275 больных РШМ IIb–IIIa стадии, из них исследуемая группа составила 145 больных, 130 – контрольную. Исследуемой группе больных проводилась сочетанная лучевая терапия (СЛТ) по двухэтапной методике, на 1-м этапе дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) РОД 2 Гр до СОД 30 Гр, внутриполостная брахитерапия (БТ) РОД 10 Гр до СОД 20 Гр; через 3 нед. проводили 2-й этап ЛТ суммарно до 50 Гр ДЛТ и до 50 Гр внутриполостной БТ. Контрольной группе проводилась сочетанная лучевая терапия по стандартной методике.

Результаты

После первого этапа СЛТ операбельными были признаны 68 (46,9%) пациенток исследуемой группы, которым была выполнена радикальная гистерэктомия. При изучении лучевого патоморфоза местно-распространенного РШМ у этих больных отмечены выраженные некротические изменения опухоли при всех гистотипах. Отмечено усиленное разрастание грануляционной ткани, богатой сосудами и воспалительными инфильтратами. Патоморфоз РШМ при разработанной методике сопровождается выраженной иммунной клеточной реакцией, наблюдалось расширение сосудов, лимфостаз, большое количество клеточных элементов лимфоидного ряда. При анализе качественного состава иммунных клеточных инфильтратов наблюдается большое количество активных макрофагов, тучных клеток,

плазмотических клеток, лимфоцитов. Удельный объем сосудов в опухолях всех гистотипов при этом очень высок.

Выводы

Разработанный двухэтапный способ лечения местно-распространенного РШМ позволяет достичь позитивной динамики патоморфоза опухолей шейки матки, что выражается в значительном уменьшении объема паренхимы, уменьшении митотического индекса, увеличении апоптотического индекса, и позволяет перевести неоперабельную форму РШМ в операбельную.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОНФОРМНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Сокуренко В.П., Кузнецов А.Д.

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Химиолучевая терапия больных местно распространенным раком головы и шеи лимитирована местными лучевыми реакциями слизистой орофарингеальной области и проблема ограничения лучевой нагрузки на критические структуры сохраняет свою актуальность. Задачи исследования. Оценить эффективность конформной лучевой терапии, проводимой на фоне монохимиотерапии, по критериям непосредственных и ближайших отдаленных результатов, а также по частоте и тяжести местных лучевых реакций.

Материалы и методы

За период с 2013–2014 гг проведена конформная лучевая терапия с радиомодификацией карбоплатином (100 мг/м^2 еженедельно) 62 больным раком ротоглотки (44) и полости рта (18). Конформную лучевую терапию проводили на линейных ускорителях Precise и Axesse, в режиме конвенциального фракционирования дозы. Профилактика местных лучевых реакций – гидрогелевые материалы с дернатом, лидокаином, прополисом. В терапию сопровождения включали нутритивную поддержку (Нутридринк Компакт).

Результаты

Суммарная очаговая доза варьировала от 64 до 72 Гр; из 62 пациентов в 54% случаев местные лучевые реакции соответствовали 3–4 степени (сплит-курс проведен в 35% случаев). Частота объективного ответа составила 74%, прогрессирование на лечении – 12%. Показатели 1-годичной выживаемости больных раком ротоглотки – 91%, полости рта – 88%

Выводы

При местно-распространенном орофарингеальном раке конформное облучение сопряжено с высоким риском развития местных лучевых реакций слизистой ротоглотки и полости рта, что диктует необходимость активной профилактики этих осложнений.

ПРЕДИКТОРЫ РАДИОЧУВТВИТЕЛЬНОСТИ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ: АНАЛИЗ 640 НАБЛЮДЕНИЙ

Хмелевский Е.В., Бычкова Н.М.

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, г. Москва, Россия

Актуальность

Широкое использование лучевой терапии в лечении костных метастазов диктует необходимость изучения предикторов их радиочувствительности с целью оптимизации параметров облучения, обеспечения дифференцированного подхода к лечению данной категории больных, улучшения локального контроля и качества жизни пациентов.

Материалы и методы

Проведен анализ 640 случаев лучевого лечения симптомных костных метастазов. У 419 (65,4%) пациентов диагностирован рак молочной железы, у 52 (8,1%) – предстательной железы, у 50 (7,8%) – легкого, у 37 (5,5%) – почки, у 13 (2%) – толстой кишки, у 8 (1,3%) – меланома, у 7 (1,1%) – саркомы, у 54 (8,8)% – другие локализации, включая рак мочевого пузыря, щитовидной железы, гинекологические опухоли, карциноид. Преобладали поражения позвоночника и костей таза (48% и 30% соответственно), в 14% случаев метастазы локализовались в длинных трубчатых костях, в 3% – в крестце, прочие локализации составили 4,2%. Частота деформаций в зоне поражения была выше при спинальных метастазах (72,3% случаев) по сравнению с метастазами в длинные трубчатые кости (22,2%) и достоверно реже встречалась в случае рака предстательной железы. Средняя выраженность болевого синдрома составила 2,2 балла по 4-х балльной вербальной шкале интенсивности боли и оказалась достоверно ниже лишь в случае карциноидных опухолей.

Использовали принцип широкопольного облучения в СОД 13-26Гр за 2,3 или 4 фракции по 6,5 Гр, а также классический режим – 46 Гр за 23 фракции.

Результаты

Медиана наблюдения 70 месяцев. Общая эффективность лучевой терапии составила 96,1%. Полный эффект достигнут у 59,1% больных. Рецидив болевого синдрома выявлен у 8,7% пациентов. Частота полного обезболивания оказалась наибольшей при мелкофракционном облучении (77,4%) и достоверно снижалась при использовании 4-х, 3-х и 2-х фракций по 6,5 Гр – 63,6%, 48,7% и 45,6% соответственно ($p < 0,05$). Корреляции между режимом облучения и вероятностью развития рецидива боли выявлено не было. Исходная интенсивность болевого синдрома достоверно влияла на вероятность достижения полного эффекта при всех режимах лучевой терапии. У больных с исходно низким уровнем боли частота полных ответов составила 87,3%, с умеренным – 59,8%, с выраженным – 42,0% ($p < 0,01$). Частота полного обезболивания существенно не отличалась при локализации метастазов в позвоночнике и костях таза (63,4% и 59,3% соответственно), была несколько ниже в случаях поражения длинных трубчатых костей (48,3%) и достоверно снижалась при изолированных метастазах в крестец (27,8%, $p < 0,01$). Деформация кости в зоне облучения не коррелировала с его эффективностью. Высокую радиочувствительность продемонстрировали костные метастазы карциноидных опухолей с частотой полного эффекта 100%, меланомы – 75%, молочной железы – 64%, простаты – 59,6% и сарком – 57,1%. Наиболее радиорезистентными оказались метастазы рака легкого, толстой кишки и почки с вероятностью полного обезболивания 44%, 30,1% и 27% соответственно. При однофакторном дисперсионном анализе достоверное влияние на эффективность лучевой терапии оказали локализация первичной опухоли ($p < 0,001$), число фракций ($p < 0,001$), интенсивность болевого синдрома до начала лечения ($p < 0,001$) и локализация поражения в скелете ($p < 0,02$). При многофакторном анализе MANOVA только локализация первичной опухоли и исходная интенсивность болевого синдрома явились независимыми прогностическими факторами эффективности дистанционной лучевой терапии метастазов в скелет ($p = 0,031$).

Выводы

Локализация первичной опухоли и метастазов в скелете, исходная интенсивность болевого синдрома и величина суммарной очаговой дозы являются предикторами радиочувствительности костных метастазов и достоверно влияют на частоту полного обезболивающего эффекта.

СИСТЕМНОЕ РАДИАЦИОННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ–ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ЭКВИВАЛЕНТ СИСТЕМНОЙ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Шутко А.Н., Екимова Л.П.

ФБГУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербуг, РФ

Актуальность

Антибластическое действие малых – «нетуморицидных» – доз ионизирующей радиации отмечено при реализации метода «общей телерентгенотерапии» еще в начале прошлого века [A.Teschendorff, 1927]. Оно остается наиболее невыясненным, но сохраняющим перспективность до настоящего времени [B.R.Scott, 2008]. Существующие представления о не прямом, опосредованном системой миелоцитопоэза. механизме терапевтического действия тотального / субтотального облучения при солидном злокачественном росте [Гранов А.М., Шутко А.Н., 2002] нуждаются в сравнительном (с системной химиотерапией) анализе на популяционном уровне для их большей надежности. В данном сообщении приведены результаты такого анализа на основе баз данных мировой статистики и собственных исследований.

Материалы и методы

Использованы базы данных по заболеваемости и смертности населения США (National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER 13; American Lung Association (ALA), National Centre for Health Statistics, 2007–2010 and γ-Beagle Dog Tissue Archive from the Northwestern University), Англии (Statistics Team at Cancer Research 2014), Северной Европы (European Network of Economic Policy Research Institutes, ENEPRI 2005), и собственные данные о динамике содержания гематопоэтических стволовых клеток в крови условно здоровых людей разного возраста и в терминальном периоде жизни больных раком легкого и пищевода, полученные методом проточной цитофлуорометрии на установках «FACScan» и «Fortessa» Beckton Dickinson. Построение кинетических зависимостей исследуемых параметров и оценки их статистических характеристик

произведены с помощью программ «Excel» и «Vernier».

Результаты.

Применение цитотоксических препаратов для лечения рака сопровождается выраженными мутагенным и миелосуппрессивным эффектами, сопоставимыми с последствиями общего радиационного воздействия на организм. Отсутствие преимуществ цитотоксической химиотерапии по критерию генотоксичности и единообразие системных реакций кроветворения при действии обоих факторов позволяют оценить последствия системного лечения цитостатиками в терминах однократного облучения тела в дозе D>2,44<5 Гр. Этот результат значительно меньше «туморицидного» диапазона, требуемого для прямого 70–90% цитолиза в ткани любой опухоли, что вынуждает признать существование механизма, опосредующего терапевтические эффекты системной цитотоксической терапии. Один из них – «стимуляция» противоопухолевого иммунитета, другой – временное ослабление трофического влияния стволовых и специализированных лимфоидных клеток на процессы клеточного обновления в любых тканях, включая злокачественные. На правомерность второго указывают: 1) противоположные изменения смертности от злокачественных (снижение) и общесоматических заболеваний (увеличение) при возрастной инволюции вилочковой железы; 2) сочетание большей продолжительности жизни с высокой степенью выраженности неопластических процессов в тканях животных с высоким ресурсом кроветворной системы; 3) преобладание солидных злокачественных новообразований над миелобластозами у тех, кто долго живет при хроническом (в течение всей жизни) радиационном старении; 4) корреляционная связь между пиками смертности и высокими уровнями циркулирующих стволовых гемопоэтических клеток в фазу «турбулентного» кроветворения у больных с солидными новообразованиями.

Выводы

Терапевтические эффекты системной цитостатической терапии (лекарственной и лучевой в дозах до нескольких Гр) формируются ценой временной миелодепрессии, ослабляющей трофическое обеспечение клеточного обновления в неоплазме и нормальных тканях стволовыми клетками и ангиогенными лимфоцитами.

ТЕМПЫ СМЕРТНОСТИ И ЦИРКУЛИРУЮЩИЙ ПУЛ СТВОЛОВЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

Шутко А.Н., Мус В.Ф., Екимова Л.П., Немкова Е.В.

ФГБУ Российский Научный Центр Радиологии и Хирургических Технологий РНЦРХТТ, Санкт-Петербург, РФ

Актуальность

Облучение тела малыми дозами ионизирующей радиации снижает заболеваемость раком легкого и относительную смертность от него [Cohen 1997, Scott 2008]. Так как костный мозг является основной мишенью радиации [Fliedner, Graessle, 2008], сопоставлены динамики стволовых клеток крови и смертности больных распространенным раком легкого.

Материалы и методы

33 пациента с немелкоклеточным распространенным раком легкого, первичные и поступившие повторно получали общепринятую химио-лучевую терапию в РНЦРХТ в Санкт-Петербурге. Исследование, проведенное при информированном согласии, участников, включало контроль выживаемости и параллельный контроль содержания стволовых CD133+ (AT APC, «Miltenyi Biotec), CD34+клеток- предшественников (AT FITC, Dako), фаз синтеза ДНК (S) и митозов (M) в лимфоцитарной фракции крови (техникой «side population» с Hoehst, «BD Pharmingen»). Цитометрические измерения выполнены на цитометре LSR Fortessa (Becton Dickinson). Построение кинетических зависимостей исследуемых параметров и оценки их статистических характеристик произведены с помощью программ «Excel» и «Vernier».

Результаты

Анализ выживаемости разделил больных на две группы. В меньшей группе A (0,37) все умерли в течение 5 месяцев с экспоненциальным темпом смертности kA=0,31 мес-1 (p аппроксимации = 0,006), большая группа B (0,63) уменьшалась в течение 44 месяцев с kB = 0,125 мес-1 (p аппроксимации < 0,001).

В первые 1–5 месяцев с момента постановки диагноза отношения концентраций CD34+/CD133+ клеток превышали контрольные значения в ≈ 2,5 раза (p = 0,001), увеличиваясь с 2,34 до 3,15, а отношения M/S превышали контрольные значения в ≈ 3,3 раза (p < 0,001) постепенно снижаясь с 0,21 до 0,16.

В отдаленные сроки в группе В усредненные значения превышали контроль менее убедительно: в 1,6 раза с p = 0,04 для CD34+/CD133+ или не отличались от его уровня M/Sk = 0,056±0,0165.. При этом направленность изменений во времени оказалась инвертированной: с 1,87 до 1,6 и с 0,043 до 0,094.

Значения CD34+ клеток, в последний год жизни флуктуируют, отражая «турбулентный», симметричный режим воспроизводства стволовых клеток в костном мозге. Период колебаний (2,12 ± 0,1 месяцев) и средняя концентрация клеток (0,101 ± 0,0216%) в диапазоне продолжительности жизни 0–5 месяцев отличалась от тех же параметров для диапазона 5–12 месяцев (4,87 ± 0.51месяцев и 0,025 ± 0,0083%) с p = 0,04 и p = 0.004 соответственно. Быстрые флуктуации содержания стволовых клеток являются признаком претерминального истощения герменативной функции костного мозга по варианту симметричного режима клеточного деления в нем, что создает периодическую смену отимальных условий для начала цитотоксического лечения, подавляющего миелопоэз.

Колебания темпа смертности при продолжительности жизни 0–5 и 5–12 месяцев происходят с периодами 1,94 ± 0,14 и 3,34 ± 0,65, статистически совпадая по величине с периодами клеточных колебаний, но возникая после них, с отставанием примерно на половину длительности соответствующего клеточного периода. В зоне до 5 месяцев жизни средняя амплитуда колебаний смертности составила 0,128 ± 0,0246 относительных единиц, что выше таковой в зоне 5–12 месяцев 0,05 ± 0,0058 (p = 0,02). Статистических различий средних клеточных амплитуд в двух временных диапазонах не установлено.

Выводы

Исследованные пациенты составляют две субгруппы, темп смерти в которых различается в несколько раз. Темпы количественно связаны с усредненным во времени содержанием циркулирующих стволовых гемопоэтических клеток и высокой митотической активностью лимфоцитарной фракции.

РАЗДЕЛ 7. ОБЩАЯ ОНКОЛОГИЯ

ТЕМАТИКА: ОПУХОЛИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОЛИРОВАННОЙ РЕГИОНАРНОЙ ХИМИОИНФУЗИИ У БОЛЬНЫХ С МЕСТНО РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Егоренков В.В., Аксенов М.С., Балахнин П.В., Молчанов М.С., Малых И.Ю., Моисеенко В.М.

Отделение опухолей костей, кожи и мягких тканей ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»
ГБОУ ВПО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», МЗРФ

Актуальность

Основная трудность в лечении сарком заключается в высокой частоте местных рецидивов после произведенных оперативных вмешательств. Большие размеры опухолевых масс, выходящих за пределы анатомических футляров, диктуют необходимость внедрения дополнительных методов воздействия на опухоль для повышения радикализма последующей операции

Материалы и методы

с 2013 по 2015 год в онкоцентре СПб изолированная регионарная химиоинфузия была выполнена 7 пациентам с местно распространенными формами сарком мягких тканей нижних конечностей. Распределение по полу: мужчины – 5, женщины – 2. Диапазон возрастов составил от 55 до 72 лет. Распределение по гистологическому типу: недифференцированная плеоморфная саркома – 3, миксоидная липосаркома – 2, синовиальная саркома – 1, альвеолярная саркома – 1. Все опухоли имели местно-распространенный характер роста, в одном случае опухоль муфтообразно охватывала бедренную артерию (все опухоли стадировались как II B, III). Оценка размеров опухоли до и после инфузии производилась физикально и в соответствии с данными МРТ. Опухолевый объем в каждом из случаев превышал 200 мл. Процедура проводилась по стандартной методике, в качестве химиопрепарата был использован Доксорубицин.

Результаты

оценка эффекта проводилась через 4 недели после инфузии. По ее результатам все пациенты ответили на лечение: из них полных ответов – 3 (42,9%), частичных ответов – 4 (57,1%). По данным физикального осмотра отмечалось уменьшение размеров опухолевого инфильтрата, его «размягчение» и повышение подвижности относительно окружающих тканей. По данным МРТ также отмечалось уменьшение размеров опухоли, появление кистозных полостей, формирование псевдокапсулы. В 100% случаев было зафиксировано уменьшение перитуморального отека. Во всех случаях инфузия не сопровождалась признаками системной токсичности, процедура хорошо переносилась пациентами. Далее всем пациентам производилось хирургическое вмешательство: у 6 пациентов было произведено удаление сарком, у 1 в связи с вовлечением в опухолевый процесс магистрального сосуда – удаление саркомы с резекцией участка бедренной артерии и пластикой сосудистым протезом. Во всех случаях край резекции был оценен как негативный (R0). Ни в одном случае не было зафиксировано появление местного рецидива, срок наблюдения составил 1 год. В двух случаях было отмечено прогрессирование в виде метастатического поражения легких. Все пациенты находились под динамическим наблюдением, дополнительных методов лечения не проводилось.

Выводы изолированная регионарная химиоинфузия является эффективной опцией в лечении больных с местно распространенными формами сарком мягких тканей. Относительная техническая простота ее выполнения вкупе с хорошей переносимостью пациентами делает ее методом выбора в качестве одного из этапов лечения данной группы злокачественных новообразований.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ АБЛЯЦИИ (HIFU) ПОД УЛЬТРАЗВУКОВЫМ НАВЕДЕНИЕМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Миронов С.П., Еськин Н.А., Салтыкова В.Г.

ФГБУ «Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения России, г. Москва, Россия

Цель: Оценить возможности использования ультразвуковой абляции (HIFU-абляции) под ультразвуковой навигацией для лечения метастазов и первичных злокачественных опухолей мягких тканей опорно-двигательного аппарата.

Материалы и методы

Проведено комплексное обследование и лечение методом HIFU-абляции под ультразвуковой навигацией 6-ти больных (5 – мужчин, 1 – женщина) с метастазами злокачественных опухолей в мягкие ткани различной локализации: надостная область лопатки, мышцы передней поверхности бедра, шейка бедренной кости, а так же с первичной опухолью коленного сустава (синовиальная саркома) и тканей стопы (миксоидная липосаркома). Возраст больных от 25 до 65 лет. Всем больным выполнена рентгенография зоны расположения опухоли на аппарате «Duo Diagnost» (Philips), МРТ – 1,5 Т (Philips) с контрастным усилением до и после процедуры HIFU-абляции, УЗ-исследование на аппарате «iU-22» (Philips) широкополосным линейным датчиком 5–12 МГц в различных режимах сканирования и УЗ-абляция патологических очагов на аппарате «JC» (HIFU, Китай). Результаты ультразвукового исследования и лечения были верифицированы с помощью МРТ с контрастированием (6 чел), сцинтиграфии (5 чел) и гистологического исследования препарата после удаления опухоли (1 чел). Под

проводниковой анестезией и общей седацией больным выполнена УЗ-абляция опухолей.

Результаты

Всем больным до HIFU-абляции выполнена МРТ с контрастированием, при которой определялась обильное (4 чел) и среднее (2 чел) накопление контраста в ткани опухоли, а так же сцинтиграфия с высокими показателями накопления радиофармпрепарата (РФП) – более 200 раз превышающее нормативы. До HIFU-абляции у всех 6-ти больных при УЗ-исследовании были выявлены солидные объемные образования мягких тканей различной локализации, в В-режиме эхогенность опухолей была умеренно пониженной (33,3%) и резко пониженной (66,7%), в режиме ЦДК васкуляризация опухоли у 16,6% – не определялась, у 16,7% – была умеренная; у 66,7% – резко выраженная.

Сразу после HIFU-абляции в В-режиме эхогенность опухоли у 16,7% стала умеренно повышенной, у 83,3% – резко повышенной, в режиме ЦДК васкуляризация опухоли – у 83,3% – полностью отсутствовала, у 16,7% – резко уменьшилась.

На 3-е сутки после HIFU-абляции у 66,7% – полностью исчезли болевые ощущения в опухоли, у 33,3% – боль в месте расположения опухоли уменьшилась.

Через 3 недели после УЗ-абляции всем больным повторно выполнена МРТ с контрастным усилением при которой у 100% больных накопление контраста в опухолях в зоне воздействия абляцией не определялось. Через 8 недель одному больному выполнено оперативное удаление опухоли – гистологически в опухоли выявлены зоны некроза; 5-ти больным выполнена повторная сцинтиграфия при которой выявлено значительное снижение (в 8–10 раз по сравнению с первоначальными значениями) накопления РФП.

Выводы

Таким образом, HIFU-абляция под ультразвуковой навигацией может использоваться как паллиативный метод терапии для лечения метастазов и неоперабельных первичных опухолей мягких тканей опорно-двигательного аппарата, однако возможности метода необходимо исследовать дополнительно.

МУЛЬТИМОДАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

Ханевич М.Д., Манихас Г.М., Вашкуров С.М., Куканов М.А., Хазов А.В.

СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

В настоящее время ведётся активный поиск путей профилактики и лечения местных рецидивов сарком мягких тканей. Частота первичных рецидивов достигает 20–30% от всех прооперированных пациентов. В то же время, частота повторных рецидивов достигает 50%.

Материалы и методы

С целью улучшения результатов лечения пациентов с рецидивами сарком мягких тканей мы использовали комбинацию хирургического лечения с предоперационной рентгенэндоваскулярной эмболизацией сосудов, питающих опухоль и криохирургическим воздействием на ложе удалённой опухоли.

Основную группу нашего исследования составили 64 пациента с повторными рецидивами сарком мягких тканей конечностей, которым была проведена предоперационная селективная рентгенэндоваскулярная эмболизация питающих сосудов с последующим интраоперационным криовоздействием на ложе удалённой опухоли. Этим пациентам первым этапом удалось провести частичную и полную редукцию кровотока в опухоли с помощью рентгенэндоваскулярного метода. Следующим этапом было хирургическое удаление рецидива с сохранением конечности и её функции. Затем проводилось криовоздействие на ложе удалённой опухоли.

В контрольную группу вошёл 81 больной. Данная группа была сопоставима с основной по клинико-социальным показателям. Эти пациенты были оперированы в период с 1995 по 2005 год, до технических возможностей применения рентгенэндоваскулярных методик и криодеструкции.

Результаты

Период наблюдения составил от 3 до 7 лет. Расчётный объём интраоперационной кровопотери снизился с 620 до 440 мл. Местный рецидив развился у 7 (13,5%) пациентов основной группы и у 14 (21,9%) пациентов контрольной группы. Отдалённые метастазы диагностированы у 5 (9,6%) пациентов основной группы и у 8 (12,5%) пациентов контрольной группы.

В основной группе за время наблюдения умерло 8 (15,4%) пациентов. Из них от прогрессирования заболевания – 4 (7,7%) пациента. В контрольной группе умерло 10 (15,6%) пациентов. Из них 7 (10,9%) пациента от прогрессирования опухолевого процесса.

Выводы

Удалось добиться снижения объёма интраоперационной кровопотери в 1,4 раза.

Число повторных местных рецидивов сарком мягких тканей снизилось в 1,6 раза, при увеличении количества органосохраняющих вмешательств.

Мультимодальный подход способен улучшить результаты лечения пациентов с рецидивами сарком мягких тканей конечностей

ТЕМАТИКА: ЗАБРЮШИННЫЕ ОПУХОЛИ

НАШ ОПЫТ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ 19 БОЛЬНЫХ ЛЕЙОМИОСАРКОМОЙ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ

Стилиди И.С., Калинин А.Е., Губина Г.И.

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва

Актуальность. Основным методом лечения больных лейомиосаркомой нижней полой вены (ЛНПВ) является хирургический, однако такие операции относятся к категории высшей степени сложности.

Материалы и методы

Мы провели ретроспективный анализ результатов лечения 19 больных ЛНПВ, которым были выполнены хирургические вмешательства в абдоминальном отделении ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в период с 2003 по 2014 годы. Средний возраст составил 51 ± 8 лет, размер опухоли 12,7 ± 3,6 см. Поражение только одного сегмента нижней полой вены (НПВ) было диагностировано у 57,9% (n = 11) пациентов, в 42,1% (n = 8) случаях опухолью были поражены 3 и более сегмента, причем у 5,3% (n = 1) больных опухоль достигала камер сердца.

Результаты

Всем 19 больным были выполнены радикальные операции. 21% (n = 4) пациентов произведена циркулярная резекция + перевязка НПВ, циркулярная резекция+протезирование НПВ 31,6% (n = 6), продольная резекция 15,8% (n = 3), циркулярная резекция, протезирование НПВ, имплантация левой почечной вены в протез 5,3% (n = 1), продольная резекция НПВ+тромбэктомия 5,3% (n = 1), циркулярная резекция НПВ+протезирование НПВ+тромбэктомия 10,5% (n = 2), циркулярная резекция+перевязка НПВ+тромбэктомия-10,5% (n = 2). Средняя интраоперационная кровопотеря – 4500 мл. Частота послеоперационных осложнений составила 52,6% (n = 10). Послеоперационная летальность 5,3% (n = 1). Общая 1 и 2-х летняя выживаемость составила 86%,68%, безрецидивная – 67% и 50% соответственно.

Выводы

Представленные данные указывают на целесообразность агрессивного хирургического подхода в лечении больных ЛНПВ, а целенаправленное планирование является залогом успешности операции.

ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕОРГАННЫХ ЗАБРЮШИННЫХ САРКОМ И ИХ РЕЦИДИВОВ

Щукин В.В., Гафтон Г.И., Синячкин М.С.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова МЗ РФ», г. Санкт-Петербург

Актуальность

Неудовлетворительные результаты, отсутствие чётких тактических решений в лечении местно-распространённых забрюшинных сарком и, особенно, их рецидивов вынуждают к проведению всестороннего анализа и поиску новых вариантов лечения.

Материалы и методы

В исследование включено 368 больных с забрюшинными опухолями. Возраст больных колебался от 22 до 81 лет, распределение по гендерному признаку: 28,8% мужчин и 71,2% женщин. 59,2% больных госпитализированы

в клинику по поводу рецидива опухоли, 39,4% после лечения и пробных операций в других учреждениях здравоохранения. Преимущественное большинство составили больные с размерами опухоли более 10 см. В нашей когорте не встречались опухоли категории T1. Морфологический диагноз опухоли был установлен до операции в 89,7% случаев; обязательным условием являлся пересмотр материала и гистологических препаратов из других лечебных учреждений. Распределение по гистологическому строению опухоли было следующим: липосаркома – 44,9%, нейрогенные саркомы – 20,6%, фиброзная гистиоцитома – 15,8%, лейомиосаркома – 12,6%, другие опухоли (гемангиоэндотелиома, параганглиома, внекостная саркома Юинга) – 10%.

Результаты

Хирургическое лечение предпринято у всех больных. В 5,1% случаев операция ограничена пробной лапаротомией: у всех пациентов имел место рецидив заболевания. Комбинированные операции с мультивисцеральными резекциями составили 60,5% от числа всех операций. У 12 пациентов с гигантскими размерами опухоли, с выраженными функциональными нарушениями во всех случаях удалось выполнить хирургическое пособие в объёме 100% циторедукции. Осложнения после операции отмечены у 20,9% больных: из них, 62,3% – гнойно-воспалительного характера, 31,1% – кровотечение в раннем послеоперационном периоде и ДВС – синдром, 5,1% – кишечная непроходимость. Послеоперационная летальность составила – 6,5%, причиной смерти были острое кровотечение и перитонит. Из числа больных обратившихся в клинику по поводу рецидива опухоли в сроки от 11 до 48 месяцев составило 22,2%. Из них, 81,7% изначально оперированы по поводу рецидива либо после попытки хирургического лечения в других учреждениях здравоохранения. 1-, 3-, 5 летняя выживаемость составили соответственно 100% – 63,3% – 48,9%.

Выводы

В лечении забрюшинных неорганных сарком и их рецидивов адекватное хирургическое пособие является приоритетным. Операции с мультивисцеральными резекциями значительно не влияют на послеоперационную летальность. Результаты лечения далеки от желаемых, что побуждает к улучшению существующих и к поиску альтернативных методов лечения.

ТЕМАТИКА: САРКОМЫ

«НЕФРОСОХРАННЫЕ» ОПЕРАЦИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЗАБРЮШИННЫМИ НЕОРГАННЫМИ САРКОМАМИ

Давыдов М.М., Архири П.П., Никулин М.П., Стилиди И.С.

ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Актуальность

Нефрэктомия при вовлечении почки и ее капсулы в опухолевый процесс при забрюшинных опухолях до недавнего времени являлась стандартом, однако влекла за собой вероятность развития почечной недостаточности и ограничивала возможности послеоперационного лекарственного лечения.

Цель исследования: оценка возможности сохранения почки при вовлечении ее в опухолевый процесс в хирургическом лечении больных забрюшинными саркомами.

С 2005 по 2015 гг. в абдоминальном отделении Российского Онкологического Центра им.Н.Н.Блохина 30 пациентам неорганными забрюшинными опухолями с вовлечением почки выполнены радикальные «нефросохранные» операции. У 14 пациентов было выявлено «муфтообразное» вовлечение почки.

Результаты

Липосаркома диагностирована у 19 пациентов, по одному наблюдению были представлены: злокачественная шваннома, лейомиосаркома, параганглиома, гистиоцитома, синовиальная саркома, примитивная нейроэктодермальная опухоль (PNET). В 5 случаях опухоль имела доброкачественный характер: липома – 4 больных, внутривенный лейомиоматоз – 1 паци-

ентка. 7 больным выполнялись повторные операции, в том числе 5 больным в последующем выполнена нефрэктомия в связи с рецидивом заболевания. 11 больным проводились курсы химиотерапии в послеоперационном периоде. 4 больных умерло в отдаленные сроки (3 от прогрессирования заболевания).

Выводы

Вовлечение в опухолевый процесс почки при забрюшинных саркомах не является абсолютным показанием к нефрэктомии. «Нефросохранные» операции технически выполнимы даже при «муфтообразном» вовлечении почки. Сохранение почки позволяет проводить более интенсивные курсы химиотерапии.

МЕСТНАЯ И СИСТЕМНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ РЕГИОНАРНОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ КОНЕЧНОСТЕЙ

Гафтон Г.И., Гафтон И.Г., Петров В.Г., Семиглазов В.В., Семилетова Ю.В., Зиновьев Г.В.

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

Актуальность

Неудовлетворительные результаты, отсутствие чётких схем в лечении местно распространённых сарком мягких тканей и меланом кожи конечностей вынуждают к разработке новых методов лечения, таких как ИРП конечностей. В связи с этим актуально изучение причин возникновения и путей профилактики осложнений, связанных с данной хирургической процедурой

Материалы и методы

В исследование включено 70 больных, которым выполнено 76 ИРП с мелфаланом. Препарат применялся в стандартной дозировке (13 мг/л для верхней и 10 мг/л для нижней конечности) при температуре перфузата 40–41°С. В ходе процедуры осуществлялся мониторинг концентрации мелфалана в перфузионном растворе замкнутого круга, а также в системном кровообращении на 5, 30 и 60 минутах ИПР. Проанализированы частота и причины местной и системной токсичности, оцененной в соответствии с критериями ВОЗ и шкалой Wieberdink

Результаты

Зарегистрированы признаки как местной, так и системной токсичности. Наиболее часто встречались местные осложнения I (40%) и II (56%) степени: отёк конечности, гиперемия кожи, боли по ходу сосудов и парестезии. Данные осложнения возникали из-за синергетического местного токсического воздействия цитостатика и высокой температуры на здоровые мягкие ткани конечности. Самым частым осложнением явился отёк конечности, который зарегестрирован у 58% больных. Практически все осложнения носили временный характер. Системная токсичность в основном была ограничена гематологическими осложнениями: гранулоцитопения I–II степени (53%), тромбоцитопения I–II степени (41%) и анемия I–II степени (32%). В одном случае в связи с профузным кровотечением, обусловленным распадом опухоли, была выполнена ампутация конечности. При оценке концентрации мелфалана в системном кровотоке не зарегистрировано превышения порогового уровня. Частота и тяжесть осложнений соответствовала международным данным

Выводы

Гипертермическая изолированная регионарная химиоперфузия является эффективной и сравнительно безопасной методикой. Местные и системные осложнения носят в основном временный характер и в большинстве случаев успешно купируются консервативным путем.

РЕЗЕКЦИЯ И ПЛАСТИКА МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЗАБРЮШИННЫМИ НЕОРГАННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Стилиди И.С., Давыдов М.М, Никулин М.П.

ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия.

Актуальность

Хирургическое лечение больных забрюшинными саркомами является сложной проблемой. До недавнего времени вовлечение магистральных сосудов в опухолевый процесс являлось противопоказанием к операции.

Цель исследования: оценить возможность выполнения ангиопластических операций при

вовлечении в опухолевый процесс магистральных сосудов.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ хирургического лечения больных забрюшинными саркомами с вовлечением магистральных сосудов. С 2000 по 2013 годы в абдоминальном отделении в Российском Онкологическом Центре 8 пациентам с тазовыми опухолями выполнены резекции и пластики подвздошных сосудов.

Результаты

Липосаркома диагностирована у пяти пациентов, шваннома – у одного, лейомиосаркома – у двух. У одной пациентки через 23 месяца после протезирования подвздошной артерии в связи прогрессированием заболевания выполнено повторное вмешательство с протезированием бифуркации аорты. У 5 пациентов операции носили комбинированный характер. Двум пациенткам с липосаркомой G1 выполнялись повторные операции в отдаленные сроки. У всех пациентов выявлено истинное врастание опухоли в сосуд. Из 8 пациентов двое с лейомиосаркомой умерли в отдаленные сроки от прогрессирования заболевания.

Выводы

Опухолевая инвазия подвздошных сосудов у больных забрюшинными саркомами не является противопоказанием к оперативному вмешательству. Комбинированные ангиопластические операции увеличивают продолжительность жизни больных местно распространенными неорганными забрюшинными саркомами даже в случаях их паллиативного характера.

ЧРЕСКОЖНАЯ ВЕРТЕБРОПЛАСТИКА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЗВОНОЧНИКА. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Егоренков В.В., Багаманов Е.С., Малых И.Ю., Головченко Р.В., Молчанов М.С., Аксёнов М.С.

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированых видов медицинской помощи (онкологический), г.Санкт-Петербург, Россия
ГБОУ ВПО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», МЗ РФ г.Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

В структуре опухолей костей скелета преобладают вторичные поражения, что составляет 96%, при этом чаще имеет место множественное поражение позвонков. Адекватное и своевременное оказание помощи этой категории пациентов имеет большое значение для улучшения качества жизни, уменьшения выраженности болевого синдрома.

Материалы и методы

В группу исследования вошли 87 пациентов с метастатическим поражением позвоночника проходивших лечение в онкоцентре СПб за период с 2013 по 2014 год. За указанный период выполнено 87 вертебропластик. Из них 15 многоуровневых. По нозологическим формам пациенты распределись следующим образом: 34 пациента – рак молочной железы, 12 – злокачественными образованиями почек, 17 – рак предстательной железы, 11 – колоректальный рак, 5 – лимфопролиферативные заболевания, 8 – метастатическое поражение позвоночника без выявленной первичной локализации опухоли. Пациенты находились на разных этапах проведения лекарственного лечения и предъявляли жалобы на боли в позвоночнике 76%, в остальных случаях выраженного болевого синдрома не наблюдалось. Перед выполнением оперативного лечения больным выполнено МРТ и МСКТ позвоночника. При наличии очагов деструкции без нарушения целостности кортикального слоя произведена вертебропластика под контролем С-дуги.

Результаты

Период реабилитации составил от 1 до 2 суток. Средняя продолжительность госпитализации 3 дня. Осложнений не было. После выполнения вертебропластики пациенты продолжили получать системную химиотерапию, на фоне стойкого снижения болевого синдрома. За период наблюдения патологических переломов не отмечено.

Выводы

Выполнение вертебропластики не приводит к перерыву в системном лечении. Возможно выполнение операции амбулаторно под местной анестезией. После поведенного лечения снижается интенсивность болевого синдрома и риск патологического перелома позвонков. При правильном техническом выполнении практически не бывает осложнений.

ПРИМЕНЕНИЕ ДЕНОСУМАБА У БОЛЬНЫХ С ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛЬЮ КОСТИ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ХИРУРГИЧЕСКОМУ МЕТОДУ ЛЕЧЕНИЯ

Егоренков В.В., Головченко Р.В., Чубенко В.А., Багаманов Е.С., Малых И.Ю., Моисеенко В.М.

Отделение опухолей костей, кожи и мягких тканей ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»
ГБОУ ВПО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», МЗ РФ

Актуальность

Основной подход при лечении больных ГКО предусматривает применение хирургических методик, которые не всегда приводит к желаемым функциональным результатам. Промежуточные данные клинических исследований по использованию деносумаба свидетельствуют о возможности внедрения нового лекарственного метода лечения.

Материалы и методы

В КНПЦСВМП (о) с мая 2012 года по январь 2015 года 13-ти пациентам было назначено лечение препаратом деносумаб. Во всех наблюдения диагноз был подтвержден гистологическим путем. Все пациенты получали Деносумаб 120мг п/к по схеме 1, 8, 15, 28 сутки далее 1р/ 28 дней. На фоне лечения, ежедневный прием кальция 500 мг/сутки, кальциферола (Д3) 500 Ме/ сутки.

Результаты

Оценка результатов лечения производилась в зависимости от локализации (в 75% случаев встречалось изолированное поражение длинных трубчатых костей), распространенности опухолевого процесса (очаг деструкции более чем у 60% больных достигал 4–5 см в наибольшем измерении), возраста больного, наличия болевого синдрома, нарушения функции пораженной конечности. Медиана времени наблюдения за больными составила 34 месяца. Максимальная длительность терапии 18 месяцев. Применение деносумаба показало хорошую переносимость, серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. Наиболее часто встречающимся нежелательным явлением была гипокальциемия (5%), во всех случаях – без клинических проявлений. На момент промежуточного анализа, случаев прогрессирования заболевания выявлено не было. В 75% случаев был достигнут объективный ответ, в 60% случаев получено полное купирование болевого синдрома, случаев полного ответа отмечено не было.

Выводы

Препарат деносумаб показал высокую эффективность и низкий профиль токсичности, что предопределяет возможность широкого внедрения данного лекарственного метода лечения как альтернатива хирургическому подходу на ранних этапах развития опухолевого процесса.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ САРКОМЫ М-1 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ АМИДОАМИНХЛОРИНА

Каплан М.А., Галкин В.Н., Романко Ю.С., Пономарев Г.В.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Обнинск, Россия

Основной задачей в области фотодинамической терапии (ФДТ) является разработка и применение новых лекарственных форм фотосенсибилизаторов (ФС), повышающих эффективность лечения при минимальном повреждении окружающих здоровых тканей.

Цель работы – изучение эффективности ФДТ саркомы М–1 с применением липосомальной формы амидоаминхлорина.

Материалы и методы

Исследования проведены на 113 самках беспородных крыс с экспериментальной опухолью саркомой М-1. В качестве ФС использовали амидоаминхлорин (ААХ) и липосомальный амидоаминхлорин (лААХ), являющиеся химической модификацией хлорина е6.

ФДТ проводили с использованием ФС в дозе 1,25–1,5 мг/кг, плотности мощности лазерного излучения (Ps) – 0,34–0,49 Вт/см^2 и плотности энергии лазерного воздействия (Es) – 150–300 Дж/см^2.

Через 3,5 часа после внутрибрюшинного введения Ф>С проводили лазерное облучение опухоли.

Животные при проведении ФДТ находились под общим тиопенталовым наркозом.

Источником лазерного излучения служил лазерный аппарат «Аткус – 2» с длиной волны

излучения 662 ± 1 нм. Диаметр светового пятна составлял 1,5 см. Объём опухоли измеряли до проведения ФДТ, на 3, 7, 10, 14, и 21 сутки после ФДТ.

Противоопухолевую активность ФС оценивали в зависимости от регрессии опухоли.

Статистический анализ результатов исследований проводили в компьютерной программе «Statistica 6» с помощью описательной статистики, непараметрического метода U теста Манна-Уитни, непараметрического однофакторного дисперсионного анализа – метода Краскела-Уоллиса.

Результаты

После ФДТ с использованием ААХ во всех группах и по всем срокам исследования наблюдался противоопухолевой эффект, который выражался в торможении роста и регрессии опухоли. По мере увеличения дозы ФС, плотности энергии и плотности мощности лазерного излучения процент полной регрессии (ПР) опухоли возрастал. При использовании дозы ФС – 2,5 мг/кг, Ps – 0,49 Вт/см^2 и Es – 300 Дж/см^2 до конца исследования (до 21 суток после ФДТ) ПР опухоли наблюдалась у 100% животных. При данных параметрах проведения ФДТ отмечали максимальную противоопухолевую эффективность.

При проведении ФДТ и использовании ААХ в дозе – 1,25 мг/кг, Ps – 0,34 Вт/см^2 и Es – 150 Дж/см^2 ПР составил 50%.

После ФДТ с лААХ, проведенной с теми же дозами ФС и параметрами лазерного излучения как с ААХ, мы также получили противоопухолевый эффект во всех исследуемых группах животных. Мы наблюдали ПР опухоли у 100% животных при использовании ФС в дозе 1,25 мг/кг, Ps – 0,49 Вт/см^2 и Es – 150 Дж/см^2 лазерного излучения.

В контрольной группе не отмечалось снижения темпа прироста и регрессии опухоли.

Таким образом, ФДТ с ААХ и лААХ является эффективной противоопухолевой терапией. При всех изученных параметрах проведения ФДТ и на всех сроках исследования мы наблюдали ингибирующий эффект. При проведении ФДТ с использованием лААХ противоопухолевый эффект отмечался при использовании в 2 раза меньшей дозы ФС и в 2 раза меньшей Es лазерного излучения.

Выводы

Методики ФДТ с использованием лААХ и ААХ по результативности сопоставимы между собой.

При этом при использовании лААХ аналогичная высокая эффективность ФДТ достигается при снижении в 2 раза дозы ФС и Es лазерного излучения.

РАЗДЕЛ 8. ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ И РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Тихановская Н.М., Владимирова Л.Ю.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность

Рецидивы лимфомы Ходжкина (ЛХ) наблюдаются у 10–40% больных. Половина рецидивов отмечается в 1 год после окончания лечения и еще 20–25% – в течение 2 года, остальные – позже. Цель исследования: оценка результатов лечения больных с рецидивами ЛХ и сравнительный анализ эффективности схем полихимиотерапии 2-й линии.

Материалы и методы

Проведено лечение 18 больных ЛХ IIA, Б, IIIA, Б, IVA, Б стадии (с промежуточным и неблагоприятным прогнозом) с рецидивами по схемам ESHAP, IGEV, CAVP.

Результаты

В ретроспективном анализе выделена группа больных ЛХ с промежуточным неблагоприятным прогноза, с III и IV стадиями, с симптомами интоксикации. Дополнительная оценка факторов риска по международному прогностическому индексу (IPS) позволила выделить прогностически крайне неблагоприятную группу больных с высоким риском неудачи лечения. Большие трудности представило лечение больных, не достигших полной ремиссии после комплексного лечения, а также больных с короткой ремиссией. Применение стандартных схем 2-й линии не позволило достичь полной ремиссии ни в одном случае, а у некоторых больных прогрессирование заболевания наблюдалось во время проведения курса полихимиотерапии, в связи с чем возникла необходимость в таких схемах лечения, которые бы принципиально отличались по составу и режиму введения химиопрепаратов. Лечение этой группы больных проводилось по схемам ESHAP, IGEV; а пациентов с множественными рецидивами, особенно с затрудненным доступом к периферическим венам по пероральной схеме CAVP. Необходимо отметить прекрасную переносимость лечения, отсутствие осложнений и минимальные проявления токсических эффектов, учитывая длительный анамнез заболевания, предшествующую многокурсовую полихимитерапию и лучевое лечение. Это позволило провести каждому пациенту курсы химиотерапии без редуцирования доз соответственно дням и периодичности введения.

Выводы

Анализ проведенного исследования показал, что эффективность лечения зависит не столько от стадии и наличия общих симптомов, сколько от общей массы опухоли, а также необходимость выделения прогностических групп, каждой из которых соответствует свой объем терапии.

МЕДИАСТИНАЛЬНАЯ ЛИМФОМА СЕРОЙ ЗОНЫ

Артемьева А.С.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

Медиастинальная лимфома серой зоны редко встречающийся варинат лимфомы с характеристиками промежуточными между классической лимфомой Ходжкина и первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомой, в связи с чем как правило представляет существенные сложности для диагностики.

Материалы и методы

Нами было изучено 11 случаев МЛСЗ, выполнялась рутинная окраска гемтоксиллином и эозином, и иммуногистохимическое исследование со спектром антител: LCA, CD20, CD3, CD15, CD30, CD10, CD23, EMA, ALK, PAX-5, BOB.1, OCT-2, mum 1, p65, MAL, Ki67.

Результаты

Медиастинальная лимфома серой зоны (МЛСЗ) впервые была описана в 2005 г, в 2008 году, как самостоятельная нозологическая единица («В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с чертами промежуточными между ДВКЛ и классической лимфомой Ходжкина»), эта лимфома была включена в классификацию ВОЗ на основании исключительно гистологических и иммуногистохимических параметров. Чаще встречается у молодых мужчин, обычно в возрасте 20–40 лет. Чаще всего болезнь представлена объемными массами в переднем средостении, с или без вовлечения надключичных лимфоузлов. Другой феномен, который может быть связан с лимфомами серой зоны – это возникновение классической лимфомы Ходжкина и медиастинальной В-клеточной лимфомы как сложной (составной, двухкомпонентной) лимфомы, или развитие их последовательно в различные отрезки времени (метахронно). Хотя любой вариант лимфомы может быть первым, более часто изначально возникает лимфома Ходжкина, которая рецидивирует в виде ПМВЛ, часто в течение первых нескольких лет. В изученных нами случаях средний возраст пациентов составил 34,2 года, среди заболевших преобладали мужчины (1,4:1). Большинство пациентов имели массивное объемное образование в средостении с распространением на соседние структуры и органы. В 8 из 11 случаев опухоли имели композитное строение: участки, по клеточному составу и гистоархитектонике напоминающие классическую лимфому Ходжкина (клетки Ходжкина и Рид-Штернберга на фоне смешанноклеточного инфильтрата, формирующие нодулярные структуры в фиброзной строме), чередующиеся или смешанные с участками, характерными в большей мере для первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (центробласто-подобные клетки со светлой цитоплазмой, интерстициальный фиброз стромы). В двух случаях выявлено метахронное возникновение различных гистологических структур. В одном случае опухоль имела строение харак-

терное для нодулярного склероза кЛХ, но клетки интенсивно экспрессировали LCA, CD20, PAX-5, кроме того была выявлена положительная реакция с антителами к CD23 и OCT-2. В целом в 9 из 11 исследованных случаев МЛСЗ выявлялась позитивная реакция с антителами к CD23, PAX-5, OCT-2 и MAL, 8 из 11 – экспрессировали BOB.1; CD10 был негативен во всех случаях; ядерная экспрессия p65 не была выявлена.

Выводы

Высокая частота композитного строения требует выполнения расширенных биопсий из разных участков образования для постановки точного диагноза. Все лимфомы средостения, в том числе с классической морфологией лимфомы Ходжкина должны быть исследованы с применением иммуногистохимического метода, для выявления возможной МЛСЗ.

ОПТИМИЗАЦИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕС-ВИРУС ИНФИЦИРОВАННЫХ (ГВИ) НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ (НХЛ) С УЧЕТОМ МОЛЕКУЛЯРНЫХ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА

Абдиганиева С.Р., Пулатов Д.А., Абдурахманов Д.А., Авезмуратова Г.А., Туйджанова Х.Х.

Республиканкий Онкологический научный центр, г. Ташкент, Узбекистан

Актуальность

Изучение вирусного фона у больных НХЛ показало, что у ГВИ, составляющих 30–40% от общего числа пациентов, чаще отмечаются случаи резистентности к химиотерапии и рецидивы. Сутью метода лечения является улучшение результатов ПХТ путем выявления вирус инфицированности и оптимизации схемы включающего химиотерапию и противовирусную терапию.

Материалы и методы

К основным этапам выполнения исследования включались: дополнительное к стандартному, обследование пациентов на вирус инфицированность, при положительных результатах совместно с химиотерапией в комплекс лечения включена антивирусная терапия. Оценка эффективности лечения проводился согласно международным критериям (непосредственные и отдаленные результаты, качество жизни). Методом ПЦР-диагностики у больных НХЛ определяли вирусологический статус (ВПГ 1/11, ВПЧ, ЦМВ, ВЭБ, ВВЗ) и проводили молекулярно-биологические исследования (авидность, интерфероновый и иммунологический статус, CD95+) для определения роли вирусов в развитии НХЛ (гистологический тип, клиническое течение в зависимости от возраста и пола). У всех больных диагноз установлен на основании результатов комплексного обследования: IIA стадия НХЛ выявлена у 13 (33,3%), IIB у 12 (30,7%), IIIB стадия у 14 (36%) больных. Всем больным проведено 2 курса ПХТ по схеме CHOP-21. Между курсами химиотерапии больные получали противовирусную терапию (интерферон альфа-2b 3 млн МЕ 3 раза в неделю).

Результаты

Всем больным проведено 2 цикла полихимиотерапии по схеме CHOP-21. Между курсами химиотерапии больные получали противовирусную и иммунотерапию – интерферон альфа-2b 3 млн МЕ 3 раза в неделю. До начало лечения и после двух курсов полихимиотерапии проводилось вирусологическое и иммунологическое исследование. У 11 больных НХЛ исходный уровень ВПГ½, ВЭБ, ЦМВ в плазме крови –отрицательный; у всех больных отмечалось высокая авидность ВПГ½ – в среднем 94,3% (> 50%), а так же высокая авидность ЦМВ – в среднем 72,2% (> 50%). При исследовании выраженность CD95+ у 7 больных с НХЛ IIAст отмечались выше нормы 51% (в норме 16–24%), у остальных 32 больных концентрация маркера была в пределах или у верхней границы нормы. При иммунологическом обследовании у 33 больных отмечался дисбаланс иммунорегуляторных популяций Т-лимфоцитов, подавление ИРИ и увеличение количества киллерных клеток. Только у 3 больных с НХЛ IIIБст клеточное звено иммунитета оказалось в норме. Показатели интерфероного статуса у всех больных были выше нормы.

После проведенного лечения у 26 из 39 больных (66,6%) отмечалась частичная регрессия опухолевого процесса (на 50% и более), у остальных 11 (28,2%) – стабилизация процесса (25%). Прогрессирование наблюдалось у 2 (5,2%) больных после проведенного лечения. У 62% больных имело место повышение уровня CD95+. У всех 39 больных после лечения отмечалось снижение уровня в крови естественных киллеров (CD16+) и повышение показателей иммунологического статуса.

Выводы. При лечении ГВИ НХЛ с использованием стандартной химиотерапии по схеме CHOP-21 с включением противовирусной и иммунной терапии отмечается повышение активации пролиферации и апоптоза лимфоцитов, а также повышение показателей иммунологического статуса, что привело к улучшению результатов комбинированного лечения у больных НХЛ.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ СРЕДОСТЕНИЯ ИЗ КРУПНЫХ КЛЕТОК

Артемьева А.С., Семиглазова Т.Ю., Моталкина М.С., Франк Г.А.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

ПМВЛ, МЛСЗ, лимфому Ходжкина и ДВКЛ можно объединить в группу В-клеточных лимфом средостения из крупных клеток. В части случаев они представляют существенные сложности для дифференциальной диагностики. При этом каждая нозологическая форма отличается своеобразием проявлений, а подходы к терапии членов этой группы существенно разнятся.

Материалы и методы

Было исследовано 67 случаев первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ПМВЛ), 26 случаев классической лимфомы Ходжкина и 18 случаев диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДВКЛ) с первичным или преимущественным вовлечением средостения, а также 11 случаев медиастинальной лимфомы серой зоны (МЛСЗ). Во всех случаях выполнялась рутинная окраска гемтоксиллином и эозином, и иммуногистохимическое исследование со спектром антител: LCA, CD20, CD3, CD15, CD30, CD10, CD23, EMA, ALK, PAX-5, BOB.1, OCT-2, mum 1, p65, MAL, Ki67. Окончательный диагноз был установлен в соответствии с критериями ВОЗ (2008 г).

Результаты

Средний возраст пациентов составил: 36 лет для классической лимфомы Ходжкина, 31,8 года для первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, 46,5 для диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и 34,2 года для медиастинальной лимфомы серой зоны. Во всех группах кроме МЛСЗ преобладали женщины. Все случаи, диагностированные как ПМВЛ демонстрировали интенсивную ядерную экспрессию транскрипционных факторов PAX-5, BOB.1 и OCT-2; 45% из них – ядерную экспрессию белка p65; 69% – были позитивны к CD23; 67% – экспрессировали мембранно-ассоциированный белок MAL; CD10 выявлялся менее чем в 3% случаев; CD30 позитивен в 84%. В то время как ДВКЛ экспрессировали CD10 в 37,5%; CD23 – менее чем в 7% случаев; CD30 – в 7%; экспрессии p65 и MAL не было выявлено в исследованных случаях; при этом транскрипционные факторы так же позитивны в 100%. В случае кЛХ CD30 выявлялся в 100%; все случаи были негативны к CD10; в одном случае выявлена экспрессия белка MAL (3,8%); в одном – экспрессия BOB.1 и в 2 – OCT-2 (7,6%), но ни в одном случае не было выявлено их одновременной экспрессии. В 9 из 11 исследованных случаев МЛСЗ выявлялась позитивная реакция с антителами к CD23, PAX-5, OCT-2 и MAL, 8 из 11 – экспрессировали BOB.1; CD10 был негативен во всех случаях; ядерная экспрессия p65 не была выявлена.

Выводы

ДВКЛ, ПМВЛ, МЛСЗ и классическая лимфома Ходжкина представляют собой единую группу заболеваний, имеющих общие звенья патогенеза, в ряде случаев сходную морфологию и иммунофенотип, что создает сложности в дифференциальной диагностике. Только комплексное использование доступных методов и антител, позволяет установить точный диагноз.

ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ

1, 2 Зюзгин И.С., 2 Рябыкина О.Е., 4 Попова М.О., 4 Зубаровская Л.С., 4 Афанасьев Б.В., 3, 4 Климко Н.Н.

1 НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, химиотерапевтическое отделение онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга, Санкт-Петербург Россия;
2 Ленинградская Областная Клиническая Больница, отделение онкогематологии №2, г. Санкт-Петербург Россия;
3 Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;
4 Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, НИИ Детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург;

Актуальность

Развитие инвазивного аспергиллеза (ИА) у пациентов с острыми лейкозами, связано с повышением летальности на фоне лечения, так же препятствует проведению адекватной противоопухолевой химиотерапии (ПХТ) и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Материалы и методы

Цель: определение частоты и сроков возникновения ИА у больных острыми лейкозами при проведении ПХТ и алло-ТГСК, а так же изучение влияния развития ИА на результаты лечения острых лейкозов.

В исследование включено 180 взрослых пациентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ – 150) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ – 30), которым проводили ПХТ в качестве индукции (ОМЛ n = 150; ОЛЛ n = 30) и консолидации ремиссии (ОМЛ: 2-й курс n = 145, 3-й курс n = 140, 4-й курс n = 100; ОЛЛ: 3–4-й курс n = 29, 5–6-й курс n = 28, 7–8-й курс n = 22) в отделении онкогематологии№2 ЛОКБ в период с 2003 по 2013 гг. Алло-ТГСК была проведена у 6,7% пациентов в клинике НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Медиана возраста составила 33 года (18–67), соотношение муж/жен – 101/79. ПХТ проводили по стандартным протоколам: при ОМЛ – на основе высокодозного цитарабина, ОЛЛ – высокодозного циклофосфана. Для диагностики ИА применяли критерии EORTC/MSG 2008.

Результаты

Частота развития ИА у больных острым лейкозом составила 25,6%: ОМЛ – 26% (39/150), ОЛЛ – 23,3% (7/30). Согласно критериям EORTC/MSG 2008 «вероятный» ИА диагностировали у 89% (41/46) пациентов и «доказанный» – у 11% (5/46). Определены сроки развития ИА в ходе лечения острых лейкозов и относительная частота развития ИА на каждом этапе лечения (рис. 1). Наибольшую частоту развития ИА у больных ОМЛ наблюдали при химиорезистентном течении и лечении рецидивов ОМЛ (25% и 29%), кроме того, группу риска развития ИА составили пациенты с ОМЛ в во время индукции ремиссии (1-й курс ПХТ) – 11% (рис. 1а). При ОЛЛ частота развития ИА в ходе индукции ремиссии (1–2-й курсы ПХТ) – 10%, наибольшим этот показатель был (14%) был при проведении 7-го и 8-го курсов ПХТ (рис. 1б). Алло-ТГСК провели 12 пациентам с ОМЛ (8) и ОЛЛ (4), у 11 из них ИА был диагностирован до ТГСК. У 5 пациентов был диагностирован рецидив/прогрессирование ИА, у 3 пациентов в посттрансплантационном периоде были диагностированы новые инвазивные микозы, обусловленные Candida krusei, Paecilomyces variotii и Trichosporon capitatum, что в большинстве случаев (6/8) было связано с рецидивом острого лейкоза. Новых случаев ИА после алло-ТГСК не было выявлено. Общая выживаемость пациентов с ОМЛ в течение 1 года от начала ПХТ составила 69%, с ОЛЛ – 60%, развитие ИА не влияло на исход лечения (ОМЛ: 71% без ИА vs 67% с ИА; ОЛЛ: 63% без ИА vs 57% с ИА).

Выводы

Частота ИА у больных острыми лейкозами составила 25,6%, значимо не различалась при ОМЛ и ОЛЛ. ИА при лечении ОМЛ развился чаще в ходе индукции ремиссии (первой, второй, резистентность), ОЛЛ – чаще в поздние сроки от начала лечения. Развитие ИА у больных острым лейкозом не ухудшало эффективность лечения.

CD20+ ЛИМФОМЫ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

1 Попова М.О., 2 Зинина Е.Е., 3 Шнейдер Т.В., 3, 4 Зюзгин И.С., 3 Успенская О.С., 5 Климович А.В., 5 Медведева Н.В., 6 Мясников А.А., 7 Карягина Е.В., 8 Дзола С.С., 1 Михайлова Н.Б., 1 Зубаровская Н.Б., 1 Афанасьев Б.В.

1 Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, НИИ Детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Россия;
2 Сургутская окружная клиническая больница, отделение гематологии, Сургут, Россия;
3 Ленинградская областная клиническая больница, отделение онкогематологии №2, г. Санкт-Петербург Россия;
4 НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, химиотерапевтическое отделение онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга, Санкт-Петербург, Россия;
5 Городская больница №31, отделение онкогематологии, Санкт-Петербург, Россия;
6 Республиканская клиническая больница, отделение гематологии, Петрозаводск, Россия;
7 Городская больница №15 отделение гематологии, Санкт-Петербург, Россия;
8 Клиника профпатологии и гематологии СГМУ, Саратов, Россия;

Актуальность

У пациентов с ВИЧ-инфекцией риск развития лимфом, значительно выше, чем в общей популяции. С учетом роста инфицированных ВИЧ, доступности антиретровирусной терапии

(АРВТ) увеличивается количество долгоживущих ВИЧ пациентов и, следовательно, возрастает актуальность проблемы диагностики и лечения лимфом на фоне ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы

В исследование включено 26 ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых были диагностированы лимфомы в 7 гематологических отделениях стационаров Санкт-Петербурга (ЛОКБ, ГБ№31, ГБ№15, НИИДОГиТ), Сургута (СОКБ), Петрозаводска (РБ им. В.А. Баранова) и Саратова (Клиника профпатологии и гематологии СГМУ) в период с мая 2006 года по февраль 2014 года. Проводился анализ данных анамнеза, результатов обследования и лечения в гематологических стационарах и «СПИД-центрах» на основании сложившейся практики. Медиана наблюдения – 18 (3–94) месяцев. Группу исследования составили 20 пациентов с CD20+ лимфомами, из анализа исключены: 4 пациента с ЛХ, 1 пациент с Т-клеточной лимфомой, 1 пациент с солитарной плазмоцитомой. Диагноз: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – 10, лимфома Беркитта (ЛБ) – 4, лимфома «серой зоны», промежуточная между ДВККЛ и ЛБ – 2, недифференцированная В-клеточная лимфома, высокой степени злокачественности – 3, и 1 пациент с фолликулярной лимфомой 2 степени. Возраст от 26 до 55 лет, медиана – 38, пол: 10 мужчин, 10 женщин.

Результаты

У большинства пациентов лимфомы на фоне ВИЧ отличались агрессивным течением: на момент установления диагноза общесоматический статус, ECOG 3-4 – 50%, распространённая стадия заболевания 3–4 (Ann Arbor) – 85%, и у всех пациентов обнаруживали поражение нелимфатической ткани, В-симптомы – 80%, и 40% повышение уровня ЛДГ более чем в два раза выше нормы. Поражение ЦНС – 1, поражение косного мозга – 3. ВИЧ был обнаружен до установления диагноза лимфомы – 50% пациентов. У 25% пациентов конфекция вирусом гепатита С. Только у части пациентов (30%) проведена оценка уровня CD4+ клеток и вирусной нагрузки на момент установления диагноза лимфомы. У 70% пациентов уровень CD4+ клеток составил менее 200 клеток/мкл (50–420), вирусная нагрузка – 50%: менее 1000 копий РНК в 1 мкл (0–800 тыс. копий/мкл). Пациенты получили от 1 до 8 курсов ПХТ (CHOP-подобные 15, Hyper-CVAD 3, ЛБ-М 04 1, EPOCH 1), в половине из них более 5 курсов. В большинстве случаев (n=18) ПХТ проводилась вместе с АРВТ, трое не получали АРВТ. Не было зарегистрировано проявлений тяжелой токсичности. В группе пациентов, где применялся ритуксимаб (11), так же не было отмечено увеличения токсичности химиотерапии. Общая выживаемость в течение 1 года 6 месяцев у ВИЧ-инфицированных пациентов с CD20+ лимфомами составила 60%: ЛБ – 75% (n = 4), ДВККЛ – 63,6% (n = 11), промежуточная лимфома между ЛБ и ДВККЛ – 50% (n = 2), недифференцированная лимфома 33,3% (n = 3), пациент с фолликулярной ОВ жив. Проведение ПХТ в сочетании с АРВТ улучшает ОВ (70% vs 0%, $p < 0.0001$). Применение ритуксимаба улучшает ОВ (72,7% vs 44,4%, $p = 0,1$) и снижет вероятность прогрессирования 9% vs 44,4% ($p = 0,028$) у пациентов с В-клеточными лимфомами CD20-позитивными.

Выводы

У пациентов с ВИЧ чаще диагностируют ДВККЛ, которые характеризуются агрессивным течением. Общая выживаемость пациентов с CD20+ лимфомами в течение 1 года 6 месяцев составляет 60%. Проведение ПХТ в сочетании с АРВТ и ритуксимабом улучшает ОВ (70% и 72,7%). Применение ритуксимаба уменьшает вероятность прогрессирования лимфомы.

ЭКСПРЕССИЯ РАКОВО-ТЕСТИКУЛЯРНЫХ ГЕНОВ ВЛИЯЕТ НА ПРОГНОЗ МНОГИХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ

1 Мисюрин В.А., 1 Мисюрин А.В., 2 Мисюрина А.Е., 1 Лыжко Н.А., 1 Пономарёв А.В., 2 Пластинина Л.В.

1 Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, РФ
2 Федеральное государственное бюджетное учреждение Гематологический Научный Центр Министерства Здравоохранения РФ, Москва, РФ

Актуальность

При В-клеточных лимфомах нарушается эпигенетическая регуляция экспрессии генома. Часто наблюдается экспрессия генов, ранее неактивных. Среди них могут быть и раково-тестикулярные гены (РТГ). Так как эти гены кодируют белки с регуляторными функциями, их активность может влиять на течение заболевания.

Материалы и методы

Методом RQ-PCR мы оценили уровень экспрессии РТГ HAGE, NY-ESO-1, MAGEA1, PASD1, SCP1, SEMG1, SPANXA1, SSX1 и PRAME относительно гена Abl. мРНК была выделена

из периферической крови (ПК) и лимфатических узлов (ЛУ) 27 больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), костного мозга (КМ) 17 больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ), ЛУ 22 больных фолликулярной лимфомой (ФЛ), ЛУ 6 больных лимфомой Бёркитта (ЛБ), ЛУ 11 больных лимфомой из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ), ЛУ 8 больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы (ПМВККЛ), ЛУ 8 больных лимфомой из клеток маргинальной зоны (ЛКМрЗ), ЛУ 7 пациентов с болезнью Кастлемана (БК) и ПК 16 здоровых доноров. Забор материала проводился до начала терапии. Было сопоставлен профиль экспрессии РТГ в ЛУ при различных диагнозах. У 6 больных ЛХ после терапии по протоколу BEACOPP-14 была достигнута полная ремиссия, и было проведено сравнение профиля экспрессии РТГ до и после проведения терапии. Профиль экспрессии РТГ у больных ДВКЛ и ФЛ был сопоставлен с данными о результатах терапии по протоколам mNHL-BFM-90 и R-CHOP-21, соответственно. Результаты были обработаны с применением критериев х2 и Манна-Уитни.

Результаты

В ПК всех исследованных здоровых доноров экспрессировался ген HAGE и не экспрессировались другие РТГ. Практически в каждом образце КМ и ЛУ наблюдалась экспрессия хотя бы одного РТГ. В ряде случаев в ПК, КМ и ЛУ экспрессировались по 2–6 РТГ. У больных ЛХ в ЛУ обнаружена экспрессия всех РТГ. Ген HAGE экспрессировался в ЛУ 26/27 больных на уровне 1,2% относительно Abl; NY-ESO-1 – у 6/27 (на уровне 6,4%); MAGEA1 – у 2/27 (62%); PASD1 – у 4/27 (0,7%); SCP1 – у 3/27 (2,3%); SEMG1 – у 7/27 (2,3%); SPANXA1 – у 4/27 (2,5%); SSX1 – у 2/27 (20%) и PRAME – у 17/27 (12%). При ФЛ в ЛУ больных экспрессировалось HAGE – у 19/22; MAGEA1 – у 1/22; SCP1 – у 3/22; SEMG1 – у 8/22; SPANXA1 – у 7/22 и PRAME – у 14/22. При ЛБ в ЛУ больных обнаружена активность HAGE – у 5/6 больных на уровне 3,2% и SEMG1 – у 1/6 (0,6%). В ЛУ больных ЛКМЗ обнаружена экспрессия HAGE – у 10/11 (2,9%); NY-ESO-1 – у 1/11 (1,7%); SEMG1 – у 3/11 (37%); SPANXA1 – у 3/11 (11%); SSX1 – у 1/11 (0,1%) и PRAME – у 3/11 (20%). При ПМВККЛ в ЛУ экспрессировались HAGE – у 8/8 (2,7%); NY-ESO-1 – у 3/8 (0,2%); SEMG1 – у 2/8 (97%); SPANXA1 – у 2/8 (0,3%) и PRAME – у 3/8 (9,1%). При ЛКМрЗ в ЛУ экспрессировались HAGE – у 5/8 (1,4%); SCP1 – у 1/8 (0,2%); SEMG1 – у 2/8 (3%); SSX1– у 1/8 (0,3%) и PRAME – у 1/8 (1,4%). У больных БК в ЛУ экспрессировались РТГ HAGE – у 7/7 (4,4%); NY-ESO-1 – у 1/7 (0,2%); MAGEA1 – у 1/7 (1%); PASD1 – у 1/7 (0,2%); SCP1 – у 1/7 (0,1%); SEMG1 – у 1/7 (44%); SPANXA1 – у 1/7 (0,1%); SSX1– у 2/7 (0,1%) и PRAME – у 5/7 (14%). Экспрессия РТГ при ЛХ в ЛУ наблюдалась достоверно чаще, чем при ФЛ ($p = 0,048$), ЛБ ($p = 0,001$), ЛКМЗ ($p = 0,022$), ЛКМрЗ ($p = 0,003$) и недостоверно чаще, чем при ПМВККЛ ($p = 0,12$) и БК ($p = 0,22$). Уровни экспрессии РТГ при ЛХ были выше, чем при других лимофомах ($p < 0,05$). У 6 больных ЛХ была достигнута полная ремиссия, и профиль экспрессии РТГ в ПК был сопоставим с профилем экспрессии РТГ в ПК здоровых доноров. При этом до начала терапии у этих больных в ПК наблюдалась экспрессия всех РТГ ($p = 0,006$). 7/17 больных ДВКЛ достигли полной ремиссии после 6 курсов терапии. Среднемедианный уровень экспрессии HAGE у этих больных составлял 0,69%. Уровень экспрессии HAGE в КМ 10/17 больных ДВКЛ, не достигших полной ремиссии, был достоверно выше ($p = 0,05$), и составлял 10,9%. Гиперэкспрессия PRAME выше 6% в ЛУ больных ФЛ была связана с худшим ответом на терапию в отличие от больных, имеющих более низкий уровень экспрессии PRAME ($p = 0,01$).

Выводы

Профиль экспрессии РТГ в ЛУ больных В-клеточными лимфомами по составу генов различается. Для определения глубины ответа при ЛХ можно определять профиль экспрессии РТГ до и после проведения терапии. Высокий уровень экспрессии HAGE в КМ и PRAME в ЛУ является фактором неблагоприятного прогноза у первичных больных ДВКЛ и ФЛ, соответственно.

ПРИМЕР УСПЕШНОЙ МОБИЛИЗАЦИИ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ С ПОМОЩЬЮ ПЛЕРИКСАФОРА И ПЭГФИЛГРАСТИМА У ПАЦИЕНТКИ С НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМОЙ

Моталкина М.С., Кулева С.А., Алексеев С.М., Зюзгин И.С., Рязанкина А.А., Семиглазова Т.Ю.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Актуальность. На клиническом примере показана возможность ранней интенсификации

лечения злокачественных опухолей с помощью новой комбинации пэгфилграстима и плериксафора в качестве безопасного и эффективного режима мобилизации стволовых кроветворных клеток периферической крови (СКК ПК).

Материалы и методы

В НИИ онкологии им Н.Н. Петрова обратилась пациентка 29 лет с диагнозом «диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома IVAX стадии» (поражение шейных, надключичных, средостенных, ретропекторальных лимфатических узлов, лёгких, почек). В результате первой линии химиотерапии в виде 6 курсов CHOP-R была достигнута частичная редукция медиастинального новообразования и полная редукция всех остальных представительств лимфомы. При ПЭТ исследовании отмечен полный метаболический ответ (1–2 по шкале Deauville). С целью мобилизации СКК ПК выбраны новый мобилизующий агент – селективный антагонист рецептора CXCR4 – плериксафор – и Г-КСФ продленного действия – пэгфилграстим. Согласно нашему протоколу в 1 день (Д1) была выполнена инъекция пэгфилграстима в дозе 6 мг (0,6 мл), в 4 день (Д4) за 11 ч до предполагаемой процедуры афереза – инъекция плериксафора из расчета 0,24 мг/кг. Определение уровня CD34+ клеток в периферической крови осуществлялось ежедневно (Д1-Д5) на проточном цитометре фирмы «Becton Dickenson» методом проточной цитофлуориметрии.

Результаты

В течение 4 дней (Д1-Д4) наблюдался постепенный прирост содержания CD34+ клеток в периферической крови, однако он был недостаточный для инициации процедуры афереза. После инъекции плериксафора (Д4) уровень CD34+ клеток увеличился в 12 раз и составил 85 клеток в 1 мкл. В 5 день (Д5) была выполнена процедура афереза с использованием сепаратора клеток фирмы «CobeSpectra» и собрано 14,9х106/CD34+ клеток. После планового высокодозного курса химиотерапии по схеме BEAM-R с последующей трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток восстановление клеточного состава крови произошло на 10 день (уровень лейкоцитов составил более 1х109/л, тромбоцитов – более 50х109/л и гемоглобина более 100 г/л). Период наблюдения за пациенткой составил 5 мес.

Выводы

Благодаря новому режиму мобилизации «Плериксафор + Пэгфилграстим» сбор СКК ПК осуществляется в короткие сроки, без серьёзные нежелательных реакций, а своевременное восстановление клеточного состава крови свидетельствует о качественно собранном гемопоэтическом материале.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К УЛУЧШЕНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ЗАГОТОВКИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Моталкина М.С., Кулева С.А., Алексеев С.М., Зюзгин И.С., Рязанкина А.А., Артемьева А.С., Семиглазова Т.Ю.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток (СКК) является эффективным методом лечения различных гематологических, онкологических и наследственных заболеваний. Возможность применения метода ВДХТ ограничивается количеством и качеством гемопоэтического материала, необходимого для трансплантации. Несмотря на современные подходы к улучшению способов получения СКК, далеко не всегда мобилизация проходит успешно: у 40% пациентов невозможно собрать адекватное для быстрого восстановления кроветворения после ВДХТ количество клеток. На сегодняшний день многие ученые пытаются решить проблему неудачной мобилизации СКК периферической крови. В последние годы ведутся попытки улучшить результаты мобилизации CD34+ клеток с помощью различных цитокинов и ростовых факторов в качестве дополнения к традиционным колониестимулирующим факторам (КСФ).

Актуальность

Доказано, что плериксафор, селективный антагонист хемокинового рецептора CXCR4, в комбинации с гранулоцитарным (Г) КСФ делает возможной трансплантацию у большинства пациентов, так как быстро и прогнозируемо увеличивает количество стволовых клеток..

Материалы и методы

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с сентября по декабрь 2014 г. была осуществлена заготовка СКК ПК у 56 пациентов. Проведена сравнительная оценка эффективности различных режимов мобилизации клеток, в том числе при использовании плериксафора в комбина-

ции с Г-КСФ. Было инициировано 56 сеансов афереза СКК с использованием следующих режимов мобилизации:

– режим «DHAP (цитарабин, цисплатин, дексаметазон) + Г-КСФ (5 мкг/кг/сут)» проведен 35 пациентам (63%) – группа №1;

– режим «Циклофосфамид 4 гр/м^2 + Г-КСФ (5 мкг/кг/сут)» – 9 пациентам (16%) – группа №2;

– режим «Пэгфилграстим (6 мг/сут) + Плериксафор (0,24 мг/кг/сут)» – 12 пациентам (21%) – группа №3.

В первых двух группах использовались режимы комбинированной мобилизации СКК – опухольспецифическая химиотерапия + Г-КСФ. В третью группу вошли пациенты, которые в соответствии с международными прогностическими факторами в дебюте заболевания имели высокий риск развития рецидива, однако на этапе мобилизации СКК они не нуждались в дополнительных курсах ХТ, так как после индукционной противоопухолевой терапии у них был достигнут полный ответ.

Результаты

У всех пациентов получено достаточное количество CD34+ клеток (> 2,0х106/кг массы тела), общее число которых в конечном продукте в трех группах составило 5,7х106/кг массы тела. В группе №1 уровень собранных CD34+ клеток был 5,3х106/кг массы тела; в группе №2 – 8,4х106/кг массы тела; в группе №3 – 3,9х106/кг массы тела. Все режимы мобилизации оказались эффективными по количеству клеток в конечном продукте. Значимых проявлений токсичности ни в одной из групп зарегистрировано не было. Все нежелательные реакции наблюдались только в первых двух группах и были представлены гематологическими осложнениями после ХТ.Анализ показал хорошую переносимость и эффективность применения пэгфилграстима и плериксафора в качестве режима мобилизации СКК. Анализ показал хорошую переносимость и эффективность применения пэгфилграстима и плериксафора в качестве режима мобилизации СКК.

Выводы

Режим мобилизации «Пэгфилграстим (6 мг/сут) + Плериксафор (0,24 мг/кг/сут)» является комфортным и малотоксичным. Он не нуждается в коррекции осложнений, возникающих на фоне ХТ, и не требует дополнительных затрат на пребывание пациентов в стационаре.

АНАЛИЗ АПОПТОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ, КЛЕТОЧНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ, ПЛОИДНОСТИ И КИНЕТИКИ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА МОНОНУКЛЕАРОВ КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ

Новосёлова К.А., Лысенко И.Б., Владимирова Л.Ю., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Снежко Т.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Министерства Здравоохранения России», г. Ростов-на-Дону, Россия.

Актуальность

Приоритетной задачей современной онкогематологии является разработка критериев прогностической оценки, обладающих универсальностью, то есть независимостью от варианта злокачественной лимфомы, степени зрелости опухолевого субстрата и клинических особенностей самой лимфомы.

Материалы и методы

Методом проточной цитометрии проведено исследование экспрессии индуктора апоптоза bcl-2, ядерного протеина пролиферативной активности ki-67, показателей плоидности и кинетики клеточного цикла клеток костного мозга 32 больных неходжкинскими В – клеточными лимфомами с поражением костного мозга на этапах установления диагноза или рецидива (прогрессирования) заболевания.

Результаты

В результате проведенного иммунофенотипического исследования установлено, что процент опухолевых клеток в костном мозге находился в пределах от 50% до 95%, и в среднем составил 83,5 ± 1,7%. Уровень экспрессии ki-67 у первичных пациентов достоверно не отличался от пациентов с рецидивом (прогрессированием) заболевания и составил 4,5 ± 1,2% и 3,7 ± 0,9% соответственно. Процент клеток костного мозга, экспрессирующих bcl-2 у пациентов с впервые установленным диагнозом был достоверно ниже (27,4 ± 2,8%), чем в группе пациентов с рецидивом (прогрессированием) заболевания (42 ± 4,7%), p ≥ 0,05. Среднее содержание анеуплоидных клеток в костном мозге первичных пациентов (1 группа) составило 33,7 ± 3,4%, в пробах больных с рецидивами (прогрессиро-

ванием) лимфом (2 группа) – 31,5 ± 3,1%, p ≥ 0,05. Доля клеток в S – фазе диплоидного клона и индекс пролиферации (ИП) первичных пациентов составили 6,28 ± 0,54% и 6,98 ± 1,43% соответственно, пациентов с прогрессированием (рецидивом) заболевания – 6,33 ± 0,87 и 6,87 ± 1,9% соответственно, p≥0,05. Соотношение полиплоидии и пролиферации (S/G2+M) и цитокинетический индекс (G0-1/S+G2+M) диплоидного клона у первичных пациентов были достоверно ниже (p ≤ 0,05) и составили 8,98 ± 1,89% и 10,64 ± 0,69% соответственно, у пациентов с рецидивом (прогрессированием заболевания) – 12,3 ± 2,1% и 13,55 ± 0,71% соответственно. В анеуплоидном клоне процент клеток в S – фазе у больных 1 и 2 групп исследования был ниже чем в диплоидном клоне и составил 5,29 ± 0,55 у первичных пациентов и 4,04 ± 1,1% у пациентов с рецидивом (прогрессированием) заболевания, p ≤ 0,05. Процентное соотношение полиплоидии и пролиферации в анеуплоидном клоне было достоверно ниже чем в диплоидном у больных обеих клинических групп, 5,3 ± 2,5% – у первичных пациентов и 4,8 ± 2,3% – у пациентов с прогрессированием. Однако цитокинетический индекс напротив был выше в анеуплоидном клоне и составил 14,83 ± 1,5% в 1 группе и 19,53 ± 1,89% во 2 группе, p ≤ 0,05.

Выводы

Уровень экспрессии маркеров апоптотической и пролиферативной активности, плоидности и кинетики клеточного цикла клеток костного мозга больных неходжкинскими лимфомами с лейкемизацией может являться точным и универсальным дополнительным прогностическим критерием степени злокачественности заболевания.

РАЗЛИЧНЫЙ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ ДВУХ НЕЗАВИСИМЫХ КЛОНОВ КЛЕТОК В СЛУЧАЕ ХММЛ

Сальник А.А., Лыжко Н.А., Лазарев М.Ю., Лесная Ю.А., Мисюрин А.В., Мкртчян А.С.

ФГБНУ РОНЦ им.Н.Н.Блохина, Москва, РФ,
Городская клиническая больница N40, Москва, РФ
ООО «Генотехнология», Москва, РФ

Актуальность

Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) – злокачественная болезнь клеток гематопоеза в костном мозге. Согласно классификации ВОЗ ХММЛ относится к категориии «Миелодиспластические/Миелопролиферативные новообразования», т.к. ей свойственны дисплазия костного мозга и накопление большого числа моноцитов и бластов в крови.

Материалы и методы

Мы представляем интересный случай ХММЛ с двумя независимыми клонами. Больной мужчина в возрасте 47 лет поступил в больницу с жалобами на слабость. Общий анализ крови выявил тромбоцитопению до 30 тыс. без геморрагического синдрома, лейкоцитоз до 30 тыс с абсолютным моноцитозом; миелограмма показала дисплазию всех ростков кроветворения с бластами более 3%, УЗИ-увеличение селезенки, периферические лимфатические узлы не увеличены. При генетическом исследовании костного мозга аномальный онкоген bcr/abl не выявлен. При первичном цитогенетическом исследовании обнаружен клон клеток с кариотипом 45,XY, add(1)(p36)x^2, -7,i(21)(q10)[cp20]: моносомия 7, две аберрантные хромосомы 1 с дополнительным материалом на коротком плече и изохромосома 21q Наличие двух идентичных аберрантных хромосом 1 указывает на возможную однородительску дисомию, что может стать причиной нарушения экспресии генов по всей длине 1-й хромосомы. На основе клинических и лабораторных данных установлен диагноз ХММЛ.

Результаты

С сентября 2014 г. пациенту был начат 6-кратный курс монохимиотерапии вайдазой (140–145 мг/сут) (азацитидин) в сочетании в элтромбопагом (300 мг/сут) + транфузии эритроцитарной взвеси. На фоне проводимой терапии азацитидином отмечалась регрессия лейкоцитоза, уменьшение степени тромбоцитопении (до 150–170 тыс), уменьшение размеров селезенки, уменьшение степени трансфузионной зависимости. Повторный цитогенетический анализ после курса лечения выявил кариотип 46, XY, der(21)?[11]/45, XY,add(1)(p36)x^2, – 7,i(21) q(10)[2]/46,XY[2] с тремя клонами клеток: 13% нормальных клеток, 13% клеток первого клона, выявленного в дебюте болезни и 74% клеток нового клона с деривативной 21-й хромосомой. В середине февраля 2015 г больного выписали с назначением дальнейшего приема элтромбопаг 300 мг/сут. Цитогенетическое исследование, проведенное через месяц, дало следующий результат: 46, XY, der(21)?[3]/45,XY, add(1) (p36)x^2, -7,i(21)q(10)[17]: потеря нормальных клеток, преобладание первого клона с моносомией 7 над клоном клеток с der(21). При ХММЛ

описаны такие клональные цитогенетические изменения как потеря Y-хромосомы, моносомия 7, трисомия 8, делеции хромосом 20q, 11q, 12p и однородительская дисомия у примерно 50% больных. Однако цитогенетические критерии прогноза при ХММЛ все еще остаются неопределенными. Сложный кариотип с моносомией 7 позволяет относить нашего больного в группу высокого риска по критериям прогноза цитогенетических аномалий при ХММЛ испанской и французской групп. Проанализировав результаты цитогенетических исследований можно констатировать, что терапия азацитидином + элтромбопагом клинически улучшает состояние больного и частично подавляет клон с -7. Однако очень быстро наступает цитогенетический рецедив. Выявленный на фоне лечения новый клон клеток оставляет очень много вопросов: возник ли клон вновь или уже присутствовал, но в малом количестве клеток; является ли этот клон признаком другой болезни, клиника которой либо еще не проявилась либо сопутствует описанной болезни.

Выводы

Дальнейшие лабораторные и клинические исследования позволят ответить на поставленные вопросы и оказать больному адекватную помощь. Таким образом, ХММЛ как новая категория заболеваний кроветворной системы требует индивидуального подхода к каждому случаю и тщательного исследования.

ДИНАМИКА ОБЩИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ НА ФОНЕ ИММУНОПОЛИХИМИОТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ И РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Снежко Т.А., Шихлярова А.И., Лысенко И.Б., Владимирова Л.Ю.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность

Неудовлетворительные результаты терапии больных с ранними рецидивами (РР) и резистентными формами лимфомы Ходжкина (ЛХ) определяют необходимость поиска путей повышения эффективности лечения. Иммунотерапия (ИТ), в частности, применение цитокинов, является перспективным направлением онкологии.

Материалы и методы

30 больных с РР и резистентной ЛХ, в возрасте 22–58 лет, были разделены на 2 группы: основную (n = 15), в которой проводилась полихимиотерапия (ПХТ) II линии по схеме DHAP в сочетании с ИТ рекомбинантным интерлейкином-2 (РИЛ-2) и интерфероном α2b (ИФН), и контрольную (n = 15), где больные получали только ПХТ II линии. Методика ИТ заключалась в том, что после введения филграстима за 24 часа до процедуры проводили сеанс лейкоцитафереза на сепараторе крови MCS «Haemonetics» (США). Лейкомассу делили на 2 порции и инкубировали в течение 24 часов при температуре 370С: 1-ю порцию с РИЛ-2 в дозе 5 тыс. МЕ/мл, 2-ю порцию с ИФН в дозе 10 тыс. МЕ/мл, реинфузию проводили внутривенно за сутки до проведения и через сутки после завершения 2 и 4 циклов ПХТ. Исследование структуры адаптационных реакций (АР) на этапах лечения проводили методом Гаркави по составу клеточных элементов формулы крови и сигнальному критерию лимфоцитов, подсчитанных на 200 клеток в мазках, окрашенных по Романовскому-Гимзе.

Результаты

Анализ структуры общих неспецифических АР до лечения выявил, что доминирующими типами реакций были стрессорные, частота выявления острого стресса превышала в 1,2 встречаемость хронического стресса, и в сумме величина кластера стресса достигала 73%. В контрольной группе на фоне проведения ПХТ наблюдались разновекторные изменением структуры АР. Увеличилась в 1,5 раза по сравнению с фоном частота развития острого стресса за счет перехода из хронической формы этой реакции. Вместе с тем, уменьшение кластера хронического стресса в 4,5 раза было связано и с переходом в антистрессорные реакции, главным образом в тренировку, частота выявления которой у больных контрольной группы увеличилась в 3,9 раза. Кроме того, в 20% случаев были идентифицированы реакции спокойной и повышенной активации. В основной группе после завершения 4 курсов ПХТ в сочетании с ИТ доля стрессорных реакций уменьшалась в 4 раза, за счет увеличения частоты формирования реакций физиологического типа, что указывало на корригирующую, иммуномодулирующую и биоадаптивную роль использованного метода ИТ с использованием РИЛ-2 и ИФН.

Проведение стандартной ПХТ в обеих группах приводило к повышению биоадаптивного

потенциала за счет формирования реакций тренировки и спокойной активации. Однако в основной группе коэффициент соотношения антистрессорных реакций и стресса (К АС\С) превысил контрольные значения в 1,7 раза.

Выводы

У больных с РР и резистентной ЛХ до начала терапии среди общих неспецифических АР доминируют патологические типы реагирования. Проведение ПХТ II линии сопровождается высоким стрессогенным влиянием, которое сводится к минимуму при включении в схему лечения ИТ.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ MOPP, ABVD, BEACOPP-БАЗОВЫЙ, BEACOPP-ЭСКАЛИРОВАННЫЙ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА С ЭКСТРАНОДАЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ

Филатова Л.В., Алексеев С.М., Зюзгин И.С., Моталкина М.С., Жабина А.С., Курочкина Д.Н.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Для улучшения результатов лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ) изучались различные режимы полихимиотерапии (ПХТ). Сравнение эффективности и токсичности стандартных программ ПХТ первой линии по схемам MOPP, ABVD, BEACOPP-базовый, BEACOPP-эскалированный у больных ЛХ с экстранодальными поражениями позволит выбрать оптимальный режим ПХТ.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование в группе, состоящей из 534 больных, пролеченных в отделении химиотерапии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 1988 г. по 2007 г. Кроме того, с 2011 г. по 2013 г. пролечено 25 больных первичной ЛХ с экстранодальными поражениями с применением химиотерапии по схеме BEACOPP-эскалированный. В исследуемой группе было 304 женщины (54%) и 255 мужчин (46%). Средний возраст первичных пациентов ЛХ составил 34 года (15–79 лет). У пациентов с ЛХ с экстранодальными поражениями I–IIIABE стадии диагностированы у 106 пациентов (19%), IVAB стадия – у 453 пациентов (81%), симптомы интоксикации – у 324 пациентов (58%), наличие более 1 экстранодальной локализации – у 250 пациентов (45%). Химиолучевое лечение первой линии проведено 305 пациентам (55%), химиотерапия – 254 пациентам (45%). ПХТ по схеме MOPP применялась у 90 пациентов (16%), ABVD – у 104 пациентов (19%), по схеме BEACOPP-базовый – у 35 пациентов (6%) и BEACOPP-эскалированный – у 25 пациентов (4%).

При комбинированном лечении использовались режимы MOPP у 117 пациентов (21%), ABVD – у 125 пациентов (23%), BEACOPP-базовый – у 63 пациентов (11%).

Результаты

Частота ПР при химиолучевом лечении составила 84% (255 пациентов), при самостоятельном режиме ПХТ – только 49% (124 пациента). Наиболее высокие показатели 5-летней, 10-летней БРВ и ОВ выявлены при проведении химиотерапии с комбинации с лучевой терапией – 88%, 83% и 90%, 86% по сравнению с химиотерапией – 73%, 66% и 72%, 68% ($p < 0,001$).

Частота ПР при проведении ПХТ по схеме MOPP составила только 49% (44 пациента), ABVD – 48% (50 пациентов), BEACOPP-базовый – 46% (16 пациентов), BEACOPP-эскалированный – 56% (14 пациентов) и не имела статистически значимых различий ($p > 0,05$). У пациентов, пролеченных ПХТ по схеме BEACOPP-эскалированный, актуриальная 2-летняя БРВ и ОВ достигла 100%. При проведении режима MOPP 5-летняя и 10-летняя БРВ, ОВ составила 54% и 46%, 62% и 58%, ABVD – 84% и 83%, 75% и 74%, BEACOPP-базовый – 83% и 82%, 82% и 81% соответственно. Показатели БРВ были статистически значимо выше при использовании режимов ABVD и BEACOPP-базовый по сравнению с MOPP ($p < 0,001$, $p = 0,02$). Режимы ABVD и BEACOPP-базовый не имели различий по показателям БРВ ($p = 0,86$). В течение 10 лет наблюдения отмечено неуклонное снижение БРВ при проведении ПХТ по схеме MOPP. Также при проведении программ ABVD, BEACOPP-базовый выявлены более высокие показатели ОВ по сравнению с MOPP ($p = 0,03$, $p = 0,04$), при этом режимы ABVD и BEACOPP-базовый не имели различий по показателям ОВ ($p = 0,38$).

При проведении режима BEACOPP-эскалированный нейтропении, лейкопении III-IV степени выявлены в 22% (31 курс), 24% случаев (34 курса) и были статистически значимо выше

(p < 0,05) по сравнению с MOPP – в 10% (94 курса), 9% случаев (92 курса), ABVD – в 11% (140 курсов), 6% случаев (83 курса), BEACOPP-базовый – в 8% (46 курсов), 7% случаев (39 курсов). Фебрильная нейтропения (ФН), инфекционные осложнения были отмечены при использовании программы BEACOPP-эскалированный с одинаковой частотой – в 11% случаев (16 курсов). ФН, инфекционные осложнения при проведении режима BEACOPP-базовый не превышали 2% случаев, ABVD – 0,6% случаев. С минимальной токсичностью III–IV степени проведены программы ABVD (p < 0,001).

Выводы

Режим ABVD отличается от режимов MOPP, BEACOPP-базовый, BEACOPP-эскалированный соотношением оптимальной эффективности и минимальной токсичности.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПЕРВИЧНО-РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ И РЕЦИДИВОВ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Филатова Л.В., Семиглазова Т.Ю., Алексеев С.М., Зюзгин И.С., Моталкина М.С., Жабина А.С.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Выбор лечебной тактики при первично-рефрактерных формах и рецидивах лимфомы Ходжкина (ЛХ) представляет серьезную проблему, несмотря на достигнутые успехи в терапии ЛХ. Исследовательские центры выделяют различные неблагоприятные факторы прогноза при первично-рефрактерном течении и рецидивах ЛХ.

Материалы и методы

С 1990 по 2007 гг. в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова пролечено 428 первичных пациентов с ЛХ II/IV стадиями с неблагоприятным прогнозом. В этой группе выявлен 61 пациент (14%) с первично-рефрактерными формами ЛХ с медианой наблюдения 57 мес (2–179 мес) и 63 пациента (15%) с рецидивами ЛХ с медианой наблюдения 106 мес (24–237 мес). В исследуемой группе было 54% женщин и мужчин – 46%, средний возраст – 34 года. При первично-рефрактерных формах ЛХ нодальные поражения выявлены у 50 пациентов (82%), экстранодальные локализации – у 48 (79%): поражения костей у 47 пациентов (77%), легких/плевры – у 27 (44%), костного мозга – у 13 (21%), селезенки – у 12 (20%), печени – у 3 (5%). Первые ранние рецидивы выявлены у 19 пациентов (30%), поздние – у 44 (70%). При рецидивах ЛХ нодальные поражения отмечены у 56 пациентов (89%), экстранодальные очаги – у 38 (60%): поражение костей у 18 пациентов (29%), легких – у 12 (19%), костного мозга – у 11 (17%), селезенки – у 10 (16%), печени – у 1 (2%) пациента.

Результаты

Дискриминантный анализ определил факторы риска первично-рефрактерного течения ЛХ: массивное опухолевое поражение (p < 0,001), проведение химиотерапии по сравнению с химиолучевой терапией первой линии (p < 0,001), наличие B симптомов (p < 0,001), IPS ≥ 3 (p < 0,001), ЛДГ выше 1,5хВГН (p < 0,001), поражение ≥5 областей лимфатических узлов (p < 0,001), возраст старше 45 лет (p = 0,002), повышение СОЭ выше 30 мм/ч при B стадии и выше 50 мм/ч при A стадии (p = 0,005), IV стадия (p = 0,005), уровень лейкоцитов выше 15х109/л (p = 0,007), наличие более 1 экстранодальной локализации (p = 0,011). По данным однофакторного и многофакторного анализов неудачи терапии второй линии (p = 0,002), ЛДГ выше 1,5хВГН при прогрессировании (p = 0,014), проведение более двух линий терапии (p = 0,033), поражение костей при прогрессировании (p = 0,035) неблагоприятно влияли на показатели общей выживаемости (ОВ). У пациентов с первично-рефрактерной ЛХ 5-летняя ОВ при наличии 1 неблагоприятного фактора прогноза (ФП) составила 80%, при ФП-2 – 72%, при ФП-3 и ФП-4 – только 24% и 8% (p < 0,001).

По результатам дискриминантного анализа факторами риска рецидивов ЛХ определены: массивное опухолевое поражение (p < 0,0001), проведение химиотерапии по сравнению с химиолучевой терапией в первой линии (p < 0,007), IPS ≥ 3 (p < 0,014), ЛДГ выше 1,5хВГН (p < 0,004), позднее (более 12 мес от первых симптомов заболевания) начало специфического лечения (p < 0,004), возраст старше 45 лет (p = 0,03), уровень лейкоцитов выше 15х109/л (p = 0,019), нарушение режима химиотерапии первой линии (p = 0,0001). При многофакторном анализе неудачи второй линии терапии по сравнению с достижением ПР (p = 0,0001), возникновение первых ранних рецидивов (p = 0,01), уровень альбумина < 40г/л при рецидивах (p = 0,02), применение стандартной химиотерапии во второй линии по сравнению с химиолучевым лечением (p = 0,02) неблагоприятно влияли на ОВ. У пациентов с рецидивами ЛХ 5-летняя ОВ при наличии ФП-0-1 составила

95%, при ФП-2 – 85%, при ФП-3-4 – только 70% (p = 0,0002).

Выводы

Неблагоприятные факторы прогноза важно учитывать при выборе оптимального лечения и прогнозировании успеха планируемой терапии. Дальнейшее изучение прогностических факторов и молекулярных маркеров позволит оптимизировать терапию ЛХ, согласно индивидуальному профилю риска.

РАЗДЕЛ 9. ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

ПУТИ СНИЖЕНИЯ РЕЦИДИВОВ И МЕТАСТАЗОВ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ТЕЛА МАТКИ I СТАДИИ

2 Косенко И.А., 2 Фурманчук Л.А., 1 Савкова В.Р., 1 Хорошун М.В., 1 Литвинова Т.М.

1 Белорусский государственный медицинский университет,
2 РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Беларусь

Актуальность

Появление рецидивов и метастазов у пациенток, имеющих рак тела матки (РТМ) после специального лечения с сеансом брахитерапии в дозе 13,5 Гр свидетельствует о необходимости дальнейшего усовершенствования этого метода за счет использования новых эндостатов, позволяющих создать в опухоли и окружающих тканях оптимальное изодозное распределение.

Материалы и методы

В исследование включена 81 пациентка в возрасте 37–80 лет, из которых РТМ IA стадии имели 58 (71,6%), IB-23 (28,4%) женщины. Наличие злокачественного процесса было верифицировано гистологическим методом. Эндометриоидная аденокарцинома выявлена у 74 (91,4%) женщин, неэндометриоидный рак – у 7 (8,6%). На I этапе всем пациенткам был выполнен сеанс брахитерапии в дозе 13,5 Гр эндостатом «Ring-Applicator» на аппарате «microSelectron-HDR» радионуклидом 197I r. Использовать эндостат, который предназначен для лечения рака шейки матки, было решено с целью создания оптимального изодозного распределения. Через 24 часа после сеанса брахитерапии выполняли гистерэктомию I типа с придатками. В зависимости от того, проводилась ли в послеоперационном периоде дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на таз с 2-х противолежащих полей в дозе 40 Гр, из которых 20 Гр подводили с блоком, пациентки были разделены на 2 группы. В 1-ю группу, в которой использован курс ДЛТ, вошло 49 пациенток, во 2-ю, где наружное облучение не проводилось, – 32. Женщины обеих групп были сопоставимы по стадиям, гистотипу опухоли, возрасту и сопутствующим заболеваниям.

Результаты

Сеанс брахитерапии у пациенток обеих групп проходил без осложнений. Выполненное через 24 часа хирургическое вмешательство не приводило к развитию интраоперационных осложнений. В 1-й группе послеоперационные осложнения возникли у 19 (38,8%) женщин, во 2-й – у 14 (43,8%), что связано с наличием сопутствующих заболеваний и в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы. Из-за проводимой брахитерапии в послеоперационном периоде у 3-х пациенток появились осложнения в виде цистита (3,7%). В процессе ДЛТ в 1-й группе женщин возникли лучевые реакции: у 2-х (4,1%) – энтероколит I степени тяжести, у одной (2,5%) – цистит I степени тяжести и у одной (2,0%) – лейкопения II степени тяжести. Перерывов в лучевом лечении, несмотря на реакции, не было.

Пациентки наблюдались в течение 3 лет после завершения комбинированной терапии. За этот период лучевые осложнения были диагностированы у 6 (7,4%) женщин: у 4 (8,2%) женщин 1-й группы и у 2 (6,3%) – 2-й. У 4 (4,9%) женщин развился лучевой эпителиит культи

влагалища III степени тяжести, у 2 (2,4%) – цистит (II и III степени тяжести).

В течение 3 лет ни у одной из 81 пациенток не было рецидивов и метастазов. Общая наблюдаемая выживаемость, а также выживаемость свободная от рецидивов и выживаемость свободная от метастазов в течение 3-х лет наблюдения составили 100%. Отсутствие рецидивов и метастазов в исследуемых группах связано с использованием при брахитерапии эндостата «Ring-Applicator», применение которого позволяет сформировать такое изодозное поле, где опухоль, полость и шейка матки получают максимальную дозу 40,4 Гр (300%). При этом купол и верхняя треть влагалища, в которых чаще всего появляются рецидивы облучаются дозой 27 Гр (200%). Увеличение дозовых нагрузок позволяет избежать не только рецидивов, но и метастазов, поскольку во время хирургического вмешательства в операционное поле попадают раковые клетки, уже имеющие летальные и сублетальные повреждения.

Выводы

• Модифицированная методика высокодозной брахитерапии позволяет избежать появления рецидивов и метастазов.

• Использование эндостата «Ring-Applicator» не увеличивает числа послеоперационных осложнений и лучевых реакций.

• Число лучевых осложнений со стороны культи влагалища не превышает 4,9%, мочевого пузыря – 1,2%.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НЕЭНДОМЕТРИОИДНОГО РАКА ТЕЛА МАТКИ В БЕЛАРУСИ

1 Литвинова Т.М., 2 Океанов А.Е., 2 Евмененко О.А., 1 Хорошун М.В.

1 Белорусский государственный медицинский университет,
2 РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Беларусь

Актуальность

Неэндометриоидный рак тела матки (НРТМ) относится к агрессивным злокачественным опухолям. От эндометриального рака он составляет 15–20%, характеризуется низкой 5-летней выживаемостью и быстрым прогрессированием. В последние годы в Беларуси отмечен рост заболеваемости РТМ, но с каким гистотипом опухоли связано это увеличение неизвестно.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужила информация, взятая из базы данных Белорусского канцер-регистра (БКР) о 16 558 женщинах, пролеченных в онкологических клиниках РБ с 2005 по 2014 гг. по поводу злокачественных опухолей тела матки. Из этой группы были выделены для детального анализа данные о 11 652 пациентках, имеющих эндометриальный рак. Женщин, в зависимости от года лечения, разделили на группы и в каждой из них определяли число пациенток, имеющих эндометриоидный и неэндометриоидный раки тела матки. В группах с неэндометриоидной карциномой проанализировали абсолютное число женщин с различными агрессивными гистотипами опухоли, определили их процент в структуре заболеваемости и рассчитали по стандартным формулам грубый интенсивный показатель заболеваемости и смертности женщин, имеющих НРТМ (по годам, а также за 5- и 10-летний периоды).

Результаты

За последние 10 лет по данным БКР в стране отмечен рост показателей заболеваемости злокачественными опухолями тела матки: стандартизованного с 15,80/0000 до 22,60/0000; грубого интенсивного с 24,10/0000 до 38,60/0000. Абсолютное число заболевших РТМ увеличилось в Беларуси с 2005 по 2014 г. на 31,0% (с 977 до 1 417). В 2005 г. НРТМ имели 120 женщин (12,3%), у которых были диагностированы такие аденокарциномы, как светлоклеточная (3,0%), муцинозная (0,7%), серозно-папиллярная (6,9%), недифференцированная (0,1%) и карциносаркома (1,6%). В 2014 г. уменьшилось общее количество пациенток, имеющих НРТМ на 25% по сравнению с 2005 г., а их число составило 90 (6,4%), среди которых светлоклеточная аденокарцинома наблюдалась в 1,7% случаев, муцинозная – 1,2%, недифференцированная – 0,5%, серозно-папиллярная – 0,6% и карциносаркома – 2,4%. За 10-летний период изменилась также и структура заболеваемости НРТМ. Так, если в 2005 г. чаще всего среди НРТМ встречался серозно-папиллярный (6,9%) и светлоклеточный (3,0%) раки, то в 2014 г. – карциносаркома (2,4%) и светлоклеточная аденокарцинома. За 10 лет в Беларуси заболели НРТМ 957 пациенток, что составило от всего эндометриального рака всего лишь 8,2%, что на 7–12% меньше по сравнению с литературными данными. Такие гистотипы как плоскоклеточная и смешанная карциномы в БКР не зарегистрированы.

Анализ грубого интенсивного показателя заболеваемости пациенток с НРТМ позво-

лил установить, что за 10 лет он увеличился в группе женщин, страдающих карциносаркомой с 0,30/0000 до 0,70/0000, уменьшился при наличии у женщин серозно-папиллярного рака с 1,30/0000 до 0,20/0000 и не изменился при остальных гистотипах злокачественного процесса.

Смертность среди женщин, имеющих различные гистотипы НРТМ, за изучаемый период не изменилась и варьировала от 0,2 до 0,30/0000.

Выводы

• НРТМ составляет в структуре эндометриального РТМ, выявленного в 2014 г. в Беларуси, 6,4%, что в 1,9 раз меньше по сравнению с 2005 г.

• За 10 лет в РБ вырос грубый интенсивный показатель заболеваемости карциносаркомой с 0,30/0000 до 0,70/0000 и снизился аналогичный показатель для серозно-папиллярного рака с 1,30/0000 до 0,20/0000.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ АРОМАТАЗЫ У БЕЛОРУССКИХ ПАЦИЕНТОК С СЕРОЗНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Михаленко Е.П., Шелкович С.Е., Чеботарева Н.В., Щаюк А.Н., Майсеня Е.Н., Демидчик Ю.Е., Крупнова Э.В.

Институт генетики и цитологии Национальной Академии Наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь
Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь
Минский городской клинический онкологический диспансер, Минск, Республика Беларусь

Актуальность

Большинство злокачественных опухолей женской половой сферы – гормонозависимы. Необходимым условием запуска процессов трансформации в клетках-мишенях служит увеличение содержания эстрогенов, которые синтезируются при помощи реакции ароматизации. Полиморфизмы гена ароматазы (CYP19A1) оказывают влияние на уровень гормонов.

Материалы и методы

Целью работы было изучение частоты распределения полиморфных вариантов CYP19A1 у белорусских пациенток с серозным раком яичников. Целевая группа представлена 191 пациенткой с серозным раком яичников, которые были обследованы и прошли лечение в Минском городском клиническом онкологическом диспансере с июля 2008 г. по март 2011 г. Возраст пациенток варьировал от 18,7 до 83,5 лет, составляя в среднем 57,8 года. Контрольная группа состояла из 169 женщин без онкопатологии и соответствовала возрасту, наличию сопутствующих заболеваний исследуемой группы. Выделение тотальной ДНК из цельной крови выполняли фенол-хлороформным методом. Были исследованы 3 полиморфизма гена CYP19A1: rs10046, rs4646 и (TTTA)n повторы. Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ MS OfficeExcel 2003 (Microsoft), STATISTICA v.6.0. (StatSoft).

Результаты

Уровень эстрогенов в значительной степени связан с двумя полиморфизмами в 3'UTR rs10046 (замена c.1531C> T) и rs4646 (замена c.1673 G>T) гена ароматазы (CYP19A1). Полиморфизмы rs4646 и rs10046 CYP19A1 связаны с уровнем стероидных гормонов и находятся в неравновесном сцеплении. Распределение частот генотипов полиморфизма rs10046 у пациенток раком яичников (генотип CC– 20,4%; генотип CT – 46,1% и TT – 33,5%) и полиморфизма rs4646 (генотип GG – 62,8%; генотип GT – 33,5% и TT– 3,7%) статистически не отличалось от распределения частот данных полиморфизмов у женщин без онкопатологии. Однако необходимо отметить, что генотипы CT или GT чаще встречались в контрольной группе. Анализ комбинаций генотипов этих полиморфизмов показал, что комбинация CT/GT достоверно чаще встречается у женщин без онкопатологии (OR=0,58; 95%CI: 0,36 – 0,93; p=0,02). Полученные результаты указывают на защитную роль гетерозиготных генотипов в риске развития серозного рака яичников в данной выборке. Существуют выраженные возрастные различия синтеза эстрогенов у женщин. У женщин с сохраненной менструальной функцией эстрогены в основном продуцируются в яичниках, а у женщин в постменопаузе производство эстрогена яичниками резко снижается и основным источником циркулирующих эстрогенов является преобразование андрогенов в эстрогены в периферических тканях (например, жировая ткань). Заключительный этап этого преобразования катализируется ароматазой. Можно предположить, что роль ароматазы как ключевого фермента преобразования андрогенов в эстрогены возрастает с увеличением возраста женщины. Мы провели анализ полиморфизмов

rs4646 и rs10046 в разных возрастных группах. Была выявлена ассоциация полиморфизма rs10046 с риском развития рака яичников у женщин старше 50 лет. Генотип TT встречался в группе пациенток с серозным раком яичников достоверно чаще по сравнению с контрольной группой (OR=1,70; 95%CI: 1,00 – 2,89; p=0,049), а генотип CT в группе пациенток встречался достоверно реже (OR=0,61; 95%CI: 0,38 – 0,99; p = 0,03), что указывает на защитную роль этого генотипа.

Выводы

Впервые проведено изучение частоты распределения полиморфных вариантов rs10046 и rs4646 в 3' нетранслируемой области гена CYP19A1 у пациенток с серозным раком яичников и женщин без онкопатологии в Беларуси. Выявлена ассоциация полиморфизмов rs4646 и rs10046 гена CYP19A1 с риском развития серозного рака яичников.

АНАЛИЗ ДИАГНОСТИКИ ВЫСОКООНКОГЕННЫХ ТИПОВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В РНПЦ ОНКОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ ИМ. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА ЗА 2013–2014 ГОДЫ

Стукалова И.В., Смолякова Р.М., Гапеенко Е.В.

ГУ РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова
Лаборатория клинической молекулярной генетики и иммунологических методов диагностики
Республика Беларусь, Минский р-н, а.г. Лесной,223040

Актуальность

Рак шейки матки (РШМ) занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической патологии у женщин в Республике Беларусь.

В Республике Беларусь заболеваемость РШМ в 1990 году составила 14,7, в 2013 году 17,0, а в 2014 по предварительным данным 17,2 на 100 000 тысяч населения.Увеличивается заболеваемость РШМ у женщин фертильного возраста.

Материалы и методы

Материалом для исследования являлись соскобы эпителиальных клеток шейки матки 945 пациенток, обследованных в ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». Анализ проводился с применением наборов реагентов «АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-FL». Набор «АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-FL» предназначен для идентификации и дифференцировки 12 онкогенных типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени»

Результаты

Анализ проведенных исследований показал наличие инфицирования ВПЧ 471 (49,8%) женщин. Частота выявления различных генотипов представлена следующим образом.

Наиболее часто (26,5%) был диагностирован ВПЧ 16 типа у 125 женщин.По частоте выявления на втором ранговом месте детектирован 51 тип в 54 (11,5%) случаях, 33 тип у 47 пациенток (10%), 31 тип в 45 (9,6%) случаях. При этом следует отметить, что 18 генотип ВПЧ был диагностирован лишь у 36 (7,6%) пациенток, что противоречит литературным данным, согласно которым 18 тип по выявлению среди инфицированных ВПЧ женщин вместе с 16 генотипом занимает лидирующие позиции.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о высокой степени инфицированности ВПЧ женщин 471 (49,8%) репродуктивного возраста. Анализ частоты выявления ДНК ВПЧ показал, что 16 тип вируса диагностирован в 26,5%, 51 генотип – 11,5%, 33 тип – 10%, 31 тип – 9,6% случаев. Следует отметить, что 18 тип по частоте диагностированиязанимает лишь пятую позицию.

ДИАГНОСТИКА ДОКЛИНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВА ИНВАЗИВНЫХ ФОРМ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОНЦЕНТРАЦИИ ОНКОМАРКЕРА SCCA И УРОВНЕЙ ИНТЕРФЕРОНОВ

Батурина ИЛ., Абрамовских О.С., Телешева Л.Ф., Жаров А.В, Зотова М.А., Никушкина К.В.

ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава РФ, г. Челябинск, Россия

Актуальность

Рак шейки матки (РШМ) относится к социально значимым заболеваниям. За последние десятилетия РШМ "помолодел" и разработка подходов к органосохраняющему лечению и раннему выявлению рецидива заболевания предполагает надежные методы как инструментальной, так и лабораторной диагностики.

Материалы и методы

Проведено комплексное обследование 80 женщин с местнораспространенными формами РШМ (МРШМ) – IIa, IIb, IIIa, IIIb стадии в возрасте от 18 до 55 лет. Для оценки уровня содержания SCCA в сыворотке крови использовали тест – систему Can.Ag.® EIA-Fudjirebio Diagnostics inc., Sweden. Содержание уровня интерферонов (IFNα, IFNγ) цервикальной слизи определяли методом твердофазного ИФА с использованием тест-системы ООО «Цитокин», Санкт-Петербург. Все вышеперечисленные исследования проводились пациенткам с МРШМ до лечения, через 6 и 12 месяцев после проведенной терапии. Все пациентки ретроспективно в зависимости от динамики течения данного заболевания были разделены на 2 группы больных: группу А составили 40 пациенток с МРШМ и положительной динамикой течения процесса, в которую вошли подгруппа А1 – до лечения, подгруппа А2 – через 6 месяцев после лечения и подгруппа А3 – через 12 месяцев после лечения; группу В – 40 больных с МРШМ и отрицательной динамикой течения опухолевого процесса, которую составили 3 подгруппы – В1, В2 и В3, соответственно. Результаты исследований были подвергнуты статистической обработке – «Statistica for windows 6.0»

Результаты

При обследовании пациенток было установлено, что исходно повышенный уровень SCCA наблюдался у всех пациенток до лечения и через 6 месяцев после проведенной терапии и стаистических отличий не имел. Достоверное снижение уровней SCCA отмечалось только через 12 месяцев после лечения в подгруппе пациенток с МРШМ с положительной динамикой течения заболевания. У больных МРШМ с отрицательным терапевтическим эффектом через 12 месяцев после лечения уровень SCCA не претерпел существенных изменений и был близок к значению данного показателя до лечения. Межгрупповой сравнительный анализ уровня интерферонов цервикальной слизи показал повышение уровня IFNa и снижение IFNγ на всех сроках наблюдения в группе пациенток МРШМ и отрицательной динамикой по сравнению с таковыми у больных с положительным терапевтическим эффектом от лечения. Следует отметить, что в группе пациенток с МРШМ и отрицательной динамикой течения заболевания отмечался исходно повышенный уровень IFNa и IFNγ цервикальной слизи. Анализ корреляционных связей показал, что в группе с положительной динамикой течения РШМ таковые не наблюдались. Тогда как в группе с отрицательным терапевтическим эффектом было установлено, что через 6 месяцев после проведенного лечения определялась взаимосвязь SCCA с IFNγ слизи (r = 0,54), которая через 12 месяцев после лечения отсутствовала, а также связь SCCA с IFNα цервикальной слизи, установленная до лечения (r = 0,45) и усиливающаяся через 6 (r = 0,80) и 12 месяцев после окончания лечения (r = 0,95). Таким образом мы установили, что онкомаркер SCCA является иммунологически зависимым маркером и одинаково повышенный уровень SCCA до лечения или отсутствие его колебания через 6 месяцев после окончания специального лечения не всегда свидетельствует о динамике течения опухолевого процесса. У пациенток с отрицательной динамикой уже на этапе до лечения при одинаково повышенном уровне SCCA уровни IFNα и IFNγ резко повышаются, что является неблагоприятным прогностическим признаком и может служить основанием для выбора тактики более агрессивного противоопухолевого лечения.Определение уровня SCCA в сыворотке крови у пациенток с МРШМ должно проводиться в совокупности с уровнем IFNα и IFNγ цервикальной слизи до лечения, через 6 и 12 месяцев после проведенного лечения.

Выводы

Предлагаемый нами подход позволит врачам-онкологам еще на этапе до лечения предположить более агрессивное течение РШМ и выбрать адекватную тактику лечения таких пациенток, а также, на доклинической стадии заподозрить начало рецидива заболевания и назначить расширенное обследование.

НАБЛЮДАЕМАЯ И СКОРРЕКТИРОВАННАЯ 5-ЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКА В КЛИНИКЕ НИИ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА

Бахидзе Е.В., Лалианци Э.И., Мерабишвили В.М., Урманчеева А.Ф.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

Сравнение данных 5-летней выживаемости больных раком яичника, леченных в стационаре НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с территориальными данными.

Материалы и методы

В исследование вошло 275 больных, леченных в стационаре Института в период с 2001 по 2005 гг. с учетом стадии заболевания и возраста больных. Для сравнения эффективности лечения в стационаре Института было взято 1711 больных, пролеченных в других стационарах Санкт-Петербурга. В Институте было пролечено за названный период 16,1% от всех больных раком шейки матки получивших лечение в городе.

Результаты

Изучение полученных данных позволило сделать заключение, что 5-летняя наблюдаемая и скорректированная выживаемость больных раком яичника, леченных в Институте оказалась существенно выше, чем в целом по городу и программе Eurocare-4 соответственно 47,8 ± 3,0; 35,3 ± 1,5 и 37,1 ± 0,9. Это же относится к скорректированной выживаемости 48,0 ± 3,0; 37,2 ± 1,5 и 38,3 ± 0,9. Существенную роль на показатель выживаемости оказывает стадия заболевания. Эффективность лечения больных в младших возрастных группах оказалась более высокой. В России ежегодно регистрируется около 13 000 (12960) новых случаев рака яичника и более 7,5 тысяч (7582) смертей от этой причины (2011). В структуре заболеваемости женщин рак яичника занимает 8-е место (4,6%), в структуре смертности – 5 место (5,6%). В Санкт-Петербурге ежегодно регистрируется более 500 новых случаев рака яичника (2011), «грубый» показатель составил 18,940/0000, стандартизованный – 10,730/0000.

Выводы

Установлено, улучшение результатов лечения больных раком яичника в клинике института и других специализированных онкологических учреждениях города, с учетом возраста больных и стадии заболевания, что связано с использованием современных методов комплексной терапии, четким соблюдением выработанных стандартов лечения.

НАБЛЮДАЕМАЯ И СКОРРЕКТИРОВАННАЯ 5-ЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ В КЛИНИКЕ НИИ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА

Бахидзе Е.В., Лалианци Э.И., Мерабишвили В.М.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

Сравнение данных 5-летней выживаемости больных раком шейки матки, леченных в стационаре НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с территориальными данными.

Материалы и методы

В исследование вошло 334 больных, леченных в стационаре Института в период с 2001 по 2005 гг. с учетом стадии заболевания и возраста больных. Для сравнения эффективности лечения в стационаре Института было взято 1302 больных, пролеченных в других стационарах Санкт-Петербурга. В Институте было пролечено за названный период 25,7% от всех больных раком шейки матки получивших лечение в городе.

Результаты

Изучение полученных данных позволило сделать заключение, что 5-летняя наблюдаемая и скорректированная выживаемость больных раком шейки матки, леченных в Институте оказалась существенно выше, чем в целом по городу и программе Eurocare-4 соответственно 67,5 ± 2,6; 61,3 ± 1,4 и 62,0 ± 0,9. Это же относится к скорректированной выживаемости 68,0 ± 2,6; 62,0 ± 1,4 и 62,5 ± 0,9. Существенную роль на показатель выживаемости оказывает стадия заболевания. Снижение заболеваемости женщин РШМ в странах с высоким экономическим уровнем связано, с проведением комплекса профилактических мероприятий, и прежде всего, с широким внедрением цитологического скрининга. Так, в США, благодаря скринингу наблюдается снижение заболеваемости и смертности женщин от инвазивного РШМ. В России стандартизованный показатель заболеваемости РШМ возрос за последние 10 лет с 11,1 до 13,70/0000. В Санкт-Петербурге с 2001 по 2011 гг. этот показатель возрос незначительно с 9,1 до 10,5 случаев на 100 000 женского населения или от 360 до 442 случаев заболева-

ния в год. Снижаясь многие годы, рак шейки матки стал нарастать после 1990 года, особенно существенный рост заболеваемости РШМ отмечен среди женщин в возрасте от 25 до 50 лет и продолжалось снижение заболеваемости в возрастной категории старше 50 лет. Преинвазивные формы РШМ регистрируются редко.

Выводы

Установлено улучшение результатов лечения больных раком матки в клинике института и других специализированных онкологических учреждениях города, с учетом возраста больных и стадии заболевания, что связано с использованием современных методов комплексной терапии, четким соблюдением выработанных стандартов лечения.

НАБЛЮДАЕМАЯ И СКОРРЕКТИРОВАННАЯ 5-ЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ В КЛИНИКЕ НИИ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА

Бахидзе Е.В., Лалианци Э.И., Мерабишвили В.М., Урманчеева А.Ф.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

Сравнение данных 5-летней выживаемости больных раком эндометрия, леченных в стационаре НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с территориальными данными.

Материалы и методы

В исследование вошло 397 больных, леченных в стационаре Института за период с 2001 по 2005 гг. с учетом стадии заболевания и возраста больных. Для сравнения эффективности лечения в стационаре было взято 2553 больных, пролеченных в других стационарах Санкт-Петербурга. В Институте было пролечено за этот период 15,6% больных раком эндометрия из числа всех городских больных, получивших лечение.

Результаты

Изучение полученных данных позволило сделать заключение, что 5-летняя наблюдаемая и скорректированная выживаемость больных раком эндометрия, леченных в Институте оказалась существенно выше, чем в целом по городу и программе Eurocare-4 соответственно 82,3 ± 1,9; 77,4 ± 0,8 и 69,4 ± 0,4. Это же относится к скорректированной выживаемости: 83,2 ± 1,9; 77,9 ± 0,8; 72,6 ± 0,4. Существенную роль на показатель выживаемости оказывает стадия заболевания. За последние 10 лет стандартизованный показатель заболеваемости женщин России РТМ возрос на 25,5% с 12,820/0000 в 2001 году до 16,000/0000 в 2011 году.

Выводы

Наличие на административной территории полноценного ракового регистра позволяет любому стационару не только проследить состояние здоровья пациента, но и осуществить на выборочном материале расчет всех видов показателей выживаемости с учетом любых схем лечения, любого состояния больного (наличие рецидива, без рецидивное состояние).

РОЛЬ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ

Бахидзе Е.В., Берлев И.В., Архангельская П.А.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Актуальность

Во многих странах Европы вирусологическое исследование на выявление вируса папилломы человека (ВПЧ) интегрировано в скрининг и мониторинг цервикальных неоплазий, тем не менее, целесообразность такого подхода еще обсуждается.

Цель исследования: Оценить эффективность применения теста на ВПЧ в диагностике и мониторинге неоплазий.

Материалы и методы

В исследование включены 76 пациенток CIN 2 и 3 степени, подвергшихся операции конизации шейки матки в онкологическом отделении НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2008 по 2013 год. Всем пациенткам до лечения было выполнено цитологическое исследование в цитологической лаборатории НИИ онкологии (рук. В.И.Новик) и ВПЧ-тест до и после лечения. Выявление и дифференциация ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов) выполнялось мето-

дом ПЦР с типоспецифическими праймерами. Мониторинг после лечения проводился с интервалом три месяца в течение 2-х лет.

Результаты

Средний возраст больных составил 35,3 года. Исследование распределения генотипов ВПЧ у пациенток с CIN 2, 3 до лечения обнаружило, что преобладающий генотипом ВПЧ был 16, который обнаружен у 40 из 76 больных (53%). На втором месте оказались генотипы 33 (13%) и 18 (6%). Единичные наблюдения генотипов 31, 51, 58. Из общего числа выявленных генотипов ВПЧ у 17 из 76 (22%) пациенток обнаружено сочетание нескольких типов ВПЧ: у пяти – 16 тип сочетался с 18, у пяти – с 33, у двух – сочетание 16 с 56 и 58 типами. У трех пациенток обнаружилось сочетание 31,33 и 35 типов, у двух сочетание 18, 39 и 45 типов. После лечения у 62 пациенток цитологические данные и данные ВПЧ теста были отрицательными. Ни у одной из этих пациенток не наблюдалось рецидива заболевания. У 14 пациенток сохранялась персистенция ВПЧ. Персистенция 16 типа выявлена у 10 пациенток, 33 тип – у 2, 31–1 пациентки, у 1 пациентки после лечения был выявлен 73 тип, который до лечения не выявлялся. Из 14 больных с положительным ВПЧ тестом после лечения у 4 наблюдался рецидив заболевания на фоне персистенции вируса папилломы человека 16 типа. У 10 больных с персистенцией ВПЧ, наблюдавшейся только в течение первых 3-х месяцев мониторинга после лечения, при последующих визитах в течение 1 года наблюдения ДНК ВПЧ не выявлялась, как и не отмечалось цитологических признаков рецидива заболевания.

Выводы

1. ДНК ВПЧ выявляется у 100% пациенток с CIN 2–3. Преобладающим генотипом ВПЧ является 16, второе место занимает 33, третье 18.

2. Применение ВПЧ теста совместно с цитологическим методом при диагностике и мониторинге CIN позволяет выявить сохраняющуюся персистенцию ВПЧ, что способствует раннему выявлению и лечению CIN и рецидива неоплазии.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

Берлев И.В., Королькова Е.Н.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. г. Санкт-Петербург

Актуальность

Рак шейки матки составляет до 20% злокачественных новообразований женских половых органов. Хирургический метод является основным в лечении рака шейки матки. Однако в послеоперационном периоде наблюдаются долгосрочные осложнения в результате интраоперационных повреждений вегетативной иннервации органов малого таза.

Материалы и методы. С 2012 г по декабрь 2014г в клинике онкогинекологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова выполнены лапароскопические нервосберегающие расширенные гистерэктомии 24 больным раком шейки матки со стадией IA2-IB1 (средний возраст пациенток 38,5 ± 4,5 года). В группу сравнения включены 30 пациенток, которым была выполнена лапаротомическая расширенная гистерэктомия по методу Вертгейма-Мейгса в этот же период.

Результаты. Плоскоклеточный рак верифицирован у 5 женщин основной группы и у 18 контрольной. Длительность операции в основной группе 240 ± 45 мин, против 220 ± 38мин. Кровопотеря в первой группе составила 100 ± 50 мл, во второй – 450 ± 50мл. После выполнения лапароскопической нервосохраняющей гистерэктомии у 60% больных I группы наблюдалось полное восстановление функции мочевого пузыря на 4-е сутки, а в контрольной группе только в 30% случаев. На 5-е сутки после лапароскопической нервосберегающей радикальной гистерэктомии у всех пациенток исследуемой группы восстанавливалась нормальная функция мочеиспускания, в контрольной группе этот период длился от 11 до 16 суток. Продолжительность пребывания в стационаре составила 9 против 22 дней в сравниваемых группах. Ни у одной из пациенток в обеих исследуемых группах случаев рецидива заболевания за период наблюдения не было.

Выводы. Учитывая отсутствие рецидива заболевания в исследуемой группе и данные зарубежной литературы по этому вопросу, можно сделать вывод, что лапароскопическая нервосберегающая радикальная гистерэктомия может применяться в лечении рака шейки

матки IB1–IB2 стадии, без потери радикальности и ухудшения прогнозов заболевания.

ОЦЕНКА СВЯЗИ «МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВОГО» И «СТАНДАРТНОГО» ОЖИРЕНИЯ С ОСОБЕННОСТЯМИ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

Берштейн Л.М., Порошина Т.Е., Туркевич Е.А., Малышева С.А., Васильев Д.А., Берлев И.В.

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

Актуальность

Эпидемия ожирения небезразлична для многих аспектов проблемы рака эндометрия (РЭ). Понятие «избыточная масса тела» не эквивалентно понятию «ожирение», сведения о связи ожирения с риском развития РЭ более однонаправленны, чем данные об ассоциации с клиническим течением РЭ, и, наконец, само ожирение гетерогенно и имеет различные фенотипы.

Материалы и методы

Задача исследования состояла в том, чтобы сравнительно оценить, ассоциировано ли и каким образом с характеристиками опухолевого процесса наличие у больных РЭ «стандартного ожирения», СО (проявляющегося инсулинорезистентностью и сопряженными с ней гормонально-метаболическими сдвигами) и т.н. «метаболически здорового ожирения» (metabolically healthy obesity, МНО), которому при той же избыточной массе тела большинство из упомянутых сдвигов не свойственно. Материалы и методы. Обследовано 118 больных РЭ со средним возрастом 60.1 года, у 70 из которых отобранных случайным образом, помимо антропометрии и оценки гормонально-метаболического статуса, в ткани новообразований иммуногистохимическим методом изучалась экспрессия опухолевого супрессора PTEN и онкопротеина HER-2/neu.

Результаты

Подтверждено известное наблюдение о том, что нарастание величины индекса массы тела (ИМТ) сочетается со сдвигом в сторону большей степени дифференцировки ткани РЭ. В то же время, оказалось, что больные раком тела матки со «стандартным ожирением» старше и характеризуются, по средним данным, более далеко зашедшей стадией заболевания (особенно, при ИМТ > 30) и более выраженной экспрессией белка HER-2/neu, чем больные с МНО. В свою очередь, экспрессия PTEN в опухоли позитивно коррелировала с величиной ИМТ лишь у больных с МНО, но не у больных с СО. Содержание эстрадиола и эстрона в крови между больными с СО и МНО-вариантами ожирения практически не различалось, но пациенткам с СО, наряду с другими характеристиками инсулинорезистентности (включая увеличение общего и висцерального жира в теле), были свойственны заметно более высокое соотношение лептин/адипонектин в сыворотке крови и тенденция к более низкой тестостеронемии по сравнению с больными с МНО, что, в совокупности, через опосредующие факторы провоспалительной, стероидной (напр., через SHBG) и нестероидной природы и активацию комплекса разнообразных сигнальных путей может оказывать влияние на состояние опухолевой ткани. Признание гетерогенности ожирения и различия, выявленные в характере связей его отдельных форм («стандартной» и МНО) с особенностями опухолевого процесса при раке тела матки, открывают возможности для дополнительных подходов к оптимизации профилактики и терапии РЭ, а, с другой стороны, указывают на необходимость поиска тех причин и механизмов, которые делают «недостаточно здоровым» и МНО-вариант ожирения.

Выводы

Дополнительного внимания заслуживает сравнительный анализ гистологических вариантов РЭ у больных с СО и МНО, поскольку, по данным недавних молекулярно-генетических наблюдений, число типов этого заболевания может быть бОльшим, чем считалось ранее, что, не исключено, способно оказать влияние и на его терапевтическую палитру.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ

Гасанбекова З.А., Алиев С.А.

г. Махачкала, Российская Федерация

Актуальность

До настоящего времени имеет место поздняя диагностика трофобластической болезни;

в некоторых клиниках по-прежнему распространена гистерэктомия в лечении пациенток с гестационной трофобластической опухолью (ГТО) и применение нестандартных схем химиотерапии, что приводит к ухудшению прогноза заболевания и репродуктивного потенциала.

Материалы и методы

Ретроспективно изучена медицинская документация: сведения о пациентках с установленным диагнозом хориокарцинома, демографические, клинико-патологические, морфологические данные, информация о мониторинге, лечении и исходах заболевания.

В исследование включены пациентки (n = 40), получившие лечение по поводу трофобластической опухоли в хирургическом отделении онкогинекологии РОД за период с 1997 по 2011 г. Возраст больных варьировал от 19 до 55 лет. Интервал от окончания беременности до появления признаков заболевания варьировал от 1 месяца до 5 лет.

На основании анализа полученных данных, по шкале факторов ВОЗ (2000), оценена степень риска развития резистентности опухоли.

Результаты

Первичное обследование и мониторинг в процессе и после лечения не осуществлялись стандартно. Определение маркера функциональной активности трофобласта – В-субъединицы хорионического гонадотропина – осуществлялось при первичном обследовании и в процессе лечения у 22 (55%) пациенток, из них частота мониторинга соответствовала стандартизованным нормам только в 5 (15,5%) наблюдениях. В 11 (27,5%) наблюдениях титр ХГ не зафиксирован ни на одном этапе.

Морфологическое подтверждение типа опухоли (хориокарцинома) получено в 34 (85%) случаях. В 5 (15,5%) случаях морфологическая верификация отсутствует и диагноз выставлен на основании лабораторно-инструментальных методов.

У 18 (45%) при обследовании обнаружены метастазы: в легких – 7 (38,9%), в стенке влагалища – 2 (11,1%), в яичниках – 2 (11,1%), в параметрии – 3 (16,6%). В 4 (44,4%) наблюдениях метастазы представлены двумя локализациями – легкие и параметрий – 1 (5,6%), в легкие и влагалище – 3 (16,6%).

У 19 (47,5%) больных лечение в РОД начато с хирургического вмешательства, больные оперированы без предпринятой попытки проведения химиотерапии. Лишь в 6(15%) наблюдениях хирургическому лечению предшествовала химиотерапия (3 наблюдения – стандартные режимы 1 линии для низкого риска резистентности и 3 – нестандартные режимы). Таким образом, хирургическая активность составила 25 (62,5%) наблюдений. Основным показанием послужило кровотечение в 20 (80%) наблюдениях и в 5 (20%) – перфорация матки опухолью.

В 39 (97,5%) наблюдениях на различных этапах лечения проведена химиотерапия. Проведенный анализ показал, что лечение больных планировалось без учета риска развития резистентности трофобластической опухоли. Только 8 (20%) пациенткам проведена стандартная химиотерапия 1 линии для больных с низким риском развития резистентности опухоли, Остальные 31 (77,5%) пациентки получали нестандартные режимы химиотерапии.

Выводы

Проведенный анализ демонстрирует необходимость решительного пересмотра тактики ведения больных ГТО в регионарных онкологических центрах России.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ I СТАДИИ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В БЕЛГОРОДСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР

Должиков А.А., Дмитриев В.Н., Зыбенко И.И., Мухина Т.С., Гнашко А.В., Чеботарева А.А.

Федеральное Государственное Автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский национальный исследовательсткий университет» (НИУ «БелГУ»)

Актуальность

Рак эндометрия – одна из наиболее распространенных опухолей женской половой сферы. В РФ рак эндометрия занимает 2-е место среди онкологических болезней женщин (6,8%), уступая лишь раку молочной железы, и 1-е место – среди опухолей женской половой сферы.

Материалы и методы

Изучаемую группу составили 159 женщин от 35 до 81 года (средний возраст 58,9 ± 9,7 года), с гистологически верифицированным диагнозом рак тела матки I стадии, госпита-

лизированных в гинекологическое отделение ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер» в 2010–2011 гг. Исследование носило ретроспективный, сплошной характер, критериями исключения являлись первично-множественные опухоли, психические заболевания, отличный от эндометриоидной аденокарциномы гистологический тип. Методы сбора и обработки статистического материала: аналитический, аналитико-графический, монографический, выкопировки данных из документов, статистический (t, z, F-критерии). Из первичных статистических методов обработки информации применялся однофакторный дисперсионный анализ для изучения влияния выделенных параметров на клинические показатели. Выдвинутые статистические гипотезы проверялись при уровне достоверности p<0,05.

Результаты

Распределение исследуемой группы по стадиям опухолевого процесса (FIGO – 2009): StIa (без инвазии) 53, St Ia (инвазия < 50%) 100 пациенток, StIb – 6 больных. По степени дифференцировки опухоли отмечалось преобладание умереннодифференцированной аденокарциномы: 121 (76,1%), высокодифференцированные опухоли диагностированы у – 21 (13,2%) больной, низкодифференцированные – в 17 (10,7%) наблюдениях.

В 14 случаях была выполнена видеоассистированная влагалищная экстирпация матки с придатками (5 операций в 2010 г. и 9 хирургических вмешательств в 2011 г.), в 145 случаях была произведена лапаротомная экстирпация матки с придатками, у 44 пациенток был выполнен объем экстирпации матки с придатками и тазовой лимфаденэктомии, у 3 больных была выполнена лапаротомная экстирпация матки с придатками с оментэктомией. Комбинированные методы лечения применялись у 75 пациенток, комплексные в 29 наблюдениях.

Таблица 1 – Распределение больных в зависимости от рецепторного статуса опухоли.

Клинико – морфологическая характеристика	Рецептор позитивные случаи (N = 67)	Рецептор негативные случаи (N = 92)
Средний возраст	58,4 ± 6,4	59,1 ± 7,3
Стадия заболевания (FIGO 2009)		
Ia (без инвазии)	32	31
Ia (инвазия < 50%)	31	50
Ib (инвазия > 50%)	4	11
Вид лечения:		
Хирургический	32	23
Комбинированное	27	48
Комплексное	8	21
Хирургический доступ		
Лапароскопический	8	6
Лапаротомный	59	86
Степень дифференцировки		
G1	8	13
G2	56	65
G3	3	14
Рецидивы опухоли*	3	10
3-х летняя выживаемость	94%	95%

* p<0,05

Рецепторный статус наряду с глубиной инвазии и степенью дифференцировки опухоли

оказывал непосредственное влияние на показатели безрецидивной выживаемости больных раком тела матки I стадии. Выбор хирургического доступам по результатам исследования на отдаленные результаты лечения не влияет, что главным образом обусловлено тщательным отбором таких пациенток, более частым использованием видеоэндоскопических технологий у больных с метаболическим синдромом, где они имеют целый ряд преимуществ перед обычными методами.

Выводы

В ходе исследования установлена высокая прогностическая значимость положительного рецепторного статуса, заключающаяся в статистически достоверных лучших показателях безрецидивной выживаемости. Выбор хирургического доступа по данным исследования на отдаленные результаты не влияет.

УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКА С ПОМОЩЬЮ МЕТОДОВ ИММУНОТЕРАПИИ

Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш.

Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент

Актуальность

Рак яичников (РЯ) продолжает оставаться в мире одной из ведущих причин онкологической смертности среди женщин. Высокая чувствительность большинства эпителиальных неоплазий к широкому спектру цитостатиков создает предпосылки для длительного лечения РЯ с помощью химиотерапии (ХТ), что приводит к различным токсическим эффектам. Сведения о более благоприятном течении заболевания при сохраненном иммунитете, побуждают многих исследователей к разработке более эффективных схем лечения больных РЯ с включением методов иммунотерапии

Цель исследования: изучение результатов применения экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) в качестве метода сопроводительной терапии у больных РЯ.

Объектом исследования служили больные РЯ стадий T2-3N0-1M0 (II–III клинические стадии), проходившие лечение в отделении онкогинекологии РОНЦ МЗ РУз с 2006 по 2012 гг. Больные были разделены на группы: 1) ЭИФТ с предварительным плазмаферезом (57 больных); 2) ЭИФТ без плазмафереза (68 больных); 3) контрольная группа без иммунотерапии (95 больных). Все пациентки получали консервативное лечение в рамках стандартов диагностики и лечения РЯ

Результаты

Проведение ЭИФТ после курсов ХТ сопровождалось значительным увеличением абсолютного числа эозинофилов и моноцитов, общего числа лимфоцитов, наблюдалась активация реакции торможения миграции лейкоцитов. Иммуностимулирующее действие ЭИФТ выражалось в активации преимущественно Т-лимфоцитов-хелперов и реализующего фагоцитарного звена. Наблюдалась тенденция к нормализации показателей гуморального иммунитета (В-лимфоциты, IgA, IgM, IgG). ЭИФИ с плазмаферезом оказывала более благоприятный эффект. Показатели общей 5-летней выживаемости больных РШМ после комплексной терапии с сочетании с иммунотерапией составили: в 1-й группе – 74,2 ± 6,3% (P = 0,047); во 2-й группе – 71,8 ± 6,7% (P = 0,035) и в 3-й контрольной группе – 62,6 ± 6,1%.

Выводы

Результаты проведённых исследований указывают на явные преимущества применения ЭИФТ, включающей прерывистый плазмаферез в сопроводительной терапии больных РЯ.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРЕИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

1 Ковчур П.И., 2 Бахидзе Е.В., 1 Курмышкина О.В., 1 Волкова Т.О.

**1 ФГБОУ ВПО Петрозаводский государственный университет,
2 ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Россия**

Актуальность

Прогрессия РШМ этиологически обусловлена молекулярно-генетическим профилем опухоли и иммунным статусом пациентки [Hwang S.J., et al., 2012]. Нами рассмотрены главные эффекторы процесса апоптоза – каспазы, индукция которых может происходить под воздей-

ствием опухолевых и вирусных факторов [Mahata, S., 2011].

Цель. Оценка экспрессии лимфоцитарных маркеров CD3, CD4, CD4+CD25+, CD8, CD16, CD95 и предрасположенности их к апоптозу по уровню экспрессии генов каспаз -3, -6, -8, -9 по уровню мРНК и протеазной активности в клетках цервикального эпителия и лейкоцитах крови у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией 3 степени (ЦИН 3) до и после лечения через 1 и 3 месяца. Выделено 3 группы: 1) основная группа – 75 больных с ЦИН 3 степени тяжести (средний возраст 32,9 ± 7,4), в том числе 32 – с дисплазией 3 степени, 43 – с Cr in situ. В этой группе проведено хирургическое и 2 этапом иммуномодулирующее лечение (Аллокин-альфа 1,0 мг 6 раз через день п/к). 2) Контрольная группа №1 – 30 больных с преинвазивным раком шейки матки, где применялось только хирургическое лечение. 3) контрольная группа №2 – 45 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту, данным анамнеза, не имеющих патологии шейки матки и ВПЧ.

Результаты. Показано, что выбранные для исследования поверхностные лимфоцитарные маркеры (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD95) адекватно отражают нарушение иммунного статуса, ассоциированное с прогрессией ЦИН 3/РШМ IA стадии. При сочетании хирургического и иммуномодулирующего лечения в течение 3-х месяцев происходит более эффективная нормализация численности НК-клеток, В-лимфоцитов, нормализации популяции Т-хелперов, Tregs и снижение уровня экспрессии CD95-маркера и супрессорного цитокина TGF-β1 и FOXP3, уровня активности каспаз -8, -9, -3 и -6 в циркулирующих лимфоцитах в сравнении только с хирургическим лечением. Отмечено снижение ВПЧ-позитивных пациенток в основной группе (1,7%) и отсутствие онкобелка Е7 в сравнении с контрольной группой ($p < 0,01$). При этом только при хирургическом удалении очага неоплазии (ЦИН 3, РШМ IA) – зафиксирована тенденция к постепенному восстановлению нормальных значений показателей клеточного иммунитета в течение 3 месяцев. Использование в монотерапии иммуномодулирующего препарата «Аллокин-альфа» без хирургического компонента у больных с преинвазивным РШМ не приводит к изменению уровня экспрессии TGF-β1 и FOXP3, что подтверждает наличие иммунной супрессии за счет активации Treg (CD4+CD25+FOXP3) и свидетельствует о развитии феномена иммунной супрессии на ранних этапах ВПЧ-ассоциированного канцерогенеза.

В работе показана причинно-следственная связь между экспрессией активационных маркеров (CD25+, CD95) и уровнем апоптоза Т-лимфоцитов. При использовании хирургического и иммуномодулирующего лечения процесс восстановления иммунного статуса пациенток с ЦИН 3/РШМ IA стадии сопровождается нормализацией уровня экспрессии CD95-маркера, а также восстанавливается нормальный уровень активности каспаз -8, -9, -3 и -6 в циркулирующих лимфоцитах больных ЦИН 3 и микроинвазивным РШМ.

Выводы

Заключение. Обосновано применение иммунологических и молекулярно-генетических исследований, оценке результатов лечения и мониторинга больных с РШМ. Показано, что при комплексной терапии изменения апоптотической программы в МНПК и иммунологических показателей у больных РШМ носят системный, но обратимый характер.

МОДЕЛЬ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМПЛЕКСА ВИРУСОЛОГИЧЕСКИХ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

1 Ковчур П.И., 2 Бахидзе Е.В.

1 ФГБОУ ВПО Петрозаводский государственный университет,
2 ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Россия

Цель исследования. На основе проведения клинико-эпидемиологического, молекулярно-генетического и иммунологического исследований предложить новые технологии, решающие проблему раннего выявления и лечения предрака и ранних форм РШМ.

Материал и методы исследования. Проведен клинико-эпидемиологический анализ 1800 случаев инвазивного РШМ (1998–2012 гг), комплексно обследовано 231 пациентка с РШМ и 535 пациенток с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки на фоне хронической ВПЧ. Контрольную группу составили 45

практически здоровых доноров без патологии шейки матки и ВПЧ (контрольная группа №1) и 30 больных с преинвазивным и микроинвазивным РШМ (контрольная группа №2).

Результаты. Проведенный клинический, вирусологический, иммунологический и молекулярно-генетический анализ на этапе преинвазивного и микроинвазивного РШМ, позволил предложить модель вторичной профилактики РШМ на этапе специализированного приема врача онколога. Первым аспектом является комплексная диагностика в качестве диагностических показателей и критериев адекватности применяемых способов лечения РШМ. Вторым ключевым аспектом является применение иммунокоррегирующей терапии только после хирургического удаления опухолевого процесса на шейке матки в послеоперационном периоде лечения с оценкой эффективности лечения с помощью предлагаемых биомаркеров. Показано, что применение иммунотерапии без хирургического компонента у больных с преинвазивным РШМ не приводит к изменению уровня экспрессии TGF-β1 и FOXP3. Выявлено, что выбранные для исследования поверхностные лимфоцитарные маркеры (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD95) отражают нарушение иммунного статуса, ассоциированное с прогрессией ЦИН 3/РШМ IA стадии. При комплексной терапии – происходит более эффективная нормализация численности НК-клеток, В-лимфоцитов, Tregs и снижение уровня экспрессии супрессорного цитокина TGF-β1 и FOXP3, и более быстрая нормализации популяции Т-хелперов. При хирургическом лечении ЦИН 3 и РШМ IA зафиксирована тенденция к постепенному восстановлению нормальных значений показателей клеточного иммунитета в течение 3 месяцев. Показано, что наличие ВПЧ (96,8%) в сочетании с онкобелком E7 в 69,3% и 66,7% является причиной отсутствия эффекта от применения иммунотерапии в режиме монотерапии без хирургического компонента при преинвазвином и микроинвазивном раке шейки матки. После комплексного лечения ВПЧ-позитивных пациентов в основной группе было 1,7% (2) случаев, при этом определялась незначительная вирусная нагрузка (< 2lg 105) и не было онкобелка E7 ($P < 0,05$), что дает основание рекомендовать применение иммуномодулирующей терапии вторым этапом лечения. При диспансерном наблюдении пациентов после хирургического лечения – следует определять нагрузку ВПЧ и наличие/отсутствие экспрессии белка E7. При выявлении и морфологическом подтверждении диагноза ЦИН динамическое наблюдение возможно при отсутствии онкобелка E7 и использование консервативных методов лечения.

Выводы

Заключение. Предлагаемая двухэтапная модель вторичной профилактики РШМ направлена на восстановление способности иммунной защиты организма распознавать и элиминировать вирус-инфицированные и трансформированные клетки, что будет способствовать снижению заболеваемости и смертности от инвазивных форм РШМ.

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА РЕЦИДИВОВ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (РШМ) У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Мешкова И.Е., Черная А.В., Петрова А.С.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России Санкт-Петербург РФ

Актуальность

Несмотря на совершенствование методов лечения РШМ отдаленные результаты остаются неудовлетворительными – из 100 впервые выявленных больных умирает 52, причем при 3 стадии заболевания выживаемость составляет 31%, а при 4 – она снижается до 7,8%. Таким образом, своевременная диагностика рецидивов крайне актуальна у больных РШМ.

Материалы и методы

В исследование было включено 259 больных РШМ, получивших комбинированное лечение в НИИ онкологии им.проф. Н.Н. Петрова с 2005 по 2010 года. Больным последовательно выполнялась эхография трансабдоминальным (ТАЭГ) и трансвагинальным (ТВЭГ) методами на аппарате “ALOKA SSD 3500SX” и магнитно-резонансная томография на аппарате GE Signa Excite HD 1.5T.

Результаты

Рецидив по данным эхографии был выявлен у 84 больных (32,4%) – у 63 (75%) он имел вид узла с четкими контурами, округлой или полинодозной формы преимущественно солидной структуры и локализовался в культе вагины. У остальных больных (25%) – в виде образования без четких контуров, неправильной формы, локализующегося как в культе, так и в области параметральной клетчатки. В ряде случаев эхографическая визуализация специфической

инфильтрации параметриев была затруднена вследствие ряда причин (ожирение, рубцово-спаечные изменения в клетчатке, воспаление).

МРТ проводилась путем выполнения последовательно Т2 и Т1 взвешенных изображений (Т1ВИ и Т2ВИ) в саггитальной и аксиальной проекциях, а при подозрении на специфическую инфильтрацию параметрия по данным ЭГ также выполнялось Т1ВИ с жироподавлением. Специфический инфильтрат параметральной клетчатки на Т2ВИ имел вид узла чаще вытянутой формы, стелющегося вдоль сосудов таза, имеющего сигнал повышенной интенсивности. Информативность метода значительно возрастала при введении контраста, тропного к опухолевой ткани в совокупности с эффектом жироподавления. На Т1ВИ значительно снижался сигнал от жировой клетчатки, в то время как опухоль накапливала контраст, становясь яркой, гиперинтенсивной. Это повысило точность и специфичность диагностики и позволило адекватно оценить не только размеры узла, но и его связь с окружающими тканями и структурами. У 5 больных РШМ рецидивный узел в проекции параметриев был выявлен только по данным МРТ, а у 8 больных – прорастание смежных органов (прямая кишка, мочевой пузырь).

Надо отметить, что в проведенном исследовании данные ЭГ и МРТ в оценке поражения подвздошных лимфатических узлов были сопоставимы друг с другом. Эхографически поражение узлов определялось в виде снижения эхогенности узлов, нарушения их коркового слоя и ворот узла, усиления кровотока при допплерографии как по капсуле, так и в строме узла. Указанные изменения также достаточно четко определялись при МРТ на Т2ВИ.

Выводы

Основной метод скрининга местных рецидивов РШМ – эхография. При сомнительных данных ЭГ необходимо МРТ с контрастированием. Лучшая визуализация узловых форм поражения достигается на Т2ВИ в саггитальной проекции, а специфической инфильтрации параметриев на Т1ВИ с контрастированием. Инфильтрация смежных органов оценивается на Т2ВИ.

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ТРОФОБЛАСТИЧЕСКУЮ БОЛЕЗНЬ В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Михайлин Е.С., Лисянская А.С., Иванова Л.А., Савицкий А.Г.

СПбГБУЗ «Родильный дом №10», Санкт-Петербург, Россия; ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;

Актуальность

Сочетание пузырного заноса с наличием живого плода – явление достаточно редкое, по литературным данным, частота встречаемости подобных форм менее 0,005% всех беременностей. В связи с вышеуказанной редкостью и своеобразностью сочетания вариантов пузырного заноса с наличием живого плода, наше наблюдение представляет определенный интерес.

Материалы и методы

Научные публикации, посвященные описанию сочетания пузырного заноса и наличия живого плода, указывают на возможность существования двух вариантов. Первый вариант – это сочетание полного пузырного заноса и живого плода, то есть дизиготная двойня, одна зигота из которой реализуется в полный пузырный занос, а другая – развивается нормально. В подобных случаях обычно существует довольно четкая ультразвуковая и патоморфологическая граница между нормальной и измененной плацентами. Второй вариант – когда имеется сочетание пузырного заноса и живого плода при одноплодной беременности, тогда в одной и той же плаценте, чередуются морфологически нормальные группы ворсин и группы ворсин с характеристиками пузырного заноса. В этом случае, диплоидный плод и нормальные части плаценты развивается из генетического материала обоих родителей, а триплоидные ворсины пузырного заноса генетически имеют исключительно мужское происхождение.

Результаты

Пациентка С.А.А., 27 лет, поступила в СПбГБУЗ «Родильный дом №10» 26.08.13 по направлению женской консультации с диагнозом: Беременность 23 недели. Угрожающая гипоксия плода. Первичное бесплодие в течение 1,5 лет. Настоящая беременность

вторая. Первая – в 2011 году – неразвивающаяся беременность 7/8 недель, выскабливание полости матки, осложнившееся эндометритом с повторным выскабливанием полости матки. Биохимический скрининг в 12 недель и 3 дня – риск хромосомной патологии низкий. По данным УЗИ в 16 недель беременности впервые были выявлены изменения в плаценте: плацента расположена по передней стенке, толщиной 50 мм с множественными анэхогенными включениями (кистами), размеры плода соответствуют сроку. По данным УЗИ в 25 недель отмечается асимметричная форма гипотрофии плода, плацента по передней стенке, высоко расположена, структура соответствует сроку гестации. Толщина плаценты 67 мм, с расширением межворсинчатых пространств по плодовой поверхности. В нижней трети плаценты определяется округлое эхонегативное образование 20×12 мм, в верхней трети плаценты определяется два эхонегативных образования, диаметром по 14 мм. В верхней трети плаценты определяется субамниотическая киста с гиперэхогенными включениями. Яичники в размерах не увеличены, патологические образования в них не выявлены. При динамическом контроле содержание β-ХГЧ в крови составило 100040,7МЕ/л – 98449,8 МЕ/л – 110230,1 МЕ/л – 87166,4 МЕ/л. Содержание ТБГ - 210058 нг/мл – 211460 нг/мл. Учитывая отсутствие нарастания концентрации β-ХГЧ в крови, компенсированное состояние плода, совместно с онкологом, было решено пролонгировать беременность под контролем уровня β-ХГЧ, ТБГ еженедельно.

При сроке беременности 30 недель и 2 дня, отмечает излитие умеренного количества околоплодных вод, окрашенных меконием. По данным допплерометрии: гемодинамические нарушения 3 степени с централизацией плодового кровотока. Было решено родоразрешить беременную путем операции кесарева сечения в экстренном порядке. Родилась живая недоношенная девочка, массой 860 грамм, ростом 34 см, с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов. Гистология последа: Часть ворсин с задержкой созревания, значительно увеличена в размерах с фестончатыми контурами и множественными инвагинатами без четкого гидротического превращения.

Выводы

Характерные для триплоидии изменения ворсин хориона могут свидетельствовать о мозаицизме плаценты, не имеющем отношения к трофобластической болезни, возможно, полученные изменения были следствием тяжелого течения первичной плацентарной недостаточности на фоне хориоангиомы или субамниотической кисты и внутриутробного инфицирования.

РОЛЬ ПРЕДИКТИВНЫХ БИОМАРКЕРОВ В ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОМ ПОДХОДЕ К ЛЕЧЕНИЮ ОНКОПАТОЛОГИИ МАТКИ

Мкртчян Л.С., Киселева В.И., Иванова Т.И., Замулаева И.А., Крикунова Л.И.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Обнинск, Российская Федерация

Актуальность

Персонифицированный подход к тактике лечения предраковых заболеваний шейки и тела матки на основе раннего прогнозирования их течения с использованием высокоэффективных молекулярно-генетических маркеров является эффективным методом вторичной профилактики злокачественных новообразований.

Материалы и методы

Основу исследования составили первичные больные с фоновой и предраковой патологией шейки (цервикальные интраэпителиальные неоплазии различной степени тяжести) и тела (гиперплазия эндометрия) матки и злокачественными заболеваниями указанных локализаций, проходивших обследование и/или лечение на базе отделения лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний МРНЦ. Значение предиктивных биомаркеров (полиморфных вариантов генов метаболизма – для тела матки, качественных и количественных критериев ВПЧ16 – для шейки матки) для прогноза течения предраковых заболеваний и оценки возможности развития злокачественного заболевания исследовали ретроспективным методом путем сравнения их в соответствующих группах. Ассоциированный анализ распространённых полиморфных вариантов генов метаболизма (аполипопротеина Е (APOE, rs7412, rs429358), параоксоназы 1 (PON1, rs662), гемохроматоза (HFE, rs1800562, rs1799945), трансферрина (Tf, rs1049296), катехол-О-метилтрансферазы (COMT, rs4680) проводился в следующих группах: больные с гиперплазией эндометрия, раком эндометрия на фоне гиперпластических процессов, раком эндометрия,

в анамнезе которых не прослеживались гиперпластические процессы; контрольная группа состояла из женщин, не имевших в анамнезе гинекологических заболеваний. Изучение качественных (эписомальная или интегрированная формы) и количественных (вирусная нагрузка, степень интеграции вируса) показателей ВПЧ16 проводилось у первичных больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией различной степени тяжести (CIN I–III) и пациенток раком шейки матки (РШМ) I–IV стадий.

Результаты

Проведенный анализ у больных с различной патологией тела матки показал достоверное увеличение частоты двух вариантных аллелей E2 (APOE, rs7412) и E4 (APOE, rs429358) в группе пациенток гиперплазией эндометрия и E2 (APOE, rs7412) в группе больных раком тела матки на фоне гиперпластических процессов. Относительный риск возникновения рака эндометрия на фоне гиперплазии при носительстве аллеля E2 оказался в 5 раз выше: чувствительность метода составила 22%, специфичность – 95%. Изучение вирусной нагрузки и формы ВПЧ 16 у больных с патологией шейки матки не выявило различий в распределении по уровню среди пациенток с CIN и инвазивным РШМ. Однако при проведении анализа с одновременным учетом физического статуса и количественной нагрузки вируса выявлено достоверное увеличение у пациенток РШМ следующего сочетания факторов: высокой вирусной нагрузки (> 6,5 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток) при эписомальной форме или низкой нагрузки.

Выводы

Таким образом, использование молекулярно-генетических предикторов у больных с гиперпластическими процессами эндометрия и цервикальными интраэпителиальными неоплазиями позволяет выявить прогностически неблагоприятные формы заболевания с высоким риском развития рака и индивидуализировать тактику лечения в плане вторичной профилактики злокачественных новообразований.

НЕРВО-СОХРАНЯЮЩИЕ ПОДХОДЫ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (РШМ): НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

1 Мухтарулина С.В., 2 Каприн А.Д., 1 Асташов В.Л., 1 Ушаков И.И., 1 Бобин А.Н., 1 Асеева И.А.

1 ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ, 2 МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, Москва, Россия

Актуальность

На основании знаний в области функциональной нейроанатомии мочеполовой системы женщины разработана и внедрена в практику РГЭ С1 типа, которая успешно предотвращает послеоперационную дисфункцию мочевого пузыря у больных РШМ. Однако, научные исследования, направленные на изучение РГЭ С1 типа в сочетании с НСПАЛЭ крайне не многочисленны.

Материалы и методы

Основную группу составили 59 больных с морфологически верифицированным РШМ IA1–IIB стадий, которым была выполнена единая нерво-сохраняющая РГЭ (С1 типа) с тазовой лимфаденэктомией (ТЛЭ) и парааортальная лимфаденэктомия (ПАЛЭ) 2–4 уровней. 42 больным РШМ IA2–IIB стадий группы сравнения А проведено хирургическое лечение в объеме: РГЭ С2 типа с ТЛЭ и ПАЛЭ 2-4 уровней без сохранения забрюшинных нервных сплетений (ЗНС). 38 пациенткам с диагнозом РШМ IA1–IIB стадий произведено оперативное вмешательство включающее РГЭ С2 типа с ТЛЭ. Всем женщинам проводилось заполнение опросника «Качество мочеиспускания до и после хирургического лечения РШМ». Оценка чувствительности мочевого пузыря производилась всем пациенткам основной группы и группы сравнения А. Урофлоуметрия выполнялась на аппарате Medical Measurement Systems «Alpha» с целью изучения изменений урофлоуметрической кривой и показателей урофлоуметрии у 49 пациенток основной группы и у 6 пациенток группы сравнения А до операции и 1 месяц после операции.Оценка общей и безрецидивной трехлетней выживаемости выполняли по методу Каплана-Майера.

Результаты

Нормальная чувствительность мочевого пузыря после операции была у подавляющего

большинства пациенток основной группы и лишь у двух пациенток (3,4%) классифицировалась как сниженная. Вместе с тем, в группе сравнения А нормальная чувствительность мочевого пузыря была отмечена у 32 пациенток (76,2%), а сниженная – у десяти больных (23,8%) этой группы (p = 0,005). Нормальная урофлоуметрическая кривая у пациенток основной группы до операции диагностирована у 45 пациенток (91,8%) и у 4 больных (8,2%) был отмечен обструктивный тип кривой. Спустя один месяц после операции физиологическая урофлоуметрограмма по-прежнему была зафиксирована у большинства пациенток основной группы (n = 38, 77,6%), а обструктивная урофлоуметрограмма – у 11 больных (22,4%) (p > 0,05). Вместе с тем, нормальная урофлоуметрическая кривая у 6 пациенток группы сравнения А до операции диагностирована у всех пациенток (100%), в то время как после операции физиологическая урофлоуметрограмма определялась лишь в 16,7% наблюдений (n = 1), а в большинстве случаев (83,3%, n = 5) была зарегистрирована обструктивная урофлоуметрическая кривая (p = 0,019).

Медиана наблюдения пациенток основной группы составляла 48 месяцев, больных группы сравнения А – 64,5 месяцев и группы сравнения В – 66,0 месяцев. Общая кумулятивная 3-летняя выживаемость в основной группе составила 95,8 ± 2,9%, в группе сравнения А – 88,3 ± 5,7% и в группе сравнения В – 95,5 ± 4,4% (p = 0,8457). В основной группе признаки местного или местно-регионарного рецидива РШМ были диагностированы у 5 пациенток (8,5%). Среди пациенток группы сравнения А у 4 женщин (9,5%) был выявлен местный рецидив РШМ, который в одном из наблюдений сочетался с метастатическим поражением легких. Развитие рецидива в парааортальной области не было отмечено ни в одном случае в основной и группе сравнения А. В группе сравнения В, где не выполняли ПАЛЭ, возврат заболевания у 2 пациенток (5,3%) проявлялся метастатическим поражением ПАЛУ. Статистический анализ безрецидивной кумулятивной 3-летней выживаемости в основной группе и обеих группах сравнения так же не выявил достоверных отличий: безрецидивная кумулятивная 3-летняя выживаемость в основной группе составила 90,2%, в группе сравнения А – 90,1% и в группе сравнения В – 94,7% (p = 0,8397).

Выводы

Нерво-сохраняющий подход позволяет сохранить нормальную мочевыделительную функцию у большинства пациенток РШМ. Анализ показателей выживаемости убедительно говорит о безопасности РГЭ С1 типа в сочетании с НСПАЛЭ, несмотря на заведомо меньшую радикальность операции в виду неполного иссеченя кардинальной и пузырно-маточной связок, ЗНС.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ С СОХРАНЕНИЕМ ФЕРТИЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Наврузова В.С., Юлдашева Н.Ш., Ахмедов О.М., Умарова Н.А.

Республиканский онкологический научный центр, г. Ташкент, Узбекистан

Актуальность

За последние 10 лет прирост заболеваемости РШМ в возрастной группе до 40 лет составил 64,2%. Традиционное противоопухолевое лечение при начальных стадиях позволяет сохранить жизнь пациентки, однако приводит к необратимой утрате фертильности, что многократно снижает качество жизни молодых женщин, не реализовавших репродуктивную функцию.

Материалы и методы

Молодым больным раком шейки матки со стадией T1a-1bN0-1M0 , желающим сохранить репродуктивную функцию, выполнены радикальная абдоминальная трахелэктомия (РТ), включающая удаление шейки матки с околошеечной клетчаткой и верхней третью влагалища, сочетаемая с подвздошно-обтураторной лимфаденэктомией, с сохранением матки с придатками. К настоящему времени выполнено 8 расширенных абдоминальных трахелэктомий с сохранением маточных артерий и вен с обеих сторон. Возраст больных от 20 до 36 лет.

Результаты

Все больные находятся под строгим динамическим контролем без признаков нарушения кровоснабжения матки, рецидива заболевания. Полная эпителизация «культи шейки матки» отмечена к сороковым суткам послеоперационного периода у 6 больных. Послеоперационный период у одной больной осложнился образованием лимфокисты, которая регрессировала после консервативного лечения. Продолжи-

тельность наблюдения к настоящему времени составляет 12 месяцев – без признаков рецидива заболевания, менструальная функция не нарушена.

Выводы

Таким образом, этот способ является высокотехнологичной операцией органосберегающего характера, позволяющей снизить частоту послеоперационных осложнений и расширить перспективы сохранения репродуктивной функции у молодых больных раком шейки матки со стадией T1a-1bN0-1M0

РАЗРЫВ КАПСУЛЫ ГЕРМИНОГЕННОЙ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКА И ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕВОЧЕК

Нечушкина И.В.

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва
Кафедра детской онкологии РМАПО, Москва

Актуальность

В процессе хирургического вмешательства часто диагностируется разрыв капсулы опухоли. Данная работа посвящена оценке влияния целостности капсулы опухоли на прогноз заболевания.

Материалы и методы. Проведен анализ 250 историй болезни девочек с герминогенными опухолями яичников. Средний возраст детей с опухолями яичников составил 10,08 ± 0,58. Средний размер опухоли – 16,82 ± 3,06 см. Боли – основная жалоба больных со злокачественными герминогенными опухолями яичников. Наличие острого болевого синдрома обусловило проведение экстренных операций у 84 (33,60%) из 250 больных с герминогенными опухолями яичников: герминогенные опухоли 59 (34,91%) из 169, смешанные герминогенные опухоли 25 (30,86%) из 81 больной. Опухоль желточного мешка, эмбриональная карцинома и хориокарцинома от 46,43% до 77,78% случаев сопровождаются осложнениями, приводящими к экстренному оперативному вмешательству.

Результаты. Причинами острого болевого синдрома были перекрут ножки опухоли яичника и/или разрыв капсулы опухоли. Перекрут ножки опухоли яичника наиболее часто происходил у больных с дисгерминомой и незрелой тератомой и значительно реже сопровождался разрывом капсулы опухоли. У больных с опухолью желточного мешка, эмбриональной карциномой, хориокарциномой или смешанной герминогенной опухолью яичника разрыв капсулы опухоли происходил без предварительного перекрута ножки опухоли яичника. У экстренно оперированных больных с опухолью желточного мешка, эмбриональной карциномой яичника разрыв капсулы опухоли был отмечен в 100% случаев. При изучении протоколов плановых операций установлено, что разрыв капсулы опухоли регистрировался и при плановых оперативных вмешательствах. Разрыв капсулы опухоли установлен у 62 (24,80%) больных с герминогенными опухолями яичников, из них во время экстренных оперативных вмешательств разрыв капсулы отмечен у 43 (17,20%) из 250 больных с герминогенными опухолями яичников. Во время плановых операций разрыв опухоли установлен в 19 (7,60%) случаев

Мы акцентируем внимание на разрыве капсулы опухоли, так как это отражается на определении стадии герминогенной опухоли яичников по классификации детских онкологов (POG/CCG) в отличие от стадирования по FIGO. По классификации FIGO с I стадией заболевания было 66,86% больных с герминогенными опухолями яичников, 29,58% из которых имели разрыв капсулы опухоли. По классификации детских онкологов наличие опухолевых клеток в брюшной полости позволяет расценивать данный процесс как III стадию заболевания. Практически половина больных с I стадией по классификации FIGO переходят в III стадию по классификации герминогенных опухолей яичников у детей. Проведен анализ влияния на прогноз разрыва капсулы опухоли у больных с III стадией заболевания, получивших лечение в специализированном учреждении. Установлена статистически достоверная разница в результатах лечения в этой группе больных: 10-летняя выживаемость составила 89,79% и 79,59%; 15-летняя 85,83% и 79,59% соответственно. Таким образом, наличие разрыва капсулы опухоли достоверно ухудшает прогноз у больных с III стадией заболевания.

Выводы. Разрыв капсулы опухоли ухудшает результаты лечения.

БЕРЕМЕННОСТИ И РОДЫ У ПАЦИЕНТОК С РЕЦИДИВАМИ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И НАЧАЛЬНОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ ПОСЛЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ

Новикова О.В., Лозовая Ю.А.

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, г. Москва.

Актуальность

Применение самостоятельной гормонотерапии у молодых пациенток с атипической гиперплазией (АГЭ) и начальным раком эндометрия (РЭ) позволяет достичь излечения в среднем в 85% случаев, но сопряжено с высоким риском рецидивов (от 26 до 62%). Данные о целесообразности повторного гормонального лечения рецидивов в литературе практически отсутствуют.

Материалы и методы

В исследование включено 50 пациенток с рецидивами после самостоятельной гормонотерапии по поводу АГЭ и начального РЭ. В группе больных РЭ (n = 21) медиана возраста составила 34 года (от 25 до 42 лет), при АГЭ (n = 29) – 33 года (от 16 до 39 лет).

При оценке репродуктивного анамнеза установлено, что 43/50 пациенток (86%) не имели детей до выявления заболевания эндометрия, у 35 из них беременностей никогда не было, у 8 женщин беременность закончилась искусственным прерыванием, и только 7 пациенток имели одного ребенка.

После завершения первого курса самостоятельной гормонотерапии АГЭ и РЭ и достижения излечения только 45 из 50 женщин планировали беременность. Среди них у 7 пациенток наступило 8 беременностей, которые в 3 случаях закончились рождением живых детей. В 5 случаях диагностированы замершие беременности ранних сроков, при этом по данным гистологического исследования эндометрия после выскабливания полости матки у 4 был выявлен рецидив АГЭ или РЭ. Таким образом, частота родов после первичного лечения составила всего 7% (3/45 больных). Остальные пациентки не смогли реализовать репродуктивную функцию до возникновения рецидива.

Результаты

Сроки возникновения первого рецидивов при АГЭ составили от 3 до 61 мес. (медиана 42 мес.). В группе РЭ рецидивы установлены в период от 4 до 80 мес. (медиана 15 мес.).

Среди 50 пациенток с рецидивами у 7 при обследовании выявлены признаки инвазии опухоли в миометрий и/или злокачественной опухоли яичников, что явилось показанием к оперативному лечению, в 4 случая проводилась адъювантная химиолучевая терапия. Остальным 43 больным был предложен повторный курс самостоятельной гормонотерапии, одна пациентка отказалась и предпочла хирургическое лечение.

Для лечения рецидивов (АГЭ-18, РЭ-24) использовались следующие схемы гормонотерапии: ВМС мирена (10 чел), ВМС мирена + провера 500 мг ежедневно (11 чел), ВМС мирена + золадекс (10 чел), ВМС мирена + золадекс + провера (7 чел), провера 500 мг ежедневно (4 чел). Излечение установлено у 89% больных с АГЭ и 92% больных с начальным РЭ. При неэффективности гормонального лечения (АГЭ-2 чел.; РЭ-2 чел.) выполнялось оперативное вмешательство.

После излечения рецидива с использованием гормонотерапии только 33 из 38 пациенток сохранили желание реализовать репродуктивную функцию. В зависимости от применения ВРТ пациентки были разделены на две группы. В группу ВРТ вошли 8 женщин, среди них беременность наступила у 1 пациентки (12,5%) и закончилась рождением двойни. В группе без ВРТ 25 женщин использовали попытку естественного зачатия. У 6 пациенток наступило 6 беременностей, 4 родов (16%) и 2 самопроизвольных выкидыша на ранних сроках. Всего после консервативного лечения рецидива 5/38 (13%) женщин родили детей.

При сроке наблюдения от 3 до 69 мес (медиана 22 мес) у 6 из 38 женщин, излеченных повторным курсом гормонотерапии, диагностирован второй рецидив, что составило 16%. Ни в одном случае второй рецидив не совпадал с беременностью и ранним послеродовым периодом. Одна пациентка умерла от прогрессирования РЭ.

После реализации репродуктивной функции всем пациенткам даже при отсутствии патологических изменений в эндометрии предлагалось выполнение профилактической гистерэктомии, однако в настоящее время операция выполнена лишь одной больной, остальные такое решение пока не приняли.

Выводы

Повторный курс гормонотерапии являлся эффективным у 89% больных с АГЭ и 92% больных с начальным РЭ. Частота наступления беременностей и родов составила 13%,

что позволяет считать консервативный подход к лечению рецидивов оправданным, но требует улучшения показателей фертильности.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ГИСТЕРЭКТОМИЯ У БОЛЬНЫХ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Попов А.А., Мананникова Т.Н., Слободянюк Б.А., Федоров А.А., Головин А.А., Логинова Е.А.

ГБУЗ МО Московский Областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии Отделение эндоскопической хирургии Москва, РФ

Актуальность

Проблема ожирения с каждым годом становится более актуальной. В России 2–4% взрослых людей имеют морбидную форму ожирения. Высокие темпы роста ожирения приводят и к росту частоты ассоциированных с ним заболеваний. Доказана взаимосвязь между развитием рака яичников, рака эндометрия и ожирением.

Материалы и методы

В период с 2013–2014 гг в отделении эндоскопической хирургии ГБУЗ МОНИИАГ было выполнено 45 гистерэктомий у больных с предраковыми и злокачественными заболеваниями внутренних половых органов, у которых одним из сопутствующих заболеваний было морбидное ожирение, средний ИМТ 50,5 (35,2–64,9) кг/м^2. Показаниями к оперативному лечению являлись: аденокарцинома эндометрия (55,6%), атипическая гиперплазия эндометрия (26,7%), рецидивирующая гиперплазия эндометрия (8,9%), сочетание рецидивирующей гиперплазией эндометрия с кистами яичников и симптомной миомой матки (8,9%). У двух (4,4%) пациенток операции произведены влагалищным доступом, у 43 (95,5%) – лапароскопическим, при этом у одной из них (2,2%) с использованием хирургического робота da Vinci и у одной (2,2%) методом «открытой» лапароскопии. Придатки удалены в 91,1%, супрацервикальная гистерэктомия – 4,4%. В одном (2,2%) случае гистерэктомия сочеталась с тазовой лимфаденэктомией.

Результаты

Длительность операции – 82 ± 40,5 мин, кровопотеря – 116,8 ± 51,5 мл. Пребывание в стационаре – 4 ± 0,8 койко-дня. По результатом хирургического лечения у 32 (71,1%) больных диагностирована аденокарцинома эндометрия, при этом у 25 (78,1%) диагноз установлен на этапе предоперационного обследования, у 7 (21,9%) – впервые после проведенного лечения. У одной (2,2%) пациентки заболевание после оперативного лечения не подтвердилось. Обращает внимание неточность предоперационной гистологической диагностики: в 15,6% наблюдений по результатам оперативного лечения изменена степень дифференцировки аденокарциномы эндометрия, у 41,7% больных с атипической гиперплазией и у 37,5% с рецидивирующей гиперплазией эндометрия после операции установлен диагноз аденокарциномы эндометрия. По данным гистологического заключения у больных с морбидным ожирением преобладали высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома эндометрия (37,5%), умереннодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома (18,75%), недифференцированная аденокарцинома (31,25%). Реже (3,1%) наблюдались низкодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома, эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной дифференцировкой, эндометриоидная аденокарцинома разной степени дифференцировки, интраэпителиальная серозная карцинома. У 50% больных с аденокарциномой эндометрия была установлена стадия заболевания FIGO IA, у 34,4% – FIGO IB, у 6,3% – FIGO IC и FIGO IIA, у 3,1% – FIGO IIB. У одной (2,2%) пациентки диагностирована серозная папиллярная цистаденома и карцинома яичника, у пяти (13,3%) – атипическая гиперплазия эндометрия. Частота интра- и послеоперационных осложнений составила 6,7%. Был отмечен 1 случай десерозирования прямой кишки у пациентки с выраженным спаечным процессом. В послеоперационном периоде в одном наблюдении диагностирована гематома купола влагалища без повторного оперативного вмешательства, в одном – абсцесс в области разреза после минилапаротомии. Бронхо-легочных и кардиоваскулярных осложнений не отмечено.

Выводы

Несмотря на то, что экстирпация матки рассматривается как операция повышенной категории сложности у больных с морбидным ожирением, наши данные показывают, что проведение таких операций лапароскопическим доступом наиболее оптимально ввиду небольшого количества осложнений и малой травматичности.

УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Прокопьева Т.А., Горбунова Е.Е., Абашева Э.М.

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Ижевск Удмуртская республика, Россия

Актуальность

Лечение инвазивных форм рака шейки матки (РШМ) является сложным в техническом отношении, длительным и влечет за собой большое количество осложнений (Undurraga M., 2010). В подавляющем большинстве это осложнения со стороны органов мочевыделительной системы (Cibula D., 2010., Landoni F., 2012).

Материалы и методы

Целью исследования явилось выявление структуры, причин урологических осложнений после лечения инвазивного РШМ.

Обобщены результаты наблюдений за 212 больными, перенесшими специальное лечение по поводу РШМ, осложнившегося расстройством мочеиспускания, в Удмуртском республиканском клиническом онкологическом диспансере за период 2010–2014 гг.

Средний возраст больных составил 40,7 + 8,1 лет. В 93,4% случаев опухоль имела строение плоскоклеточного рака разной степени дифференцировки, в 6,6% – аденокарциномы. Стадии Ia1,2 диагностированы в 7,5% случаев, Ib1 – в 24,5%, Ib2 – в 20,7%, IIa – в 4,3%, IIb – в 18,4%, III–IV – в 24,6%. Расширенная экстирпация матки (III типа), модифицированная расширенная экстирпация матки (II типа) выполнены в качестве самостоятельного метода лечения 79 (37,3%) больным. Комбинированное лечение получили 68 (32,0%) больных, лучевой и лекарственный компоненты были равными. Комплексное лечение проведено 40 (18,9%) больным, сочетанную лучевую терапию получили 20 (9,4%), химиолучевое лечение 5 (2,4%) пациенток.

Результаты

В результате проведенного анализа выявлены внутриоперационные осложнения: ранение мочевого пузыря и мочеточника отмечены в 7 (3,3%) случаях. После специального лечения развились ранние осложнения: цистит и пиелонефрит у 132 (62,2%) больных, гидронефроз у 75 (35,4%), пузырно-влагалищные и мочеточниково-влагалищные свищи у 19 (9%), причем, последние не были связаны со стадией процесса. Поздний период в 91 (43%) случае осложнился длительной нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. Основными осложнениями расширенной гистерэктомии III типа явились повреждения мочевого пузыря и мочеточников (6,3%), гидронефроз (22,8%) и нейрогенный мочевой пузырь (77,2%), проявляющийся потерей позывов к мочеиспусканию, неспособностью полностью опорожнить мочевой пузырь и в дальнейшем недержанием мочи при напряжении. Важным в генезе урологических осложнений явилось ошибочное стадирование с последующим неадекватным объемом операции. Пред-и послеоперационная лучевая терапия, проведенные в полной дозе, показали достоверно существенное увеличение осложнений, особенно свищей мочевого тракта и обструкции мочеточников, вызванной фиброзом клетчатки. Гидронефроз, связанный с рубцово-спаечным процессом в малом тазу, сохранялся в течение года в 10% случаев после хирургической коррекции. Отмечено преобладание урологических осложнений при комбинированном и комплексном лечении РШМ, что вдвое увеличивало сроки госпитализации. Кроме того, исследование показало, что в 26,9% случаев у больных не был выполнен алгоритм диагностики исходного функционального состояния мочевыделительной системы до операции, отсутствовала адекватная подготовка к специальному лечению, отмечена недостаточная урологическая помощь больным с нарушением мочеиспускания. Констатирована недооценка врачами и пациентками значимости восстановительной терапии, направленной на профилактику послеоперационных осложнений, предупреждение рецидивов болезни и устранение функциональных расстройств мочевыделительной системы.

Выводы

Исследование показало, что структура урологических осложнений в большей степени зависела от выбора метода лечения, нежели стадии заболевания. Урологические осложнения отмечены там, где специальное лечение планировалось без учета состояния мочевыделительной системы, и отсутствовала реабилитация.

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТУБЭКТОМИИ ПРИ ГИСТЕРЭКТОМИИ (ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)

Попов А.А., Слободянюк Б.А., Мананникова Т.Н., Фёдоров А,А., Барто Р.А., Коваль А.А.

ГБУЗ Московский областной НИИ акушерства и гинекологии Отделение эндоскопической хирургии

Актуальность

На международных конференциях не утихают дебаты на предмет целесообразности тубэктомии при гистерэктомии. Некоторыми авторами двусторонняя тубэктомия с сохранением яичников предлагается как превентивная тактика в группе пациенток низкого риска рака яичников, однако необходима полная оценка эффекта и осложнений данной процедуры.

Материалы и методы

С 2012 года в исследование включены 54 пациентки, которым после предварительной рандомизации лапароскопическим доступом была выполнена гистерэктомия с сохранением яичников в сочетании с тубэктомией или без неё. I группу составили 29 пациенток, которым была выполнена гистерэктомия с тубэктомией, II группу составили 25 пациенток, перенёсших гистерэктомию без придатков. Тубэктомия проводилась максимально близко к маточной трубе с использованием лапароскопических ножниц после предварительной биполярной коагуляции. Дважды: на догоспитальном этапе и спустя 3–4 месяца после операции пациенткам производилось обследование на уровень ЛГ, ФСГ, АМГ, эстрадиола и тестостерона, ультразвуковое исследование органов малого таза с допплерометрией яичников, анкетирование с использованием опросников SF-36 и визуальной аналоговой шкалы оценки боли. Всем пациенткам операция проводилась под эндотрахеальным наркозом с использованием стандартного лапароскопического инструментария.

Результаты

Средний возраст пациенток составил в I группе – 44 года, II группе – 45 лет. Средний показатель индекса массы тела пациенток составил: I группа – 25,4, II группа – 27,12 (p – 0,449). По продолжительности операции не было выявлено статистической разницы: I группа – 115,5 минут, II группа – 99,2 минуты (p – 0,413). Средняя кровопотеря составила: I группа – 127 мл, II группа – 126 мл (p - 0,723). Статистически не было выявлено разницы в уровне гормонов АМГ (p – 0,768), ФСГ (p – 0,768), эстрадиола (p – 0,909), тестостерона (p – 0,677) и ЛГ (p – 0,567). В обеих группах пациенток по данным опросника SF-36 отмечено улучшение как физического, так и ментального здоровья, не имеющее статистической разницы в группах (p – 0,959 и p – 0,390 соответственно). Средние показатели физического здоровья до операции: I группа – 46,38, II группа – 46,36; после операции – I группа – 52,27, II группа – 51.04. Средние показатели ментального здоровья до операции: I группа – 42,10, II группа – 44.07; после операции – I группа – 49,32, II группа – 47,15. Оценка состояния боли так же не выявила статистической разницы в группах (p – 0,958). Средний балл оценки боли до операции составил: I группа – 3,31, II группа – 3,52; средний балл оценки боли после операции: I группа – 1,46, II группа – 1,66.

Интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде осложнений отмечено не было. За общий период наблюдения три пациентки (две из I группы, одна – из II группы) были вынуждены обратиться за консультацией к гинекологу-эндокринологу в связи с выраженными климактерическими проявлениями.

Выводы

По результатам данного исследования не было выявлено статистической разницы показателей физического и ментального здоровья, гормональной функции яичников в группах пациенток, перенёсших гистерэктомию в сочетании с тубэктомией или без неё. Приведённые данные могут говорить о безопасности тубэктомии в отношении функции яичников.

РЕПРОДУКТИВНЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОК С ОПЕРИРОВАННОЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Попов А.А., Новикова Е.Г., Туманова В.А., Чечнева М.А., Федоров А.А., Вроцкая В.С.

ГБУЗ Московский Областной НИИ Акушерства и Гинекологии. г. Москва. Российская Федерация.

Актуальность

Вынашивание беременности у пациенток после радикальных операций на шейке матки может быть затруднено, ввиду высокой частоты функциональной несостоятельности культи

шейки матки или маточно-влагалищного соустья и потребовать хирургической коррекции.

Материалы и методы

Показание к выполнению циркляжа матки – необходимость создания условий вынашивания беременности у пациенток после оперативных вмешательств на шейке матки в анамнезе: высокой конизации/ампутации шейки матки, или трахелэктомии, выполняемой лапаротомным, вагинальным и лапароскопическим доступами.

С 2011 года в отделении эндоскопической хирургии МОНИИАГ прооперировано 27 подобных пациенток. Всем пациенткам онкогинекологами разрешена беременность. В обязательное предоперационное обследование входили: расширенная кольпоскопия, жидкостная онкоцитология, для исключения рецидива заболевания. I группа из 12 пациенток после радикальной абдоминальной трахелэктомии, из них у 1 верифицирован диагноз Cr colii uteri T1B2, у 4 – Cr colii uteri T1A2, и у 7 – Cr colii uteri T1B1 стадии. Во II группе из 15 пациенток, ранее производилось оперативное лечение в объеме ножевой ампутации или высокой конизации шейки матки со следующими гистологически диагнозами: CIN II-III у 2 женщин, CIN III – у 10, Cr colii uteri T1A1 – у 2.

Результаты

В наших группах рецидива заболевания не отмечено.

У одной пациентки после высокой конизации шейки матки, гистологический диагноз не подтвердился. В одном случае наложение циркляжа матки производилось на сроке 13-14 недель гестации.

Всем 12 пациенткам из I группы производилось оперативное лечение в объеме: лапароскопия, циркляж матки с использованием синтетического протеза, во всех случаях отмечался выраженный спаечный процесс в брюшной полости и полости малого таза.

Во II группе из 15 пациенток: 1 пациентке произведен трансабдоминальнальный циркляж лапаротомным доступом, еще 1 – трансвагинальный циркляж матки в связи с беременностью, остальным 13 – лапароскопический циркляж матки.

Интра- и послеоперационных не отмечено. Все пациентки выписаны на 2 сутки после операции.

Частота наступления беременности после РАТ, по мнению разных авторов, не превышает 12–33%, при этом отмечается высокая частота перинатальных потерь в I и II триместрах гестации (до 75%) и высокая частота преждевременных родов.

В I группе из 12 в реализации репродуктивной функции были заинтересованы 6 пациенток (50%). Самопроизвольно беременность наступила у 1 из них – трубная, что потребовало лапароскопии, тубэктомии. 5 пациенток направлены на ЭКО: у 3 из них беременность не наступила, у 2 наступила, родоразрешение – кесарево сечение на сроке 33 недель в обоих случаях.

Во II группе нами получены следующие результаты: все пациентки заинтересованы в наступлении беременности, однако, только 11 пытались реализовать репродуктивную функцию (73,3%)

Из них у 3 (27,3%) беременность наступила спонтанно. Среди 8 (72,7%) пациенток в программе ВРТ наступило 4 беременности из них у 1 трубная.

4 пациентки отложили проведение ВРТ.

Из 7 наступивших беременностей в данной группе – у 3 произведено плановое кесарево сечение на сроке 37-38 недель, у 2 – экстренное кесарево сечение на сроке 35 недель. И 2 пациентки в настоящий момент беременны.

Выводы

Исходя из полученных нами результатов, операция циркляжа матки является важным и необходимым этапом прегравидарной подготовки больных, перенесших хирургическое вмешательств на шейке матки.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Бехтерева С.А., Бородина Н.Б., Васильева Т.А., Володина Е.И., Ковалец Л.В., Кутенкова М.А.

Челябинский окружной клинический онкологический диспансер, Челябинск. Россия.
Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск. Россия.

Актуальность

Рак шейки матки (РШМ) занимает 1 место среди злокачественных опухолей, ассоциированных беременностью. Частота выявления РШМ у беременных составляет 1–13 случаев на 10000 беременностей, включая послеродовый период и 1 случай на 1000–2500 родов. Среди больных РШМ до 35 лет сочетание с беременностью наблюдается в 30% случаев, а до 45 лет – в 23%.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 45 больных РШМ в возрасте от 20 до 49 лет в сочетании с беременностью по данным радиотерапевтического гинекологического отделения ЧОКОД за 5 лет (2007–2011 гг).

Рак шейки матки выявлен во время аборта у 4 (9%) пациенток, при профилактическом осмотре у 10 (22%). У 23 (51%) пациенток в анамнезе было указание на наличие эрозии ШМ.

Длительность жалоб до момента выявления РШМ от 1 до 3 месяцев.

Сроки выявления РШМ у беременных на 8–12 неделе у 3 (7%) пациенток, на 13–24 неделе у 5 (11%), на 25–40 неделе у 2 (4%), в послеродовом периоде у 13 (29%), после медицинского аборта у 11 (24%), после криминального аборта у 1 (2%), после самопроизвольного аборта у 2 (4%).

Результаты

В клинической картине у 15 (40,5%) женщин было кровотечение из половых путей, болевой синдром у 7 (18,9%), лейкорея у 5 (13,5%) и у 3 (8%) женщин жалобы отсутствовали.

Гистологически верифицирован плоскоклеточный рак у 28 (76%) женщин, интраэпителиальный рак у 8 (21%), железистый рак у 1 (3%) женщины.

Распределение больных по стадиям: 1 стадия у 3 (8%), 2 стадия у 6 (16%), 3 стадия у 18 (49%), 2 (5%) 4 стадия, у 8 (22%) Ca is.

Проведено лечение:

- Ca is – хирургическое лечение (операция Вертгейма) у 8 (22%) пациенток.
- РШМ 1 ст. – комбинированное лечение (операция Вертгейма + послеоперационный курс дистанционной гамма-терапии) у 3 (8%) пациенток.
- РШМ 2 ст. – химиолучевое лечение (2–3 цикла химиотерапии + сочетанное лучевое лечение) у 6 (16%).
- РШМ 3 ст. – химиолучевое лечение при кровотечении из опухоли/низкой эффективности лечения +АЭ сосудов малого таза у 18 (49%).
- РШМ 4 ст. – симптоматическое лечение у 2 (5%) пациенток.

После проведенного лечения частота и выраженность степени резорбции у больных РШМ: стабилизация процесса в 21,6% случаев, частичная резорбция в 29,3% случаев, полная резорбция в 35,10%, прогрессирование в 14% случаев.

Результаты лечения РШМ ассоциированного с беременностью практически не отличается от РШМ у небеременных женщин.

Выводы

Необходима сравнительная оценка отдаленных результатов лечения больных РШМ ассоциированным с беременностью и без сочетания с беременностью.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ BRCA1-АССОЦИИРОВАННЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ В БЕЛАРУСИ

Савоневич Е.Л., Ошурек О.С., Гронвальд Я.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь, Поморский медицинский университет г. Щетин, Польша*

Актуальность

Наличие мутации в гене BRCA1 предрасполагает к развитию рака яичников и молочной железы. Целью данного исследования явилось определение распространенности BRCA1-ассоциированного наследственного рака яичников среди женского населения Гродненской области и его клинических особенностей.

Материалы и методы

Проведено исследование 158 последовательных первичных случаев заболевания раком яичников после хирургического лечения с гистологическим исследованием опухолей независимо от возраста и семейного анамнеза женщин. Все пациентки постоянно проживали в Гродненском регионе и проходили лечение в 2008-2011гг в онкодиспансере ГОКБ. Условиями включения в группу исследования было наличие злокачественной опухоли яичников эпителиального генеза и получение письменного информированного согласия пациентки на проведение обследования. Средний возраст женщин на момент установления диагноза рака яичников составил 56,2 лет (от 27 до 81 года). Данные семейного анамнеза получены при анкетировании пациенток. Изоляция ДНК из лейкоцитов венозной крови выполнена методом солевой экстракции. ДНК-тестирование проводилось методом ПЦР. Определялись три мутации в гене BRCA1: 5382insC, 4153delA, C61G. Исследования выполнены в Лаборатории Генетики и Патоморфологии Поморского медицинского университета г. Щетин.

Результаты

Мутации в гене BRCA1 были обнаружены у 25 из 158 (15,8%) женщин с раком яичников. Наиболее распространена в Гродненском регионе мутация BRCA1 5382insC – ее диагностировали у 15 больных, мутацию BRCA1 4153delA – в 8 случаях и только у двух пациенток выявлена мутация BRCA1 C61G. Средний

возраст развития злокачественной опухоли у 25 женщин с наследственным раком яичников составил 53,9 (от 41 до 79) лет, тогда как средний возраст заболевания остальных 133 пациенток без установленной мутации в гене BRCA1 был 56,6 (от 27 до 81) лет. Носителями мутации в гене BRCA1 были 13 из 58 (22,4%) женщин, заболевших раком яичников в возрасте до 50 лет. Среди пациенток, у которых рак яичников диагностирован в возрасте после 50 лет, носителями мутации в гене BRCA1 были лишь 12% женщин. Из 25 больных с наследственным раком яичников, ассоциированным с мутацией в гене BRCA1, только у восьми (32%) имел место отягощенный семейный анамнез по раку молочной железы и раку яичников. Мутации в гене BRCA1 обнаружены только у каждой третьей пациентки с отягощенным семейным анамнезом по раку яичников и раку молочной железы (30,8%). Среди 132 больных раком яичников с отсутствием случаев заболевания раком яичников и/или раком молочной железы в семейном анамнезе мутация в гене BRCA1 была диагностирована в 12,9% случаев. Проведенный анализ показал отсутствие очевидной связи наследственного рака яичников, ассоциированного с мутацией в гене BRCA1, с семейным онкологическим анамнезом и молодым возрастом на момент манифестации заболевания. Распределение пациенток по стадиям согласно классификации TNM было следующим: T1cNxM0 – 2 (8%), T3NxM0 – 21 (84%), T3NxM1 – 2 (8%). В большинстве случаев были поражены оба яичника и опухоли достигали больших размеров (до 50 см в диаметре). По результатам гистологического исследования все опухоли у носительниц мутации в гене BRCA1 были серозными аденокарциномами. В большинстве случаев имела место низкая степень дифференцировки опухоли.

Выводы

Таким образом, у 25 из 158 последовательных случаев заболевания раком яичников без учета возраста и семейного анамнеза была обнаружена одна из трех мутаций в гене BRCA1, что подтверждает наследственный генез рака яичников у 15,8% пациенток в Гродненской области. Самыми распространенными являются мутации BRCA1 5382insC и BRCA1 4153delA (92%).

ИЗУЧЕНИЕ ВПЧ-ИНФИЦИРОВАНИЯ, ГЕНОТИПИРОВАНИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ ПРИ ПРЕДРАКЕ И РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

2 Смолякова Р.М., 2 Косенко И.А., 1 Пранович И.М., 1 Литвинова Т.М.

1 Белорусский государственный медицинский университет,
2 РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Беларусь

Актуальность

Официальное признание ВОЗ вирусной этиологии предрака и рака шейки матки (РШМ), а также трудности диагностики последнего, способствовали дальнейшему изучению связи ВПЧ и карциномы экзоцервикса. Это привело к поиску дополнительных факторов, позволяющих более точно диагностировать рак: в частности к определению генотипа и вирусной нагрузки.

Материалы и методы

В работу вошло 169 пациенток, давших информированное согласие на участие в исследовании, имеющих РШМ (80 человек) – 1-я группа и CIN II–III (89 женщин) – 2-я группа. У всех пациенток диагноз был подтвержден гистологическим методом. Средний возраст женщин 1-й группы был равен 44,4 ± 3,6 лет, 2-й – 44,0 ± 7,5 лет. РШМ 0 стадии диагностирован в 20,5% случаев, I – 10,0%, II – 49,0% и III – 56,4%. У 69 пациенток (86,0%) обнаружен плоскоклеточный рак (G1 – 38,5%; G2 – 56,4%; G3 – 5,1%), аденогенный – у 11 (14,0%). Во 2-й группе CIN II диагностирована у 15 (21,0%) женщин, CIN III – 74 (79,0%).

Для определения 12 серотипов ВПЧ и вирусной нагрузки брали соскобы многослойного плоского эпителия из экзоцервикса. Молекулярно-генетическое исследование проводили с применением набора реагентов «АмпліСенс ВПЧ ВКР скрин-титр-FL». Выполнение реакции амплификации, анализ и учет результатов осуществляли на приборе «Rotor-Gene-6000». Вирусную нагрузку оценивали по баллам (низкий уровень – 0–3 балла, средний – 3–5 и высокий – >5). Статистическую обработку проводили с помощью компьютерной программы Statistica 8.0.

Результаты

Оценка вирусной нагрузки при РШМ показала, что низкое содержание ДНК ВПЧ имело место в 13,6% случаев, среднее – в 27,3%, высокое – в 59,1%. Во 2-й группе женщин (при CIN II–III степени) низкое количество баллов обнаружено у 29,2% пациенток, среднее – в 27,7%, высокое – в 43,1%. Полученные данные свидетельствуют, что при РШМ вирусная нагрузка повышена на 16,0% по сравнению с аналогичными показателями при CIN II и III, т.е. уровень вирусной нагрузки выше 5 баллов может свидетельствовать о возможном наличии в опухолевом поле предракового заболевания карциномы экзоцервикса.

Изучаемые штаммы ВПЧ обнаружены у 76 (94,5%) из 80 женщин. У половины (50%) пациенток этой группы в анализах встречалось несколько типов вирусов: два – в 39,4% случаев, три – 2,6%, четыре – 5,3%, шесть – 2,7%. Один штамм ВПЧ обнаружен при РШМ в 50% случаев. Наиболее часто у белорусских женщин, имеющих РШМ, встречался 16 тип ВПЧ (67,0%), реже – 31 (23,7%) и 45 (15,8%).

Во 2-й группе ВПЧ диагностирован у 72 (80,9%) пациенток (при CIN II – в 66,6% случаев, CIN III – 83,3%). Из изученных типов ВПЧ наиболее часто при CIN II и III встречались 16 (62,5%), 31 (23,6%), 33 (18,0%) и 51 (14,0%). При предраках чаще диагностировались два штамма ВПЧ (66,7%), чем один (16,8%). Полученные в исследовании данные свидетельствуют, что у пациенток с CIN II-III степени и РШМ в основном выявляются штаммы 16 и 31 (самостоятельно или в сочетании с другими). Эти результаты могут подтверждать факт наличия в опухолевом поле одновременно с диспластическим процессом и инвазивного рака, который не был диагностирован ранее при прицельной биопсии. В этом случае необходимо проводить дополнительное обследование женщины, имеющей CIN II–III степени. С помощью теста Манна-Уитни в работе установлено, что изучаемые штаммы ВПЧ чаще встречаются при РШМ (94,7%), чем при предраках (80,9%), что подтверждено статистически ($p < 0,05$).

Выводы

• ВПЧ чаще встречается при РШМ (94,5%), чем при предраках (80,9%).

• При локализации раковых и предраковых процессов на экзоцервиксе в них диагностируются штаммы ВПЧ 16 и 31.

• Увеличение вирусной нагрузки >5 баллов при CIN II–III степени свидетельствует о наличии на шейке матки карциномы.

РЕЗУЛЬТАТЫ НОВОГО МЕТОДА КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО СЕРОЗНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ С УЧЕТОМ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ

Шелкович С.Е., Демидчик Ю.Е., Анищенко А.Е.

Белорусская Медицинская Академия Последипломного Образования, Минск, Республика Беларусь

Актуальность

По данным международных исследований бевацизумаб оказался эффективным в лечении рака яичников у определенного количества пациенток. Однако до настоящего времени не определены его оптимальные дозы и режимы введения, отсутствует достоверный маркер, позволяющий индивидуализировать применение данного антиангиогенного препарата.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 51 пациентка с первичным распространенным серозным раком яичников, пролеченные в МГКОД в 2011–2013 гг. Распространение опухолевого процесса оценивалось по клинико-хирургической классификации FIGO и TNM UICC (2009 г.). Практически в половине случаев установлена IIIC стадия заболевания (n = 34, 46,6%). Возраст пациенток колебался от 18 до 89 лет. Всем исследуемым проведено хирургическое лечение в объеме циторедуктивной операции и 6–8 курсов адъювантной полихимиотерапии стандартными схемами: паклитаксел/ карбоплатин (23 женщины) или циклофосфан/карбоплатин (28 женщин). Все пациентки рандомизированы в зависимости от добавления бевацизумаба в дозе 7,5 мг/кг во время проведения 2-го, 3-го и 4-го курсов ПХТ. Объективный эффект (ОЭ) фиксирован с помощью компьютерной томографии (КТ). по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

Результаты

По количеству полных циторедукций обе группы пациенток «с» и «без» использования бевацизумаба были сопоставимы (23,8% и 26,7%). Число неоптимальных циторедукций преобладало в группе с применением бевацизумаба (61,9%) по сравнению с выборкой без его использования (43,4%). Клинический объективный ответ в группе с применением бевацизу-

маба (полная и частичная регрессия) составил 93,8%. В группе без применения бевацизумаба – 77,4%. При оценке побочных проявлений во время проведения циклов ПХТ оказалось, что практически у всех пациенток ко второму – третьему курсу наступала тотальная алопеция. Тошнота и рвота встречались одинаково часто при обеих используемых схемах лекарственной терапии: отмечены у 35 (48%) пациенток при применении таксанов и у 38 (52%) женщин при введении циклофосфана. Боли в суставах и парестезии зарегистрированы у 59 (80,7%) пациенток при лечении таксанами и у 14 (19,2%) после применения циклофосфана. В группе с применение бевацизумаба зарегистрированы побочные эффекты – повышенная кровоточивость десен (8%) и артериальная гипертензия III степени (61,8%). Повышение артериального давления во время введения бевацизумаба или в течение первой недели наблюдения после его введения при неоптимальных, оптимальных и полных циторедукций отмечалось в 7 (53,8%), 2 (15,4%) и 4 (30,8%) случаях соответственно. Среди пациенток без гипертензивной реакции неоптимальные, оптимальные и полные циторедукции выполнялись у 6 (75,0%), 1 (12,5%) 1 (12,5%) пациентки. У пациенток с неоптимальными циторедукциями, пролеченных с добавлением к химиотерапевтическому лечению бевацизумаба в случаях наличия побочного эффекта в виде повышения артериального давления, полная клиническая регрессия опухоли достигнута в 66,7% против 28,6% в группе без этого осложнения (p = 0,31).

Выводы

При применении бевацизумаба в комплексном лечении распространенного серозного рака яичников в случаях неоптимальной циторедукции у 66,7% пациенток достигнута полная резорбция опухоли при наличии побочного эффекта на его введение в виде повышения АД против 28,6% без данного побочного явления (p = 0,31).

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ СЕРОЗНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЯИЧНИКОВ

Юркова Л.Е., Раскин Г.А.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Рак яичников – ведущая причина смерти среди опухолей женской репродуктивной системы. Продолжительность жизни больных варьирует от нескольких месяцев до 4–5 лет. Изучение связи морфологических маркеров с прогнозом заболевания с целью коррекции тактики лечения является актуальной проблемой.

Материалы и методы

В лаборатории иммуногистохимии ФГБУ РНЦ РХТ исследован опухолевый материал 23 больных с серозной аденокарциномой яичников III–IV стадий, получавших лечение в гинекологическом отделении Центра. Иммуногистохимически изучена экспрессия маркеров WT1, Ca125, P53, ERCC1, III класс-бета-тубулина, Rb, PTEN, COX2 и их связь с безрецидивной и общей выживаемостью. Иммуногистохимическое исследование проводилось по стандартному протоколу, статистическая обработка выполнена методом множественной регрессии.

Результаты

Во всех наблюдениях выявлена позитивная реакция на WT1, Ca125, III класс бета-тубулина с широкой вариабельностью экспрессии от 3% до 100%. В 85% исследованного материала обнаружена позитивная реакция на циклооксигеназу 2 типа (cox^2). В 73% случаев была выявлена экспрессия гена ретинобластомы (Rb). Реакция носила как ядерный, так и цитоплазматический характер. У 16 больных (70%) установлена позитивная реакция на p53, экспрессия мутантного белка варьировала от 30 до 100%. В 65% случаев обнаружена позитивная реакция на ERCC1.

При оценке связи экспрессии исследуемых маркеров с прогнозом заболевания установлено, что экспрессия p53 и Rb чаще (80% и 82% против 47% и 50%) выявлялись у пациентов с низкой общей и безрецидивной выживаемостью (p = 0,03, p = 0,04).

Интересно, что содержание гликогена в раковых клетках, исследованного при помощи PAS реакции, также показало прогностическую значимость, причем его наличие было связано с низкой безрецидивной и общей выживаемостью (p = 0,0002). Взаимосвязи других исследованных маркеров с выживаемостью пациентов выявлено не было.

Выводы

Экспрессия мутантного белка p53 и гена ретинобластомы (Rb) – это неблагоприятные прогностические факторы для больных с серозной аденокарциномой яичников.

РАЗДЕЛ 10. ОНКОИММУНОЛОГИЯ

КИЛЛЕРНЫЕ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-КЛЕТКИ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Кузьмина Е.Г., Мушкарина Т.Ю., Крикунова Л.И.

МРНЦ им.А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России

Актуальность: Заболеваемость больных раком шейки и тела матки продолжает оставаться высокой. Факторы, способствующие развитию опухолевого процесса, все еще недостаточно изучены. Важную роль в контроле иммунной системой опухолевого роста играют киллерные лимфоциты (НК), Т-цитотоксические (Тц) и регуляторные Т-клетки (Treg). Изучение их при онкопатологии своевременно и актуально.

Материал и методы: В работе сопоставлен уровень и функциональное состояние киллерных (НК и Тц) лимфоцитов и Treg в крови гинекологических больных с доброкачественными (ДН) и злокачественными новообразованиями (ЗН). Выполнено клинико-иммунологическое обследование 130 женщин с ДН (58 человек, миомы матки) и ЗН (12 человек, рак шейки матки). Контролем служили показатели 60 женщин без выявленной гинекологической патологии. Определены уровни НК-клеток (CD56+), Тц лимфоцитов (CD3+CD8+), активационный статус Тц лимфоцитов (CD8+CD38+), относительное и абсолютное число Treg (CD45+CD4+CD25+CD127-). Выполнена статистическая обработка с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты: Анализ данных выявил нарушения врожденного и адаптивного противоопухолевого иммунитета. Реакции неспецифического (врожденного) противоопухолевого иммунитета осуществляются НК-клетками, при этом не требуется распознавания опухолевого антигена. Эффекторы специфического (адаптивного) иммунного ответа – Тц лимфоциты, активируются в ответ на презентацию дендритными клетками опухолеассоциированных антигенов с последующим нахождением, распознаванием и ликвидацией опухоли. К клеточным элементам, ограничивающим элиминацию опухоли, относят Treg: повышенная активность этих клеток снижает противоопухолевый и противоинфекционный иммунитет.

По сравнению с женщинами без гинекологической патологии:

– при ДН на 25% повышена численность НК-клеток ($p < 0,05$); процент Тц лимфоцитов и их активация сопоставимы, процент T reg снижен на 25% ($p < 0,05$);

– при ЗН численность НК-клеток снижена на 20% ($p < 0,05$), ниже уровень активации НК-клеток и Тц лимфоцитов; выше уровень Treg на 15–20% ($p < 0,05$).

При сравнении онкопатологии с ДН: ниже абсолютная численность НК-клеток, ниже относительное и абсолютное число активированных Тц лимфоцитов, выше уровень Treg. Выявленные нарушения указывают на углубление расстройства функций врожденного и адаптивного иммунитета при онкопатологии по сравнению с доброкачественными новообразованиями. Подавляя работу эффекторных клеток иммунитета, Treg способствуют росту опухоли. По данным литературы увеличение содержания Treg обнаружено у онкологических больных при разных видах рака среди инфильтрирующих опухолевое микроокружение лимфоцитов, в регионарных лимфатических узлах и в крови.

Выводы: Нарушения функций эффекторных и регуляторных лимфоцитов при онкопатологии выражены сильнее, чем при доброкачественных новообразованиях. Обнаруженные изменения иммунитета при ДН и ЗН могут быть использованы в качестве объектов приложения для изучения патогенеза опухолевого роста и разработки методов, направленных

на восстановление противоопухолевого иммунитета.

ИЗМЕНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА CD34+ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ХОДЕ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Селиванова Е.И., Андреев В.Г., Макаренко С.А., Замулаева И.А.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Россия

Актуальность

Целью данной работы было выяснение закономерностей изменения частоты CD34+ гемопоэтических клеток, циркулирующих в периферической крови и накапливающихся в первичном опухолевом очаге у больных раком верхних дыхательных путей (ВДП) после облучения в суммарной очаговой дозе (СОД) 10Гр на фоне химиотерапии.

Материалы и методы

Группу исследования составили 27 больных плоскоклеточным раком ВДП (в основном, гортани и гортаноглотки) в возрасте от 49 до 85 лет (в среднем 60,9 ± 1,4 лет). Частоту CD34+ клеток анализировали в образцах крови из локтевой вены и биопсийном материале больных до лечения и через 24 ч после γ-облучения в СОД 10 Гр в режиме стандартного фракционирования дозы (по 2 Гр ежедневно) на установках Терабалт (Чехия) и Рокус (Россия) на фоне химиотерапии. Исследование проводили с помощью проточной цитофлуориметрии после иммунофлуоресцентного окрашивания меченными антителами к CD34, CD45 и инкубации с ДНК-связывающим красителем Хёхст 33342. Выявляли CD45lowCD34highХёхст+ клетки с низким боковым светорассеянием (далее CD34+ гемопоэтические клетки) и определяли их частоту среди ядросодержащих клеток. Для описательной статистики полученных данных использовали значения медианы, поскольку выборки не соответствовали нормальному рспределению.

Результаты

Как известно, течение заболевания и эффективность лечения онкологических больных во многом зависят от биологических особенностей опухолевого процесса и возможности их направленного изменения. Данная работа основана на предположении, что одной из таких особенностей является накопление в опухолевой ткани CD34+ гемопоэтических клеток, которые мигрируют из костного мозга в опухоль под действием выделяемых ею факторов, обладают способностью подавлять Т-клеточный иммунитет, влиять на васкуляризацию опухоли и формировать преметастатические ниши, как показано в экспериментальных условиях in vitro и in vivo, но у онкологических больных практически не исследовано. Нами установлена высокая индивидуальная вариабельность частоты CD34+ клеток в крови и биопсийном материале больных до лечения. Медиана частоты CD34+ клеток до лечения составляла в крови 4,3.10–4, в биопсийном материале – 2,0. 10–2, что указывает на значительное накопление изучаемых клеток в опухоли. Корреляции изучаемых показателей со стадией TNM не обнаружено.

После облучения отмечена тенденция к снижению частоты CD34+ клеток в крови до 3,3. 10–4 (p = 0,2), причем на индивидуальном уровне наблюдалась высокая статистически значимая корреляция между частотой этих клеток до и после воздействия (R=0,83, p < 0,0001). Интересно отметить, что в этой же группе больных медиана частоты CD34+ клеток в опухоли, напротив, увеличивалась до 2,8. 10–2 и не коррелировала с исходной частотой этих клеток до лечения.

Полученные результаты свидетельствует о снижении миграции гемопоэтических клеток после первых сеансов лучевой терапии, по-видимому, вследствие уменьшения вырабатываемых опухолью сигналов хемотаксиса и мобилизации этих клеток из костного мозга. Регуляция количества внутриопухолевых гемопоэтических клеток представляет собой сложный процесс, включающий их дифференцировку в различные типы клеток. Известно, что ионизирующее излучение нарушает процесс дифференцировки гемопоэтических клеток, что может являться причиной обнаруженного нами повышения частоты CD34+ клеток в опухолях большинства больных. В дальнейшем несомненный интерес представляет оценка прогностического значения количества CD34+ клеток до лечения и изменений этого показателя в ходе химиолучевого лечения.

Выводы

Полученные результаты свидетельствует о снижении миграции гемопоэтических клеток после первых сеансов лучевой терапии, по-видимому, вследствие уменьшения вырабатываемых опухолью сигналов хемотаксиса и мобилизации этих клеток из костного мозга.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПЕМБРОЛИЗУМАБОМ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Ахаева З.Ю., Проценко С.А., Новик А.В., Семенова А.И., Латипова Д.Х., Жабина А.С.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Пембролизумаб – моноклональное антитело против PD1, показавшее высокую эффективность при меланоме кожи и ряде других злокачественных опухолей. Мы представляем первый опыт применения пембролизумаба у больных диссеминированной меланомой кожи.

Материалы и методы

С октября 2014 г. по март 2015 г. В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова пролечено 5 больных диссеминированной меланомой кожи (мужчин – 3, женщин – 2), прогрессировавших после стандартной терапии. Ранее больные получали от 1 до 3 линий лекарственного лечения. Средний возраст составил 43 года (29–61 лет). У всех больных установлена IV стадия, M1c. У 1 больного при включении ECOG=0, у 2 – ECOG=1, у 2 – ECOG=2. Все больные получали пембролизумаб в дозе 2 мг/кг 1 раз в 3 недели внутривенно капельно. Токсичность препарата оценивалась по критериям NCI CTC AE v.4, эффективность терапии – критериям RECIST 1.1 каждые 6–8 нед

Результаты

У 5 больных проведено 31 введение препарата (в среднем 6,2, от 4 до 10 у каждого больного).

Серьезных нежелательных явлений (НЯ), НЯ 3–4 степени не зарегистрировано. У одного пациента отмечалась кожная токсичность 2 ст., которая купирована на фоне местного применения бетаметазона, гентамицина и клотримазола и системного приема лоратадина а течение 5 дней.

Полных регрессов не зарегистрировано. Частичный регресс достигнут у 2 из 5 больных длительностью 5+ и 4+ мес., стабилизация процесса – у 2 из 5 больных длительностью 3+ и 5+ мес. У 1 больного отмечено прогрессирование процесса.

У 1 больного с ECOG=2 (одышка, астения 2–3 ст., анорексия, болевой синдром 2 ст., тошнота 2 ст.), прогрессировавшего после лечения ипилимумабом, был отмечен быстрый клинический эффект в виде купирования всех клинический признаков прогрессирования на второй неделе лечения. Интересно отметить, что у данного больного экспрессия PD-1L в опухоли не была выявлена.

Выводы

Приведенная серия случаев демонстрирует значимую клиническую эффективность, высокую безопасность пембролизумаба и простоту использования препарата в рутинной клинической практике.

РАЗРАБОТКА СПОСОБА ИММУНОТЕРАПИИ ДЕНДРИТНЫМИ КЛЕТКАМИ (ДКВ), НАГРУЖЕННЫМИ РАКОВО-ТЕСТИКУЛЯРНЫМИ АНТИГЕНАМИ (РТА), ВО 2-Й И ПОСЛЕДУЮЩИХ ЛИНИЯХ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ (СМТ)

Балдуева И.А., Новик А.В., Комаров Ю.И., Нехаева Т.Л., Проценко С.А., Семенова А.И.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

Метастатические СМТ трудно поддаются лекарственному лечению. Эффективность химиотерапии во 2-й линии в настоящее время не установлена. Нами проведена оценка эффективности иммунотерапии ДКВ у больных СМТ во 2-й и последующих линиях лекарственного лечения (исследование NCT01883518).

Материалы и методы

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2012 по 2014 г. в исследование было включено 9

больных. ДКВ получали из адгезионной CD14+ моноцитарной фракции периферической крови путем дифференцировки, нагрузки и специфической аутологичной и/или аллогенной РТА активации CD1a+ незрелых ДК в зрелые CD83+ ДК в количестве 10–20 млн клеток на 1 вакцинацию. Больные СМТ с установленным прогрессированием опухолевого процесса получали циклофосфамид (ЦФ) в дозе 300 мг за 3 дня до введения ДКВ с целью элиминации иммуносупрессирующих регуляторных Т-лимфоцитов. ДКВ вводили в сочетании с 40000 МЕ интерлейкина-1 бета (иммунологический адъювант). Интервал между введениями ДКВ: две недели между 1-й и 2-й вакцинацией; три недели между 3-й и 4-й вакцинацией; последующие вакцинации один раз в 28 дней до 1 года лечения; далее каждые 3 мес. Оценку эффективности лечения ДКВ проводили по системе RECIST, нежелательных явлений – по CTC AE v.4. Оценивали лабораторные иммунологические показатели.

Результаты

У 9 больных проведено 57 вакцинаций (от 1 до 18, в среднем – 7). Серьёзных НЯ, НЯ 3–4 ст. не зарегистрировано. У 6 из 9 больных наблюдался гриппоподобный синдром или лихорадка 1 ст. Полного или частичного регресса опухоли не зарегистрировано. Стабилизация заболевания (СЗ) наблюдалась у 5 (56%) больных длительностью 5, 9, 11, 15 и 17+ мес. Прогрессирование заболевания (ПЗ) было отмечено у 4 из 9 больных.

Реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) зарегистрирована у 7 из 9 первично вакцинированных пациентов.

Иммунологический мониторинг в процессе лечения ДКВ (абсолютное содержание клеток, (Т-клетки CD3+CD19-, В-клетки CD3-CD19+, Т-хелперы CD3+CD4+, активированные Т-хелперы CD3+CD4+HLADR+, активированные Т-хелперы CD4+CD25+, цитотоксические Т-клетки CD3+CD8+, активированные цитотоксические Т-клетки CD3+CD8+HLADR+, двойные положительные Т-клетки CD3+CD4+CD8+, NK-клетки CD3-CD16+CD56+, NKT клетки CD3+CD16+CD56+, регуляторные Т-лимфоциты CD4+CD25brightCD127low (*10^9/л; M±m) выявил тенденцию к увеличению абсолютного содержания активированных CD3+CD4+HLADR+ Т-хелперов (с 0,054±0,01 до 0,085±0,018) и цитотоксических CD3+CD8+HLADR+ Т-лимфоцитов (с 0,06±0,02 до 0,2±0,05) в периферической крови больных с СЗ (1 гр.), по сравнению с больными с ПЗ (2 гр.), где наблюдались противоположные тенденции. Кроме того во 2-й группе пациентов наблюдалось устойчивое снижение содержания CD3+CD16+CD56+ NKT-клеток в процессе лечения, что свидетельствует о неблагоприятном иммунологическом прогнозе. Вместе с тем, ввиду малого количества больных, включенных в исследование, статистическая оценка различий не проводилась.

Выводы

Полученные результаты указывают на перспективность дальнейшего изучения иммунотерапии ДКВ у больных СМТ с исчерпанными возможностями стандартного лекарственного лечения.

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ПРЕИНВАЗИВНОГО РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Белова Л.Л., Курмышкина О.В., Ковчур П.И., Волкова Т.О.

ФГБОУ ВПО Петрозаводский государственный университет, Карелия

Цель исследования: Изучить изменения процентного содержания регуляторных CD4/8 Т-лимфоцитов, субпопуляций естественных киллеров (ЕК) и ЕК-Т-лимфоцитов в периферической крови пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями 3 степени (ЦИН 3) в сравнении с группой здоровых доноров.

Материал и методы: Образцы крови были получены от 35 пациенток ГБУЗ Онкологического диспансера Республики Карелия. Контрольную группу составили 30 здоровых женщин. Иммунофенотипирование лимфоцитов крови проводилось методом проточной цитофлуориметрии на приборе MACSQuant (Германия). Анализировали содержание лимфоцитов со следующими фенотипами: CD3 + (Т-лимфоциты), CD3 + CD4 + (Т-хелперы), CD3 + CD8 + (Т-киллеры), CD4 + CD25 +, CD4 + CD25high, CD4 + CD25 + CD127dim/neg, CD4 + CD25 + FoxP3 + (регуляторные Т-хелперы), CD8 + CD25 +, CD8 + CD25 + CD127dim/neg, CD8 + CD25 + FoxP3 + (регуляторные Т-киллеры), CD3 – CD16 +, CD3 – CD56 +, CD3 – (CD16+/-) CD56bright, CD3– CD16 + CD56 +, CD3 – CD16low/neg CD56 + (субпопуляции ЕК-клеток), CD3 + CD56 +, CD3 + CD16 + CD56 + (ЕК Т-лимфоциты).

Результаты: В крови больных с ЦИН3 достоверно повышается численность CD4 + CD25 + лимфоцитов, в том числе фракции CD4 + CD25high, относительно группы контроля. Данная тенденция сохраняется при включении в анализ третьего маркера – FoxP3 или CD127. Наиболее выражены различия между исследуемыми группами в отношении содержания CD4 + CD25 + CD127dim/neg клеток. Численность CD4 + FoxP3 + лимфоцитов достоверно не различалась. Также наши результаты указывают на тенденцию к повышению численности регуляторных CD8 + Т-клеток (CD8 + CD25 + CD127dim/negFoxP3 +) в группе ЦИН3, хотя статистически эта закономерность на данном этапе работы не подтверждена. Достоверных изменений в содержании цитотоксических ЕК и других функциональных групп ЕК-клеток при ЦИН3 обнаружено не было, в том же время установлено увеличение численности ЕК Т-лимфоцитов. Общая численность CD3 + CD4 + Т-хелперов и CD3 + CD8 + Т-киллеров была сопоставима между анализируемыми группами.

Выводы: Развитие РШМ на самых ранних этапах сопровождается специфическими изменениями Т-клеточного звена иммунитета, а именно увеличением численности регуляторных Т-лимфоцитов и ЕК Т-клеток, обладающих иммуносупрессорными свойствами, что указывает на возможное их участие в развитии данной онкопатологии в качестве движущих факторов.

ЦИТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ NK-И NKT-КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

Борисов А.Г., Савченко А.А., Модестов А.А., Мошев А.В., Тоначева О.Г., Кудрявцев И.В.

ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера», Красноярск, Россия;
КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия;
ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Почечноклеточный рак (ПКР) относится к числу наиболее тяжелых онкоурологических заболеваний. Недостаточность функции иммунной системы имеет основное значение в развитии опухолевого роста, учитывая это целью исследования явилось изучение фенотипического состава NK- и NKT-клеток у больных почечноклеточным раком.

Материалы и методы

На базе КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского» обследованы больные ПКР (T3N0M0, светлоклеточный тип) в возрасте 40–55 лет до хирургического лечения (n = 63). Диагноз ПКР у всех больных верифицирован гистологически. В качестве контрольной группы были обследованы 78 практически здоровых людей аналогичного возрастного диапазона.

Иммунофенотипирование лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии с использованием прямой пятицветной иммунофлуоресценции цельной периферической крови в следующих панелях: CD16-FITC/CD56-PE/CD8-ECD/CD3-PC5/CD11b-PC7, CD57-FITC/CD3-ECD/CD16/56-PC5/CD45-PC7.

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Результаты

В результате проведения цитометрического анализа обнаружено, что у больных ПКР в периферической крови снижено абсолютное содержание лимфоцитов. При исследовании фенотипического состава NK-клеток в обследуемых группах установлено, что у больных ПКР повышено относительное количество CD16/56±, CD16–CD56±, CD16–CD56+CD11b± и CD16/56+CD57± клеток. Кроме того, при раке почки в периферической крови обследуемых выявлено повышение процентного и абсолютного уровня CD16+CD56– и CD16+CD56–CD11b± лимфоцитов.

При исследовании фенотипа NKT-клеток периферической крови обнаружено, что у больных ПКР относительно контрольного уровня в 1,6 раза снижено абсолютное количество CD3+CD56+CD16+- и CD3+CD56+CD16-CD11b+-клеток, а также повышено процентное содержание CD3+CD56-CD16+-лимфоцитов.

При исследовании взаимосвязей количества NK- и NKT-клеток обнаружено, что у лиц контрольной группы абсолютный уровень CD16+CD56-CD11b ± клеток положительно взаимосвязан с абсолютным количеством CD3+CD16+CD56 – лимфоцитов (r = 0,42,

p = 0,009), тогда как абсолютное содержание CD16+CD56 – клеток – с абсолютным уровнем CD3+CD16+CD56 – лимфоцитов (r = 0,40, p = 0,014). У больных ПКР обнаружена отрицательная взаимосвязь между процентным содержанием CD16+CD56+CD11b± клеток и относительным количеством CD3+CD16-CD56± лимфоцитов (r = –0,29, p = 0,023). При ПКР обнаружена положительная взаимосвязь абсолютного содержания CD16+CD56–CD11b± клеток с абсолютным количеством CD3+CD16+CD56± лимфоцитов (r = 0,28, p = 0,032), тогда как процентный уровень CD16-CD56+CD11b+-клеток отрицательно коррелирует с относительным количеством CD3+CD16+CD56± (r = –0,41, p < 0,001), CD3+CD8+CD16+CD56± (r=–0,70, p < 0,001) и CD3+CD8+CD16-CD56± лимфоцитов (r = –0,56, p < 0,001). Также у больных выявляется положительная корреляционная связь абсолютного содержания CD16+CD56 – клеток с абсолютным количеством CD3+CD16+CD56± лимфоцитов (r = 0,28, p = 0,032) и отрицательные взаимосвязи между процентным количеством CD16-CD56± и CD3+CD56+CD16-CD11b – лимфоцитов (r = – 0,26, p = 0,044) и абсолютным содержанием CD16-CD56± и CD3+CD16+CD56± клеток (r = –0,29, p = 0,026).

Выводы

Таким образом, полученные результаты указывают на наличие характерных особенностей в фенотипическом составе NK- и NKT-клеток у больных почечноклеточным раком, которое необходимо учитываеть при лечении данной категории больных.

НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ГРАНУЛОЦИТЫ И ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ НА ФОНЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ САР

Генинг С.О., Абакумова Т.В., Антонеева И.И., Долгова Д.Р., Пирмамедова С.С.

Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

Актуальность

Онкологические больные после курсов полихимиотерапии (ПХТ) составляют группу риска как в связи со снижением абсолютного числа нейтрофилов (Нф), так и в связи с изменением их функционального состояния. Целью исследования была оценка функционального состояния Нф и цитокинового статуса больных раком яичников (РЯ) на фоне ПХТ по схеме САР.

Материалы и методы

Обследуемая группа состояла из 96 первичных больных РЯ, находящихся на III–й стадии по FIGO. Больные были обследованы до начала лечения, через 3 и 14 дней после первого, второго и третьего курсов ПХТ по схеме САР. Интервал между курсами составил 21 день. Контрольную группу составили 18 практически здоровых женщин. Цитохимически в Нф определяли активность миелопероксидазы (МПО) и долю активных Нф (ДАН) в спонтанном варианте НСТ-теста. Результаты выражали в виде среднего цитохимического коэффициента (СЦК).В сыворотке крови иммуноферментным методом определяли уровень спонтанной продукции цитокинов: IL–1β, 6, 10, 18, TNF-α. В качестве центральной характеристики применяли медиану, а при сравнении использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты

В результате проведенных исследований установлено увеличение количества лейкоцитов, абсолютного и относительного количества Нф у больных РЯ. При оценке этих показателей установлено резкое транзиторное их снижение на 14-й день каждого курса после введения препаратов. Активность МПО Нф больных РЯ статистически значимо не изменяется по сравнению с донорами. На фоне проведения ПХТ имеет место снижение активности МПО, значимое и наиболее выраженное через 14 дней после второго курса (2,20 ± 0,03 против 2,64 ± 0,05 СЦК), ДАН значимо повышено у больных РЯ (1,75 ± 0,12 СЦК против 1,06 ± 0,17 СЦК) и сохраняется на этом уровне через 3 и 14 дней после первого курса ПХТ. После второго курса ПХТ ДАН снижалась до 1,13 ± 0,15 СЦК и продолжает снижаться после 3-го курса (1,07 ± 0,05 СЦК).

Уровень IL-18 резко и значимо возрастал у больных РЯ (488,07 (133,7–1480,5) пг/мл против 87,59 (0–215,75) пг/мл в контроле) и сохранялся на этом уровне весь период наблюдений. Уровень IL–10 также повышался у больных РЯ (8,75 (0–22,4) пг/мл против 2,62 (0,45–5,26) пг/мл в контроле), однако снижался на 14 день уже после 1-го курса ПХТ (5,77 (0–21,6) пг/мл) и продолжал снижаться на фоне ПХТ. Уровень IL–1β, сниженный у больных РЯ (3,67 (0,41–17,75) пг/мл против 7,98 (1,69–12,71) пг/мл в контроле) сохраняется в этих пределах в течение всего периода наблюдений. Резко снижался уровень

TNF–α у больных РЯ (2,71 (0–4,24) пг/мл против 16,95 (5,92–25,5) пг/мл в контроле) и продолжал снижаться на фоне ПХТ, составляя после 3-го курса 0,65 (0–2,34) пг/мл. Уровень IL–6, сниженный у больных РЯ (34,38 (4,5-115,8) пг/мл против 47,22 (21,69–95,62) пг/мл в контроле), продолжал снижаться на фоне ПХТ, составляя на 3-й день 2-го курса 9,14 (18,6–23,21) пг/мл.

Выводы

Значимым на фоне ПХТ схеме САР по у больных РЯ является сохранение в сыворотке крови высокого уровня IL–18. Снижение уровней IL–6, TNF–α и IL–1β – продуцируемых Нф, а также снижение активности МПО и ДАН позволяет предполагать угнетение их бактерицидной и секреторной активности. Работа выполнена при поддержке Государственного задания МИНОБРНАУКИ России

ПОЛУЧЕНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ICO-401 ПРОТИВ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

Голубцова Н.В., Оборотова М.В., Бурова О.С., Барышников К.А., Карасева В.И., Барышников А.Ю.

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Актуальность

Получение моноклональных антител к маркеру стволовых клеток человека CD133 для проведения диагностических исследований.

Материалы и методы

Штамм ICO-401 получали путем слияния клеток мышиной миеломы NS-1 с клетками селезенки мышей линии BALB/C, предварительно иммунизированных внутривенно клетками субклона перевиваемой клеточной линии меланомы кожи человека mel Ibr (происхождение – подкожный метастатический узел пациентки с диссеминированной меланомой кожи). Слияние проведено при помощи раствора полиэтиленгликоля ПЭГ/ДМСО («Sigma»). Экспрессию антигенов на клеточной поверхности проводили при помощи реакции непрямой иммунофлуоресценции (РИФ). Полученные результаты оценивали на проточном цитофлуориметре BD FACSCantoTMII.

Результаты

Супернатанты возникших после гибридизации колоний тестировали методом РИФ на клетках субклона перевиваемой клеточной линии меланомы кожи человека mel Ibr, экспрессирующей 90–100% CD133-положительных клеток. В супернатанте одной из лунок была выявлена специфическая реакция с клетками субклона mel Ibr, используемой в качестве иммуногена. Образцы распределения гистограмм иммунофлуоресценции полученных МКА в сравнении с коммерческими антителами CD133 («MACS Miltenyi Biotec») показали их идентичность по интенсивности свечения и частоте встречаемости, выявляя одинаковый процент антигенположительных клеток.

Выводы

Таким образом, получены моноклональные антитела против антигена CD133.

ОНКОМАРКЕР PRAME – ПЕРСПЕКТИВНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ИММУНОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ И ВАЖНЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР

Мисюрин А.В., Мисюрин В.А., Финашутина Ю.П., Лыжко Ю.П., Барышников А.Ю.

НИИ ЭДиТО ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» ФАНО, Москва

Актуальность

Онкомаркер PRAME вызывает цитотоксический Т-клеточный противоопухолевый ответ и используется для определения минимальной остаточной болезни. Функции этого белка недостаточно изучены, неизвестна его способность вызывать гуморальный противоопухолевый ответ, а также диагностическая и прогностическая значимость.

Материалы и методы

Структурная последовательность гена PRAME под контролем сильного CMV промотора клонирована в векторе pCEP4 (Invitrogen). PRAME-негативная линия фетальных фибробластов человека WI38 и меланома мышей B16 трансфецирована векторами PRAME-pCEP4 и pCEP4. Профили генной экспрессии исследовались при помощи олигонуклеотидных микрочипов высокой плотности (25000 генов), а также микрочипами для анализа экспрессии генов, контролирующих клеточный цикл, апоптоз и генов, кодирующих различные семейства факторов транскрипции. Статистический анализ проводили при помощи программы dChip 2008. Данные верифицировали методом ПЦР в реальном времени. Мышей гибрид-

ной линии DBA/2-BALB/c иммунизировали рекомбинантным белком PRAME с использованием гидроокиси алюминия в качестве адъюванта. Иммунизированным и контрольным животным прививали клетками меланомы B16 и B16/PRAME. Определяли размер опухолей и гуморальный ответ к PRAME. Экспрессию PRAME у больных гемобластозами (хМПЗ, ХМЛ, ОПЛ, лимфомы) оценивали при помощи ПЦР в реальном времени и сопоставляли с клиническими данными.

Результаты

Обнаружено, что ген PRAME активирует опухолевые антигены MAGE-A3, MAGE-A6, MAGE-A12 и membralin (cancer-testis антигены), XIAP, SCC-S2/GG2-1/NDED/ TNFAIP8, BNIP1, RIPK1, acinus, G1P3 (анти-апоптотические гены), SP110 (ингибитор RARa), MAD2L1 (положительный регулятор клеточного цикла), EMP2, IRF9, STAT1 (митогенные и транскрипционные факторы), BOP1 (увеличивает количество многополюсных веретен деления клеток, вызывая нестабильность генома). Кроме того, оказалось, что PRAME подавляет гены PLAB, PCTK1, TNFAIP2, TNRC6, RNF8 (проапоптотические и дифференцировочные гены-супрессоры опухолевого роста). При помощи молекулярно-клеточной модели и с использованием лабораторных животных показан значительный противоопухолевый эффект иммунизации полноразмерным рекомбинантным белком PRAME. Показана положительная корреляция глубины противоопухолевого ответа и титра гуморального ответа против PRAME у мышей, иммунизированных рекомбинантным белком PRAME. Выявлена высокая прогностическая значимость экспрессии онкомаркера PRAME. Активация экспрессии этого онкомаркера указывает на переход ХМЛ из хронической фазы в бластный криз. Низкая экспрессия у первичных больных острым промиелоцитарным лейкозом кореллирует с высокой частотой рецидивов в течение первого года терапии (19%, p = 0,008). Высокий уровень экспрессии PRAME у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой и фолликулярной лимфомой связан с меньшим процентом достижения первичной ремиссии в сравнении с больными с низким уровнем PRAME (0% vs. 100%, p = 0,049 и 18% vs. 45% p = 0,0041).

Выводы

PRAME контролирует важнейшие регуляторные клеточные процессы и является важным фактором малигнизации. PRAME может служить основой для разработки противоопухолевой вакцины, эффект которой зависит от интенсивности гуморального ответа. PRAME – важный прогностический фактор для ОПЛ, ДБКЛ, ФЛ, индикатор перехода ХМЛ из ХФ в БК.

ОЦЕНКА РОЛИ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ОПУХОЛИ В ВЫБОРЕ МЕТОДА ИММУНОТЕРАПИИ В СОПРОВОДИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ (РЯ) И РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ (РШМ)

Наврузов С.Н., Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш.

Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент

Актуальность

Применение современных методов иммунотерапии в лечении онкогинекологических заболеваний с использованием новых возможностей изучения молекулярно-биологических маркеров может дать информацию о прогнозе течения заболевания, содействовать назначению рационального и эффективного лечения.

Материалы и методы

Объектом исследования служили 136 больных РЯ и 163 больных РШМ с II–III клиническими стадиями заболевания, проходивших лечение в онкогинекологическом отделении РОНЦ МЗ РУз с 2006 по 2010 гг. и получавших стандартное комбинированное лечение. Всем больным РЯ выполнялась комплексная терапия, включающая полихимиотрепию (ПХТ) с последующей радикальной или циторедуктивной операцией. Далее проводили ПХТ. Все больные РШМ получали комбинированное и комплексное лечение, включающее ПХТ, оперативное вмешательство и лучевую терапию (ЛТ). Операция выполнялась в радикальном объеме. В 1-й (контрольной) группе больных иммунотерапию не проводили. Во 2-й группе больным РШМ и РЯ проводили экстракорпоральную иммунофармакотерапию (ЭИФТ). В 3-й группе пациенток применяли метод ЭИФТ с плазмаферезом. Средний возраст больных РЯ составил 42,6 ± 6,5 года, больных РШМ – 45,7 ± 7,07 лет. В операционно-биопсийных гистологических препаратах опухоли

больных РЯ иммуногистохимическим методом изучали уровень экспрессии p53, HER-2/neu и эпидермального фактора роста (EGFR), а у пациенток с РШМ – уровень экспрессии p53, Bcl-2 и EGFR.

Результаты

Изучение зависимости 5-летней выживаемости больных от уровня маркеров опухоли показало, что снижение уровня p53 приводило к уменьшению продолжительности жизни больных РЯ, в то время, как увеличение экспрессии p53 коррелировало с большей продолжительностью жизни. В отношении HER-2/neu и EGFR наблюдалась обратная зависимость. При этом снижение экспрессии p53 в опухолевой ткани наблюдалось у 98 (72,1%) больных РЯ. Из них у 83 пациенток одновременно была отмечена повышенная экспрессия HER-2/neu, а у 44 – повышение экспрессии EGFR. Средние показатели общей 5-летней выживаемости данной категории больных составили 63,1 ± 5,3% (P = 0,031), при этом в 1-й группе – 55,2 ± 4,9%, во 2-й группе – 63,4 ± 5,4% (P = 0,037) и в 3-й – 70,5 ± 6,4% (P = 0,042). У остальных 51 (31,3%) больных, у которых наблюдалось повышение экспрессии p53 с одновременным снижением маркеров HER-2/neu и EGFR в опухоли, средние показатели общей 5-летней выживаемости оказались выше и составили 72,7 ± 5,5% (P = 0,030). Из них в 1-й группе эти показатели составили 65,2 ± 4,2%, во 2-й – 75,2 ± 6,8% (P = 0,035) и в 3-й группе – 78,1 ± 6,7% (P = 0,038). При изучении зависимости 5-летней выживаемости больных РШМ от уровня молекулярно-биологических в опухолевой ткани, было показано, что снижение экспрессии p53 приводило к уменьшению продолжительности жизни, в то время, как увеличение экспрессии p53 соответствовало более высоким показателям выживаемости. В отношении HER-2/neu наблюдалась обратная зависимость. Повышение уровня EGFR у больных РШМ встречалось редко, при этом не было выявлено влияние этого маркера на показатели общей выживаемости. У 112 (68,7%) больных РШМ наблюдалось снижение экспрессии p53 в ткани опухоли. Из них у 96 пациенток одновременно была отмечена повышенная экспрессия Bcl-2. Средние показатели общей 5-летней выживаемости данной категории больных составили 59,7 ± 5,1% (P = 0,027), при этом в 1-й группе – 51,7 ± 5,4%, во 2-й группе – 60,3 ± 5,2% (P = 0,036) и в 3-й – 67,4 ± 7,2% (P = 0,040). У остальных 51 (31,3%) больных, у которых наблюдалось повышение экспрессии p53 с одновременным снижением уровня Bcl-2 в опухолевой ткани, средние показатели общей 5-летней выживаемости оказались выше и составили 70,2 ± 5,4% (P = 0,028). Из них в 1-й группе эти показатели составили 60,1 ± 4,7%, во 2-й – 72,4 ± 7,0% (P = 0,034) и в 3-й группе – 77,5 ± 7,3% (P = 0,039).

Выводы

Предварительная оценка уровня экспрессии молекулярно-биологических маркеров p53, HER-2/neu и EGFR позволяет выбирать более эффективный метод иммунотерапии в сопроводительном лечении РЯ. У больных РШМ показана важность предварительной оценки уровня экспрессии маркеров p53 и Bcl-2 для выбора метода иммунотерапии в сопроводительном лечении.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНЫ НА ОСНОВЕ АУТОЛОГИЧНЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК (ДК), НАГРУЖЕННЫХ КСЕНОГЕННЫМИ АНТИИДИОТИПИЧЕСКИМИ АНТИТЕЛАМИ (АИАТ) У БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМИ СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Нехаева Т.Л., Балдуева И.А., Новик А.В., Данилова А.Б., Проценко С.А., Полетаев А.Б.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург, Российская Федерация;
Медицинский исследовательский центр «Иммункулус», Москва, Российская Федерация

Актуальность

АИАТ по своей структуре напоминают «образы» антигенов злокачественных опухолей. Их ксеногенное происхождение позволяет усилить противоопухолевый иммунный ответ. Нами проведено пилотное исследование по оценке безопасности и эффективности дендритноклеточной вакцины с использованием АИАТ (ДКВ).

Материалы и методы

В исследование после подписания информированного согласия было включено 15 больных (7 – меланома кожи, 2 – рак молочной железы, 1 – холангиокарцинома, 3 – саркомы мягких тканей, 1 – рак верхнечелюстной пазухи, 1 – глио-

бластома). ДК получали из адгезионной CD14+ моноцитарной фракции периферической крови пациентов путем дифференцировки, нагрузки и специфической АИАТ активации CD1a+ незрелых ДК в зрелые CD83+ ДК в количестве 10–20 млн клеток на 1 вакцинацию. Больные получали ДКВ после завершения стандартного лечения (n = 7), или в качестве самостоятельной терапии (n = 8). За 3 дня до введения ДКВ с иммуномодулирующей целью вводился циклофосфамид 300 мг в/м. Для контроля иммунологической эффективности АИАТ вводили 0,3 мл АИАТ в концентрации 0,25–0,5–0,75 мг/мл одновременно с проведением 1-й, 2-й и 3-й вакцинацией, соответственно, и по 1 мг/мл в в дальнейшем. Интервал между введениями ДКВ: 2 нед. между 1-й и 2-й; 3 нед. между 3-й и 4-й и 4 нед. перед 5–12 вакцинациями.

Результаты

У 15 больных проведено 99 вакцинаций (от 2 до 12, в среднем – 7). Безопасность по CTC AE v.4. оценена у 15 больных, эффективность по системе RECIST 1.1 – 7

У 1 больного на фоне лечения зарегистрировано 2 серьёзных нежелательных явление (НЯ). Оба этих НЯ представлены эпизодами острого нарушение мозгового кровообращения, приведшими к госпитализации больного в отделение интенсивной терапии. Связь с проводимой терапией не может быть полностью исключена. НЯ 3–4 ст. не зарегистрирована. У 10 из 15 больных наблюдался гриппоподобный синдром 1 ст., у 3 из 15 – лихорадка 1 ст., у 2 больных НЯ не зарегистрировано.

Полного или частичного регресса опухоли не зарегистрировано. Стабилизация заболевания (СЗ) наблюдалась у 4 из 8 больных длительностью 4 и 9+ мес. (рак молочной железы), 4+ мес. (рак верхнечелюстной пазухи) и 2 мес. (синовиальная саркома). У больных, получавших лечение в адъювантном (n = 6) или поддерживающем (n = 2) режиме эффект сохранялся 10+ мес. (холангиокарцинома); 8+ , 8+, 7+ 2 и 1,5 мес. (меланома кожи).

При оценке реакций гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) средний размер реакции составил 17 мм. Различий в реакциях на внутрикожное введение ДКВ, нагруженных АИАТ, и АИАТ в контрольной точке не было (p = 0,266, тест Мана-Уитни).

Выводы

Полученные результаты указывают на безопасность использования аутологичных ДК, нагруженных АИАТ. Более перспективным представляется использование АИАТ ДКВ у больных эпителиальными опухолями.

ОЦЕНКА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТКАХ (ДК) В ПРОЦЕССЕ СОЗДАНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ВАКЦИН

Новик А.В., Балдуева И.А., Савченко А.А., Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Борисов А.Г.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера», Красноярск, Российская Федерация

Актуальность

В предыдущей работе нами было показано значимое изменение активности метаболических процессов во время дифференцировки ДК. В настоящем исследовании проведен анализ изменения энергетических процессов в ДК в различных клинических подгруппах онкологических больных.

Материалы и методы

Для оценки энергетических изменений в ДК, использовано 28 образцов периферической крови от 19 больных. Из каждого образца производилось получение предшественников ДК – мононуклеаров периферической крови (МНПК), незрелых ДК (нДК) и зрелых ДК (зДК). Для оценки метаболических характеристик ДК образцы гомогенизировали, после чего в полученном экстракте биолюминесцентным методом определяли активность НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназы (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ), малатдегидрогеназы (МДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и активность их обратных реакций. Активность ферментов выражали в ферментативных единицах (1ФЕ = 1 мкмоль/мин/на 1×104 клеток). Для описания изменений оценивали медиану и использовали критерий Вилкоксона для зависимых выборок. Показатели оценивались в зависимости от характера первичной опухоли (меланома (МК), саркома мягких тканей (СМТ), эпителиальная опухоль(ЭО)), эффекта терапии, пола, характера терапии (адъювантная, лечебная).

Результаты

У всех больных отмечалось статистически значимое снижение активности ЛДГ с 65,7 до 2,84, p = 0,022. Данная тенденция сохранялась лишь при недостаточном клиническом эффекте терапии (p = 0,047). Отмечены разные тенденции в изменении активности процессов гликолиза: у больных с ЭО отмечено повышение активности ЛДГ с 24,2 мкФЕ в МНПК

до 78,8 мкФЕ у нДК, тогда как во всех остальных подгруппах этот показатель снижался. Например, у больных с СМТ ЛДГ в МНПК было 152,5 мкФЕ, 34,6 мкФЕ в нДК (p > 0,05) и 2 мкФЕ в зДК (p = 0,036). Активность обратной реакции фермента (обр. ЛДГ) имела, в целом, схожие тенденции. В подгруппах достаточного лечебного эффекта (ДЭ) и лечебной терапии отмечена статистически значимое повышение активности этого фермента в зрелых ДК по сравнению с незрелыми ДК (с 82,2 до 99,7 мкФЕ, p = 0,021), что противоречит общей тенденции изменения данного показателя и свидетельствует о повышенной утилизации лактата и усилении аэробного дыхания в этих клетках.

Выявлено снижение активности аэробного дыхания в процессе созревания ДК (p < 0,05), при этом наибольшие изменения приходились на этап перехода от МНПК к нДК (МДГ с 76,3 до 14,6 ФЕ, НАДИЦДГ с 10,5 до 6,4 мкФЕ) с последующей стабилизации уровня активности ферментов Изменения обр. МДГ имели схожее направление за исключением группы больных с лечебной вакцинотерапией, где имело место повышение уровня активности фермента в зДК (111,8 мкФЕ) по сравнению с нДК (54,7 мкФЕ, p = 0,011), а также имелась более высокая активность фермента при сопоставлении с больными, получавшими адъювантную вакцинотерапию (46,7 мкФЕ, p = 0,025). Изменения НАДФИЦДГ имели выраженные различия в отдельных подгруппах больных. При ДЭ отмечено снижение активности фермента на этапе перехода от МНПК к нДК (с 60,4 до 4,7 мкФЕ, p = 0,043) и значительное повышение активности фермента при переходе от нДК к зДК (с 4,7 до 30,7, p = 0,043). Активность фермента в нДК существенно различалась между больными с МК (0 мкФЕ), СМТ (1,6 мкФЕ) и ЭО (21,65 мкФЕ), p = 0,016.

Выводы

Энергетические процессы в ДК не зависят от пола больных. Выявлены значимые различия в их течении у больных в зависимости от характера опухоли, эффекта терапии и вида проводимого лечения. Оценка энергетических процессов в ДК может использоваться как биомаркер в дальнейших исследованиях.

ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК (ДК) В ПРОЦЕССЕ СОЗДАНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ВАКЦИН

Новик А.В., Балдуева И.А., Савченко А.А., Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Мошев А.В.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера», Красноярск, Российская Федерация

Актуальность

Важным аспектом в создании индивидуальных противоопухолевых ДК-вакцин является изучение метаболической активности аутологичных ДК на различных этапах их созревания ex vivo в контексте метаболической иммуносупрессии онкологических больных.

Материалы и методы

Для характеристики метаболических изменений, происходящих в ДК, было исследовано 28 образцов периферической крови от 19 больных меланомой кожи, саркомами мягких тканей и эпителиальными опухолями. Из каждого образца выделяли предшественники ДК – мононуклеары периферической крови (МНПК), получали незрелые ДК (нДК) и зрелые ДК (зДК). Для оценки метаболических характеристик ДК образцы гомогенизировали, после чего в полученном экстракте методом биолюминесценции определяли активность НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназы (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ), глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ и НАДФГДГ), малатдегидрогеназы (МДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), малик-фермента (НАДФМДГ), глутатионредуктазы (ГР), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ) и активность их обратных реакций. Активность ферментов выражали в ферментативных единицах (1ФЕ = 1 мкмоль/мин/на 1×104 клеток). Для описания изменений оценивали M±m (Me) и использовали критерий Вилкоксона для зависимых выборок.

Результаты

При сравнении активности ферментов на разных стадиях созревания ДК наблюдались следующие изменения:

- Г6ФДГ в МНПК была 59,1 ± 8,6 (77,8) мкФЕ и снижалась до 30,3 ± 7,2 (9,1) мкФЕ в зДК;
- Г3ФДГ в МНПК составляла 10,4±3,7(3) мкФЕ и снижалась до 4,8 ± 2,5 (0,94) мкФЕ (p = 0,026) в зДК;

• НАДГДГ в МНПК была 5,7 ± 1.4 (3.9) мкФЕ и снижалась до 1,25 ± 0,4 (3,9) мкФЕ в нДК (p = 0,0006);

• НАДФГДГ в МНПК составляла 44 ± 7,8 (38,1) и снижалась в зДК до 21 ± 5,4 (3,6) мкФЕ (p = 0,049);

• НАДИЦДГ с 21,5 ± 4,9 (10,5) мкФЕ в МНПК снижалась до 9,5 ± 2,3 (6,4) мкФЕ в нДК (p = 0,0033);

• МДГ в МНПК была 83,1 ± 15,5 (76,3) мкФЕ, тогда как в зДК составляла 49,6 ± 12,5 (14,6) мкФЕ (p = 0,049).

Также выявлено снижение активности ЛДГ с 63,8 ± 14,7 (26,8) мкФЕ в нДК до 36,5 ± 11,36 (2,8) мкФЕ в зДК. Активность обратных реакций также снижалась: ЛДГ с 106,4 ± 15,4 (117,3) мкФЕ в МНПК до 94 ± 11,9 (94) мкФЕ в зДК, МДГ с 142,4 ± 21,5 (114,3) мкФЕ в МПНК до 73,9 ± 11,9 (56,4) мкФЕ в нДК.

Установлено, что в ходе созревания ДК статистически значимо сокращаются анаболические и катаболические процессы в цитоплазме ДК: уменьшается активность работы пентозофосфатного цикла (снижение Г6ФДГ), катаболизма липидов (снижение Г3ФДГ) и аминокислот (НАДГДГ), интенсивность анаэробного гликолиза (ЛДГ, обр. ЛДГ), тогда как снижение интенсивности энергетических процессов в митохондриях отмечается в зрелых ДК (МДГ, обр. МДГ, НАДФГДГ).

Выводы

В процессе созревания ДК выявлены статистически значимые изменения метаболической активности изученных ферментов. Дальнейшее исследование метаболических изменений в ДК может оказаться важным лабораторным маркером эффективности индивидуальной ДК-вакцинотерапии

ОЦЕНКА ПРОЦЕССОВ АНАБОЛИЗМА И КАТАБОЛИЗМА В ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТКАХ (ДК) В ПРОЦЕССЕ СОЗДАНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ВАКЦИН

Новик А.В., Балдуева И.А., Савченко А.А., Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Мошев А.В.

ФГБУ «НИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация;
ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера», Красноярск, Российская Федерация

Актуальность

Ранее нами было показано статистически значимое изменение активности метаболических процессов во время дифференцировки ДК. В настоящем исследовании проведен анализ изменения процессов анаболизма и катаболизма в ДК в различных клинических подгруппах онкологических больных.

Материалы и методы

Для оценки энергетических изменений в ДК, использовано 28 образцов периферической крови от 19 больных. Из каждого образца получали предшественники ДК – мононуклеары периферической крови (МНПК), незрелые ДК (нДК) и зрелые ДК (зДК). Для оценки метаболических характеристик образцы ДК гомогенизировали, после чего в полученном экстракте биолюминесцентным методом определяли активность НАД- и НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ и НАДФГДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), малик-фермента (НАДФМДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ) и активность их обратных реакций. Активность ферментов выражали в ферментативных единицах (1ФЕ = 1 мкмоль/мин/на 1×104 клеток). Для описания изменений оценивали медиану и использовали критерий Вилкоксона для зависимых выборок в соответствии характера первичной опухоли (меланома (МК), саркома мягких тканей (СМТ), эпителиальная опухоль(ЭО)), эффекта терапии, пола, характера терапии (адъювантная, лечебная).

Результаты

При оценке активности пластического обмена отмечено значительное статистически значимое снижение активности Г6ФДГ как в общей группе больных (с 77,8 до 3,2 мкФЕ), так и в подгруппах с различной эффективностью терапии и характером проведенного лечения: с 81,5 до 2,1 мкФЕ при адъювантной терапии и с 58,1 до 2,3 ФЕ при лечебной вакцинотерапии, $p < 0,05$. Вместе с тем, изменение динамики данного показателя не претерпевало статистически значимого изменения при сравнении различных подгрупп по полу и характеристике первичной опухоли, что свидетельствует о большей вариабельности изменений активности данного процесса в изучамых подгруппах больных.

При оценке катаболизма аминокислот отмечено статистически значимое снижение активности НАДГДГ (3,9 до 0,2 мкФЕ, p = 0,0006) преимущественно на этапе формирования нДК и НАДФГДГ (с 35,7 до 3,5 мкФЕ, p = 0,046), чаще на этапе зДК. Активность НАДГДГ при достаточном клиническом эффекте в зрелых

ДК (2,4 мкФЕ) статистически значимо не отличалась от таковой в МНПК (2,68 мкФЕ) и нДК (0,1 мкФЕ), хотя имелась тенденция к увеличению этого показателя в нДК. При недостаточном клиническом эффекте выявлено статистически значимое снижение НАДГДГ на всех этапах дифференцировки ДК (7,2, 0,3 и 0 мкФЕ, p = 0,012). Выраженного изменения активности анаболизма аминокислот выявлено не было, за исключением подгруппы больных с ЭО, где зафиксировано статистически значимое (p = 0,028) снижение активности обр. НАДФГДГ при дифференцировке ДК от МНПК (13,5 мкФЕ) в нДК (9,4 мкФЕ).

Изучение активности анаболизма липидов как в отношении Г6ФДГ, так и НАДФМДГ, показало статистически значимое снижение этих показателей как в целом по группе больных с солидными новообразованиями (77,8–3,22 мкФЕ по Г6ФЛГ, p = 0,026), так и в отдельных подгруппах (например, у мужчин НАДФМДГ снижался с 64,8 до 2,8 мкФЕ, p = 0,028). При этом значимое падение активности происходило на этапе дифференцировки нДК. Катаболизм липидов имел аналогичную тенденцию в большинстве изучаемых подгрупп пациентов.

Выводы

Проведенное исследование позволило установить статистически значимые различия в катаболизме аминокислот на этапах дифференцировки МНПК в зДК у отдельных групп пациентов. Интерес представляет изучение НАДФГДГ как прогностически значимого маркера клинического ответа на ДК-вакцинотерапию.

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИПИЛИМУМАБОМ (ИПИ) У БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ В КАЧЕСТВЕ 2-Й И ПОСЛЕДУЮЩИХ ЛИНИЙ ТЕРАПИИ

Новик А.В., Проценко С.А., Семенова А.И., Балдуева И.А., Анохина Е.М., Комаров Ю.И., Акаева З.Ю.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

Терапия Ипи позволяет добиться стойких клинических ответов на лечение у 15% больных. Выявление факторов, позволяющих прогнозировать эффективность терапии, может определить группу больных, которым это лечение показано.

Материалы и методы

Нами проведен первый анализ клинических данных: пол, возраст, уровень С-реактивного белка (СРБ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), количества проведённых линий лечения и предшествующей иммунотерапии в качестве прогностических и предиктивных факторов у 30 больных (70% – мужчины) диссеминированной меланомой кожи, получивших лечение Ипи в рамках программы расширенного доступа в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Средний возраст больных был 51 год (диапазон 31–67 лет). У 25 больных (83,3%) по TNM зарегистрирована M1c стадия. Больные получили ранее от 1 до 6 линий лекарственного лечения и от 1 до 5 линий иммунотерапии.

Оценка эффективности терапии Ипи проводилась на основании критериев RECIST 1.1, показателей общей выживаемости (ОВ) и времени до прогрессирования (ВДП). Оценка ОВ проведена от начала терапии Ипи до смерти вследствие любой причины; ВДП – до первых признаков прогрессирования заболевания. Уровни ЛДГ и СРБ анализировались как непрерывные и категоризированные переменные с высокими и низкими значениями показателя (высокий ЛДГ > 220 Ед/л, высокий СРБ > 10мг/л).

Результаты

Медиана наблюдения за больными составила 88 дней. При анализе ВДП и ОВ цензурировано 23,3% (n = 7) и 46,7% (n = 14) наблюдений, соответственно.

Не было выявлено показателей, которые оказали влияние на вероятность достижения объективного ответа на лечения или прогрессирования заболевания (p > 0,05). В однофакторном анализе показано увеличение медианы ВДП при низких уровнях СРБ с 60 до 91 дня (p = 0,005), при низких показателях ЛДГ – увеличение данного показателя с 63 до 103 дней (p = 0,035). Пол, возраст, количество линий системной терапии или иммунотерапии не влияли на данный показатель (p > 0,05). При однофакторном анализе было отмечено увеличение медианы ОВ при низком уровне СРБ с 94 до 411 дней (p = 0,001) и при низком уровне ЛДГ с 94 до 620 дней (p = 0,029). Наблюдалось увеличение показателей ОВ с увеличением количества линий иммунотерапии в анам-

незе (p = 0,011). В многофакторном анализе с использованием модели пропорциональных рисков Кокса (условное включение) уровень СРБ оказался единственным независимым статистически значимым фактором (p = 0,003). При этом повышение уровня СРБ на 1 мг/л увеличивало риск прогрессирования на 1,7% При такой же оценке общей выживаемости наиболее значимыми оказались уровень СРБ (повышение риска смерти на 1,8% при увеличении его количества на 1 мг/л, p = 0,032) и число линий предшествующей иммунотерапии (снижение риска смерти на 58% каждую предшествующую линию иммунотерапии, p = 0,042). Общая значимость модели по критерию Хи-Квадрат составила 16,982 (p < 0,001).

В голландском исследовании уровень ЛДГ и СРБ также оказался прогностически значимым, но при этом было установлено, что повышение ЛДГ является более важным фактором (Kelderman, 2014). Количество линий предшествующей иммунотерапии в качестве прогностического фактора не было исследовано, и нами проводится впервые. Причиной такой находки может быть феномен иммунологической памяти и аддитивный характер действия различных методов иммунотерапии.

Выводы

Уровень СРБ и количество линий предшествующей терапии являются независимыми факторами прогноза выживаемости больных, получающих Ипи в качестве 2-й и последующих линий терапии диссеминированной меланомы кожи.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП СТВОЛОВЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК МЕЛАНОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Оборотова М.В., Бурова О.С., Барышников К.А., Морозова Л.Ф., Кадагидзе З.Г., Барышников А.Ю.

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, РФ.

Актуальность

Перспективным направлением в лечении онкологических заболеваний является таргетная терапия, смысл которой заключается в воздействии на определенную «мишень». После изучения антигенов стволовых опухолевых клеток (СОК) меланомы, полученные характеристики можно использовать для разработки таргетной терапии иммунолипосомами.

Материалы и методы

В ходе исследования проводили постановку реакции иммунофлюоресценции прямого и непрямого типа. В работе использовались клеточные линии меланомы человека mel Mtp, mel Mtp X, mel Z, mel Kor, Malme M3, mel Ibr, mel P, mel Cher, mel Is, mel Me, mel H, mel Hn, mel BGF, mel Si, mel Rac, mel Gus, mel Gi, mel Ksen, mel Ch, mel Il,mel R из коллекции ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» а также моноклональные антитела: анти-CD133/2 (MACS Miltenyi Biotec, Германия), анти-CD117 (MACS Miltenyi Biotec, Германия), анти-CD34 (MACS Miltenyi Biotec, Германия), анти-CD90 (BD Pharmingen, США), анти-CD24 (BD Pharmingen, США), анти-CD44 (BD Pharmingen, США), анти-CD90 (MACS Miltenyi Biotec, Германия). Исследования проводили на проточном цитофлюориметре BD FACS Canto II.

Результаты

Линии клеток различались по экспрессии антигенов ассоциированных с СОК. Экспрессия антигенов, ассоциированных с СОК, была гетерогенна. Экспрессия CD133 и CD117 наблюдалась на 6 (28,5 %) из 21 линии, CD90 – на 12 (57 %), CD 34 – на 4 (19 %), CD44 – на 17(81 %) и CD 24 – на 5 (23,8 %) из 21 линии. На других линиях клеток экспрессия этих антигенов была менее 10 % (от 1 до 8,5 %). Для подтверждения гипотезы о существовании клеток «side population», клонированы в полужидком агаре клетки линии mel Ibr, с уровнем экспрессии антигена CD133-8,5 %. Полученный клон этих клеток, названный mel Ibr RMCR, имел показатели экспрессии-100 % CD133-положительных клеток. Опухолевые клетки, экспрессирующие небольшой процент СОК-ассоциированных антигенов, являются СОК, а остальные клетки – их потомками. Наиболее часто на клеточных линиях встречался антиген CD44 – на 18 (85,7%) из 21 клеточной линии.

Выводы

Клеточные линии, полученные из метастатических меланом кожи человека, экспрессируют маркеры стволовых опухолевых клеток. Экспрессия маркеров стволовых опухолевых клеток гетерогенна и колеблется от 1% до 100%. Клон клеток, с низким процентом антиген-позитивных клеток, может, при клонировании, дать клон со 100 % экспрессией антигена СОК.

РАЗРАБОТКА ИММУНОЛИПОСОМАЛЬНОЙ КОНСТРУКЦИИ МИТОКСАНТРОНА С АНТИТЕЛАМИ К HER-2

1,2 Райков А.О., 2 Барышникова М.А., 1 Краснюк И.И., 2 Барышников А.Ю.

1 Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия.
2 ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия.

Актуальность

Системы для направленной доставки препаратов в опухоль, в частности иммунолипосомы, специфически связывающиеся с антигеном на поверхности клетки-мишени, разрабатываются с целью повышения эффективности лечения онкологических заболеваний и снижения токсических эффектов противоопухолевых препаратов.

Материалы и методы

Липосомы с митоксантроном получали методом обращения фаз с последующим пропусканием через поликарбонатные мембранные фильтры с диаметром пор 400, 200 и 100 нм в различных условиях, загрузку производили с использованием градиента сульфата аммония. Присоединение антител phitoHERmAb производили в среде буфера 10мМ HEPES/ 145 мМ NaCl (pH 8,5–8,6) с 12 ч инкубацией при 4°С, мольное соотношение антитела/pNP-PEG3000-lipid 1:40. Загруженные митоксантроном липосомы очищали от невключенного препарата, буфера и неприсоединившихся антител методом гельфильтрации на сорбенте G-50 standart (колонка С10/20). Анализ среднего диаметра липосом и их распределения по размерам проводили с использованием метода корреляционной спектроскопии светорассеяния. С помощью проточной цитофлуориметрии оценивали связывание иммунолипосом с опухолевыми клетками линии SK-BR-3, имеющими на поверхности рецепторы HER-2. На этой же линии определяли противоопухолевый эффект иммунолипосомальной конструкции в МТТ-тесте.

Результаты

В ходе исследования были получены иммунолипосомальные конструкции митоксантрона с антителами к HER-2 двух липидных составов: SPC-3: Chol: mPEG2000-DSPE: pNp-PEG3000-lipid (60 : 39,5 : 0,45 : 0,05 моль %) состав 1, EPC: Chol: mPEG2000-DSPE: pNp-PEG3000-lipid (52,38 : 42,86 : 4,71 : 0,05 моль %) состав 2. Размер липосом составил 125±5 нм для состава 1 и 145±5 нм для состава 2. Расчетное количество антител на поверхности липосом составило 20 для обоих составов. При исследовании связывания очищенных иммунолипосомальных конструкций с клетками-мишенями линии SK-BR-3, показано, что с иммунолипосомами связывались 97% клеток. Противоопухолевую эффективность полученных иммунолипосомальных конструкций оценивали in vitro в МТТ-тесте по ИК50 (ингибирующей концентрации, при которой наблюдали гибель 50% клеток). Для иммунолипосомальной конструкции состава 1 ИК50 равнялась 0,09 мг/мл, данный состав оказался эффективнее, чем иммунолипосомы состава 2 и липосомы с митоксантроном обоих липидных составов и, однако все липидные конструкции значительно уступают по цитотоксичности субстанции митоксантрона.

Выводы

Получены иммунолипосомальные конструкции с митоксантроном двух липидных составов: на основе яичного фосфатидилхолина и насыщенного соевого фосфатидилхолина, связывающиеся с HER2-рецепторами опухолевых клеток.

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ АКТИВНОСТИ МОНОЦИТОВ С ИХ ФЕНОТИПОМ У БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ (ПКР)

Савченко А.А., Борисов А.Г., Модестов А.А., Мошев А.В., Кудрявцев И.В., Тоначева О.Г.

ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера», Красноярск, Россия;
КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия;
ФГБНУ «НИИ экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

В настоящее время исследуется роль моноцитов в иммунопатогенезе онкологических заболеваний. Моноциты осуществляют регуляцию иммунных реакций, являются предшественниками дендритных клеток, инициирующих реакции адаптивного иммунитета, принимают участие в процессах воспаления, роль которых при опухолевом росте активно изучается.

Материалы и методы

На базе КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского» обследованы больные ПКР (T3N0M0, светлоклеточный тип) в возрасте 40–55 лет до хирургического лечения (n = 73). В качестве контрольной группы было обследовано 83 практически здоровых людей аналогичного возрастного диапазона. Исследование фенотипа моноцитов крови проводили методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови с использованием моноклональных антител в следующей панели: HLA-DR-FITC/CD14-PE/CD45-ECD/CD64-PC5/CD16-PC7. Исследование интенсивности «респираторного взрыва» моноцитов осуществляли через определение активности люцигенин- и люминол-зависимой спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминесценции. Достоверность различий между показателями независимых выборок (сравнение с показателями контрольной группы) оценивали по непараметрическому U-критерию Манна-Уитни. Для исследования силы взаимосвязей показателей вычислялся коэффициент ранговой корреляции по Спирмену (r).

Результаты

У больных ПКР в периферической крови количество CD14+CD16- и CD14+CD16± моноцитов не отличается от уровня контрольной группы. В то же время процентное и абсолютное содержание CD14lowCD16± моноцитов снижено. У больных ПКР в периферической крови снижено относительное количество моноцитов, экспрессирующих HLA-DR-рецептор, но повышено процентное и абсолютное содержание моноцитов с экспрессией CD64. Относительный уровень HLA-DR+CD64± моноцитов в крови больных ПКР снижен относительно контрольного уровня. При ПКР все показатели спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции соответствуют контрольному диапазону. Площадь под кривой зимозан-индуцированной дюцигенин-зависимой хемилюминесценции моноцитов при онкопатологии снижен, что, соответственно, привело к понижению индекса активации данного типа хемилюминесцентной реакции. Кроме того, у больных ПКР снижен максимум интенсивности и площадь под кривой спонтанной и зимозан-индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции. В связи с этим, индекс активации по люминол-зависимой хемилюминесценции моноцитов крови у больных ПКР соответствует контрольному диапазону. Только у больных ПКР выявляются корреляционные связи между процентным уровнем CD14+CD16± моноцитов и индексом активации люминол-зависимой хемилюминесценции (r = 0,47, p = 0,017), между относительным количеством CD14+CD16–моноцитов и максимумом интенсивности индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции (r = –0,43, p = 0,027). Некоторые корреляционные взаимосвязи выявляются и у здоровых людей, и у больных с онкопатологией. Взаимосвязь между процентным количеством CD14+CD16–моноцитов и временем выхода на максимум спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции является единственной, совпадающей и по показателям, и по знаку корреляции. В остальных случаях при ПКР наблюдается инверсия знака корреляции. Причем, относительное количество CD14+CD16–моноцитов с хемилюминесцентными показателями у лиц контрольной группы взаимосвязано отрицательно, тогда как при ПКР – положительно. И наоборот, относительное количество CD14+CD16± моноцитов с хемилюминесцентными показателями у лиц контрольной группы взаимосвязано положительно, тогда как при ПКР – отрицательно.

Выводы

Изменения в составе моноцитов при ПКР определяются увеличением количества клеток с фенотипом CD14lowCD16+. Интенсивность «респираторного взрыва» моноцитов при ПКР снижена. Установлено, что при ПКР снижается активность «респираторного взрыва» в моноцитах с фенотипом CD14+CD16–, но повышается в клетках с фенотипом CD14+CD16+ и CD14lowCD16+.

СТИМУЛЯЦИЯ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ОТВЕТА С ПОМОЩЬЮ АНТИГЕН-АКТИВИРОВАННЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК IN VITRO

Сенников С.В., Облеухова И.А., Курилин В.В., Шевченко Ю.А., Куликова Е.В., Христин А.А.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Актуальность

Разработка клеточных технологий стимуляции иммунного ответа является перспективным

направлением современной онкоиммунологии. Целью работы стало изучение эффективности стимуляции цитотоксической активности мононуклеарных клеток (МНК) у онкологических больных с помощью дендритных клеток in vitro.

Материалы и методы

В работе использовалась периферическая венозная кровь и материал опухоли от 72 больных онкологическими заболеваниями: рак яичника (РЯ) – 10 больных, колоректальный рак (КРР) – 16 больных, рак молочной железы (РМЖ) – 32 больных, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) – 14 больных. Из полученной фракции мононуклеарных клеток генерировали дендритные клетки (ДК), к которым впоследствии применялись различные способы доставки антигенного материала (праймирование лизатом опухолевых клеток (n = 62), РНК опухолевых клеток (n = 24)). Эффективность влияния антиген-активированных ДК на стимуляцию активности МНК против аутологичных опухолевых клеток оценивалась в цитотоксическом тесте, после совместного культивирования МНК и ДК в присутствии rhIL-12 и rhIL-18.

Результаты

Показана способность ДК, праймированных лизатом опухолевых клеток, при всех нозологиях, а также ДК, трансфицированных тотальной РНК, при РМЖ и НМРЛ, повышать цитотоксическую активность МНК по сравнению с контрольными группами, где применялись контрольные ДК, не праймированные лизатом или не трасфицированные РНК опухолевых клеток. Процент цитотоксической активности МНК, после сокультивирования с ДК, нагруженных лизатом, больных РМЖ, составил 35% и был статистически значимо выше по сравнению с показателем активности в случае, где МНК культивировались с контрольными ДК – 26% (p = 0.05), аналогичная ситуация наблюдалась и при других нозологиях (при РЯ – 41,4% и 18,5 % (p = 0.005), КРР – 46% и 18% (p = 0.0006), НМРЛ – 20% и 4,6% (p = 0.018) – соответственно). После совместного культивирования МНК и ДК, трансфицированных РНК опухолевых клеток больных РМЖ процент цитотоксической активности МНК против опухолевых клеток составил 13,2%, и был выше по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе – 11,9% (p = 0,005), при НМРЛ соответственно: 21,5% и 4,6% (p = 0,036). Стимулирующий эффект ДК, праймированных опухолевым лизатом, усиливался при добавлении rhIL–12, rhIL–18 в совместную культуру МНК и ДК при каждой патологии, а именно, составил при РМЖ – 44,8 % и в контрольной группе – 35% (p = 0,017), при РЯ – 63,5% и в контрольной группе – 41,5% (p = 0,028), при КРР – 69% и в контрольной группе – 46% (p = 0,0009), при НМРЛ – 38% и в контрольной группе – 20% (p = 0,021).

Работа поддержана ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы», Соглашение № 14.607.21.0043. Уникальный идентификатор RFMEFI60714X0043.

Выводы

Генерированные из МНК больных злокачественными новообразованиями дендритные клетки, нагруженные антигенами различными способами доставки, способны стимулировать цитотоксическую активность эффекторных клеток против аутологичных опухолевых клеток in vitro при ряде онкологических заболеваний.

ЦИТОСТАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МОДУЛИРУЕТ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ АКТИВНОСТЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Стахеева М.Н., Чердынцева Н.В., Кухарев Я.В., Слонимская Е.М., Чижевская С.Ю.

Томский НИИ онкологии, Томск, Россия

Актуальность

Цитостатическая терапия воздействует как на опухоль, так и на иммунную систему, что в ряде случаев улучшает функциональность противоопухолевых иммунологических механизмов [Zitvogel L. et al., 2008]. Цель: показать взаимосвязь изменений иммунной системы, вызванных цитостатическими агентами, с эффективностью лечения.

Материалы и методы

У 196 больных раком молочной железы (РМЖ) и у 25 больных раком гортани и гортаноглотки (РГГ), стадии II–III, изучено состояние иммунной системы до и после неоадъювантной химио- и химиолучевой терапии соответственно. Неоадъювантная химиотерапия (НАХТ) у больных РМЖ проводилась по схемам по схемам FACx, CAF стандартными дозами. Неоадъювантное лечение больных РГГ состояло из 2 курсов

химиотерапии (паклитаксел+карбоплатин) и лучевой терапии. Непосредственные результаты неоадъювантного лечения оценивали с помощью шкалы RECIST на этапе завершения курса химиотерапии. Оценивали субпопуляционный состав (CD3, CD4, CD8, CD56, CD22), маркеры активации (CD25, CD95, HLA-DR), уровень апоптоза и пролиферативной активности клеток крови, активность нейтрофилов (НСТ-тест), уровень иммуноглобулинов A, M, G, уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови. Данные представлены в формате Me [LQ;UQ].Оценку состояния иммунной системы как взаимосвязанного целого осуществляли с использованием технологии многомерной визуализации NovoSpark Corporation (Канада) [Стахеева М.Н. и др., 2011, Eidenzon D.V. et al., 2009].

Результаты

Применение цитостатических агентов в неоадъювантном режиме позволяет оценить взаимосвязь изменений иммунологических показателей с непосредственным ответом опухоли на воздействие. Полный и частичный регресс опухоли при НАХТ у больных РГГ были связаны с более высоким уровнем CD8+лимфоцитов (0,59 [0,59;0,88] *109/л) и NK-клеток (0,35 [0,34;0,47] *109/л) в периферической крови после завершения химиолучевого этапа лечения по сравнению с пациентами со стабилизацией опухолевого процесса (0,36 [0,26;0,51] *109/л и 0,18 [0,11;0,33] *109/л соответственно, p<0,05). Полный и частичный регресс опухоли на фоне НАХТ у больных РМЖ были ассоциированы с повышением спонтанной секреции IFN-γ клетками периферической крови после завершения терапии по сравнению с уровнем до лечения (160,00 [75,00; 608,00] против 82,75 [23,00; 138,75] (p<0,05). Данные говорят о том, что на фоне цитостатического лечения происходит индукция клеточного иммунного ответа, который является основным механизмом противоопухолевой защиты [Smith A.J. et al., 2014]. При этом у пациентов без объективного ответа (стабилизация и прогрессирование опухолевого процесса) на цитостатическое лечение подобных изменений иммунологических показателей не выявлено.

Проведение НАХТ у больных РМЖ привело к изменению структуры внутренних взаимосвязей (факторный анализ). Отмечено появление новой ассоциации показателей, включившей спонтанную активность нейтрофилов, уровень иммуноглобулина M и ЦИК в периферической крови, обусловленной, вероятно, утилизацией опухолевых антигенов в результате деструкции злокачественных клеток цитостатиками путем опсонизации и фагоцитоза. Также после завершения НАХТ у больных РМЖ выражены факторы, связанные с пролиферацией лимфоцитов и с Fas-опосредованным апоптозом.

До начала противоопухолевого лечения у 95 % пациенток с РМЖ состояние иммунной системы, представленное визуальным образом как взаимосвязанное целое, характеризовалось как ассоциированное с риском развития гематогенных метастазов в течение 3-х лет. При проведении НАХТ группа больных РМЖ с риском возможного метастазирования в отдаленные органы уменьшалась до 62 %. Соответственно, модуляция иммунной системы у больных РМЖ в процессе НАХТ по схемам FAC, FACx уменьшает риск развития гематогенных метастазов в течение 3-х лет.

Выводы

Цитостатические методы лечения способны увеличить или восстановить противоопухолевую активность иммунной системы. С подобным иммуномодулирующим воздействием цитостатических агентов связаны лучшие непосредственные и отдаленные результаты противоопухолевого лечения.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЭКСПРЕССИИ РАКОВО-ТЕСТИКУЛЯРНОГО АНТИГЕНА NY-ESO-1 У БОЛЬНЫХ САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Комаров Ю.И., Семенова А.И., Новик А.В., Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Латипова Д.Х., Ивлева А.Г., Имянитов Е.Н., Проценко С.А.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация.

Актуальность

Различные раково-тестикулярные антигены экспрессируются практически во всех злокачественных новообразованиях. Их экспрессия может иметь прогностическое значение. Нами проведена оценка прогностической значимости экспрессии NY-ESO-1 у больных саркомами мягких тканей, получавших 1-ю линию лекарственного лечения.

Материалы и методы

В исследовании включено 45 больных с одним из гистологических подтипов саркомы

мягких тканей. Экспрессия NY-ESO-1 определялась с помощью РТ-ПЦР. Все больные были разделены на две группы с экспрессией NY-ESO-1 (вне зависимости от уровня экспрессии) и без экспрессии данного антигена. Всем больным проводилась химиотерапия с использованием стандартных режимов в соответствии с рекомендациями RUSSCO. У больных оценивали время до прогрессирования заболевания (ВДП), измеряемого от начала соответствующей линии системного лечения до первых признаков прогрессирования процесса. Для анализа использовался метод Каплана-Мейера и Log-Rank тест. На момент анализа 13 наблюдений (29%) были цензурированы.

Результаты

При анализе эффективности различных режимов 1 лини терапии статистически значимых отличий как по частоте объективных ответов, так и по ВДП выявлено не было ($p > 0,1$). Ввиду этого при последующих анализах все больные анализировались вне зависимости от схемы проведенной химиотерапии.

При анализе ВДП на фоне 1-ой линии химиотерапии было показано, что у больных с экспрессией NY-ESO-1 статистически значимо ($p = 0,036$) уменьшалась медиана времени до прогрессирования (6 мес., 95% ДИ; 0–13,92) по сравнению с группой больных, у которых экспрессии данного антигена не отмечалось (12 мес., 95% ДИ; 4,83–19,16 мес.)

Выводы

Экспрессия NY-ESO-1 в опухолевой ткани может являться прогностическим маркером у больных саркомами мягких тканей, что требует подтверждения в последующих исследованиях. Учитывая высокую иммуногенность NY-ESO-1, его можно использовать в качестве потенциальной мишени для специфической иммунотерапии.

РАЗДЕЛ 11. ОНКОУРОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ СВОЙСТВА ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ ГОРМОНОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ(БРАХИТЕРАПИЯ I-125 И ГОРМОНОТЕРАПИЯ)

3 Бирюков В.А., 3 Карякин О.Б.,
1 Пелевина И.И., 2 Алещенко А.В.,
3 Антощина М.М., 1 Рева Е.В.

1 Институт химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН, Москва,
2 Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва,
3 Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Обнинск.

Актуальность

В настоящей работе изучали свойства лимфоцитов периферической крови больных раком предстательной железы до и после гормонотерапии, до и после брахитерапии, с целью выявления возможных связей с эффективностью лечения, что обусловливает актуальность работы.

Материалы и методы

При изучении молекулярно-биологических маркеров были исследованы лимфоциты 25 больных РПЖ не получавших гормонального лечения (средний возраст 66,6 года) и 30 больных РПЖ (средний возраст 67,1 года) получавших гормонотерапию. Всем этим пациентам в 2013–2014гг проведена низкодозная брахитерапия источниками I–125. Исследовался уровень цитогенетических повреждений (частота клеток с микроядрами, (МЯ)), способность к адаптивному ответу (повышение радиорезистентности лимфоцитов после облучения в малой 0,05 Гр и последующего высокой 1 Гр дозах, (АО)), оксидативный статус. При

этом исходили из имеющихся многочисленных данных о том, что лимфоциты при протекании с током крови через предстательную железу благодаря «эффекту свидетеля» приобретают свойства клеток опухоли.

Результаты

Было показано, что частота лимфоцитов с цитогенетическими повреждениями у больных РПЖ не отличаются от таковой у здоровых доноров.

После гормонотерапии провести цитогенетические исследования не удавалось из-за массовой апоптотической гибели клеток. Наличие адаптивного ответа зависит от исходной радиочувствительности лимфоцитов: чем выше радиочувствиельность клеток, тем выше частота АО (r = 0,637, p 0,01).

Оксидативный статус лимфоцитов крови при РПЖ является весьма лабильным показателем. В некоторых случаях обнаруживаются группы больных с высоким оксидативным уровнем.

Показано, что способность лимфоцитов крови к АО является плохим прогностическим признаком. Показано также, что чем меньше у больного частота лимфоцитов с микроядрами в крови до лечения, тем выше эффективность лечения.

На момент контроля в 2015 г. рецидива рака предстательной железы у пролеченных 55 пациентов не зарегистрировано. Наблюдение продолжено.

Выводы

Цитогенетические свойства лимфоцитов крови при раке предстательной железы могут являться дополнительными прогностическими признаками успеха проводимого лечения.

ВЛИЯНИЕ САТУРАЦИОННОЙ БИОПСИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ВЫПОЛНЕННОЙ ПРОМЕЖНОСТНЫМ ДОСТУПОМ НА ЧАСТОТУ ПОЗИТИВНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО КРАЯ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

Новиков Р.В., Носов А.К., Ильин Н.Д., Петров С.Б., Рева С.А., Харченко Е.В.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Цель исследования: оценить частоту и локализацию и основные характеристики (причина и протяженность) позитивоного хирургического края (ПХК) при выполнении лапароскопической радикальной простатэктомии (ЛРПЭ) после сатурационной промежностной биопсии (СБП-ПЖ) предстательной железы.

Материалы и методы: в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ» г. Санкт-Петербург с июня 2012 г. по март 2015 г. СБПЖ выполнена 44 пациентам. Биопсия выполнялась по первичным показаниям (уровень ПСА менее 10 нг/мл) и повторным (наличие в анамнезе первичных негативных биопсий). Процедура осуществлялась под спинальной анестезией с использованием стандартного оборудования для высокодозной брахитерапии (ВДБТ). Размер шага между соседними вколами составлял 5 мм. Число получаемых биоптатов варьировало от 18 до 46 и зависело от объема железы. После верификации и стадирования опухолевого процесса выполнялась ЛРПЭ. Патоморфологическое исследование полученного биопсийного и операционного материала осуществлялся по стандартной методике.

Результаты: по данным патоморфологического исследования биопсийного материала аденокарцинома простаты обнаружена в 27 случаях (61,36%). Из этой группы 12 пациентам выполнена ЛРПЭ. Остальным 13 ВДБТ. Оценка статуса ХК в группе пациентов, подвергшихся оперативному лечению, показало наличие опухолевых клеток в окрашенном крае резекции у 5 из 12 человек, что составило 41,7%. Локализация ПХК была следующей: у трех пациентов (60,0%) в задне-боковой поверхности, у одного (20,0%) в базальной и у одного (20,0%) в апикальной области. Необходимо отметить, что в четырех (80,0%) случаях оставление опухолевых клеток в крае резекции было обусловлено выходом аденокарциномы в парапростатический жир, т.е. имело экстропростатический характер (pT^3). Только в одном наблюдении (20,0%) определен интрапростатический (ятрогенный) характер ПХК (pT^2). В двух случаях (40,0%) ПХК определен как фокальный (протяженность опухолевой экстензии менее 1 мм), в остальных 60,0% – протяженный.

Выводы: выполнение СБП-ПЖ (прохождение биопсийной иглы преимущественно в области апекса) не оказывает существенного влияния на частоту, локализацию и основные характеристики ПХК при выполнении ЛРПЭ.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ОТ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Атрощенко А.В., Мерабишвили В.М., Харитонов М.В.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
ГБУЗ «Онкологический диспансер Московского района», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

Представление комплексного анализ заболеваемости и смертности от рака предстательной железы (РПЖ) за длительный период.

Материалы и методы

Основой для проведения анализа являлись данные Санкт-Петербургского популяционного ракового регистра. Были рассчитаны относительные статистические показатели, стандартизованные по возрасту показатели. Кроме того, была проведена оценка индексных показателей: индекс достоверности учета, индекс накопления контингентов, летальность на первом году наблюдения.

Результаты

Ежегодно в России регистрируется более 29 тыс. (29 082) новых случаев РПЖ и более 10 тыс. (10 861) случаев смерти от РПЖ.

В Санкт-Петербурге ежегодно регистрируется около 1000 первичных случаев РПЖ (1991-2012 г.). Величина «грубого» показателя с 1990 г. по 2012 г. возросла более чем в 4 раза (с 10,4 до 44,3 0/0000, стандартизованного с 9,6 до 29,10/0000, (более чем в 3 раза).

В отличие от учета заболевших, регистрация причины смерти от РПЖ в стране имеет более обширную историю. Мы приводим данные смертности населения города (Ленинграда-Санкт-Петербурга) от этой причины с 1970 года. Число умерших больных за 42 года возросло практически в 4,7 раза, а среднегодовой прирост составил практически 9% (8,8%), среднегодовой прирост «грубого» показателя составил 6,3%. Смертность мужчин от РПЖ повторяет возрастную специфику распределения заболеваемости. Если у 40-летних мужчин 1 случай смерти регистрируется на 100 000 мужского населения, то у лиц в возрасте 80 лет и старше в 340 раз чаще.

Эпидемиологический анализ заболеваемости и смертности населения от РПЖ свидетельствует о том, что, во-первых, эти показатели близки к уровням стран Восточной Европы и сравнительно низки по сравнению с другими экономически развитыми странами мира. Во-вторых, выявлено региональное различие этих показателей, обусловленное возрастной структурой и степенью достоверности учета. В-третьих, указанные различия диктуют необходимость дифференциального подхода к планированию (в т.ч. кадровых ресурсов) специализированной медицинской помощи больным с РПЖ в отдельных субъектах РФ.

Выводы

Главным критерием оценки эффективности деятельности онкологической службы является расчет показателей относительной выживаемости.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ НАБЛЮДАЕМОЙ И ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ТРЕБУЕТ УСИЛЕНИЯ МЕР ПО ПРОВЕДЕНИЮ МАССОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ МУЖСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

Атрощенко А.В., Мерабишвили В.М., Харитонов М.В.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
ГБУЗ «Онкологический диспансер Московского района», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

По экспертной оценке ВОЗ в мире ежегодно возникает около 400 тыс. случаев рака предстательной железы (РПЖ).

Материалы и методы

Наиболее эффективным методом оценки деятельности онкологической службы на популяционном уровне является расчет показателей наблюдаемой и относительной выживаемости онкологических больных по международным стандартам.

Всего для разработки было взято 2365 первичных больных РПЖ, пролеченных в Санкт-Петербурге в период с 2002 по 2005 гг. РПЖ – локализация с наиболее благоприят-

ным течением. Из 83 больных с установленной I стадией заболевания 100% пережили 5-летний период, со II стадией – 75%, с III – 48,9%, с IV – 17,2%. Наблюдаемая выживаемость больных с неустановленной стадией заболевания близка к уровню 5-летней выживаемости больных в III стадии заболевания.

Результаты

РПЖ – локализация опухолей преимущественно лиц пожилых и старческих возрастных групп. Нами изучен объем проведенного специального лечения больным РПЖ в Санкт-Петербурге в 2004–2009 гг. Всего было взято для исследования 1258 больных РПЖ, подлежащих специальному лечению с локализованным опухолевым процессом. Специальное лечение проведено менее чем половине больных (49,6%). Следует отметить, что из числа 177 больных возрастной группы 50–59 лет специальное лечение получили 77,4% больных, а из 165 больных в возрасте 80 лет и старше – только 6,1%. В этой группе отказались от специального лечения 8,5% больных, а 85,5% имели противопоказания по состоянию здоровья.

Выводы

Проведенное исследование показало необходимость обязательного внедрения в практику работы популяционных раковых регистров онкологических диспансеров России расчет показателей наблюдаемой и относительной выживаемости по международным стандартам.

НАШ ОПЫТ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПОЧКИ С ОПУХОЛЕВЫМ ТРОМБОЗОМ ПОЧЕЧНОЙ И НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ

Вахабов О.У., Абдикаримов М.Г., Хасанов Ш.Т., Абдусаматов Н.Т.

РОНЦ МЗ, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Актуальность

Цель: улучшение результатов лечения почечно-клеточного рака, осложненного опухолевым тромбозом почечной и нижней полой вены.

Материалы и методы

Материалы и методы: в урологическом отделении РОНЦ МЗ РУз с 2007 по 2014 г.г. прооперированы 44 больных с почечно-клеточным раком в стадии T3N0-1M0-1, осложненным опухолевым тромбом в почечной и нижней полой вене (НПВ). У 15 (34,1%) из них имело место поражение правой и у 29 (65,9%) – левой почки. В результате комплексного обследования у 14 (31,8%) из 44 больных до операции были обнаружены увеличенные регионарные лимфоузлы. При гистологическом исследовании послеоперационного материала только у 7 (15,9%) больных был выявлен метастаз в удаленных регионарных лимфаузлах. В дооперационном обследовании у 6 (13,6%) больных был выявлен метастаз в легкие. У 11 (25,0%) больных опухолевый тромб находился в почечной вене, а у остальных 33 (75,0%) – с продолжением в нижнюю полую вену. Размеры опухолевого тромба в почечной вене были от 50х20 мм до 12х14 мм. Общие размеры тромба в нижней полой вене колебались от 60х35 мм до 120х40 мм. Во всех случаях нами была произведена срединная лапаротомия.

Результаты: длительность операции составила от 135 до 480 мин, в среднем до 236 мин. Объем кровопотери составил от 200 до 4500 мл, в среднем – 1554 мл. При гистологическом исследовании операционного материала во всех случаях выявлен почечно-клеточный рак, светлоклеточный вариант. В 7 случаях выявлен метастаз в регионарных лимфатических узлах. В ближайшем послеоперационном периоде у 4 (9,0%) больных имело место сердечно-легочная недостаточность, которая прошла после проведенных соответствующих лечебных процедур. В последующем всем больным проведена профилактическая иммунотерапия Альтевиром по 6 млн. ед. через день №10 по 2–3 курса. Длительность наблюдения за больными составила от 5 до 38 месяцев и в среднем составила 13,9 месяцев. При дальнейшем наблюдении у 8 (18,1%) больных выявлена генерализация опухолевого процесса в течение 1 года после операции.

Выводы. Таким образом, рак почки с опухолевым тромбозом НПВ является наиболее сложной формой среди онкоурологических патологий. Усовершенствование техники операции и проведение дополнительной противоопухолевой терапии может улучшить результаты лечения и увеличить продолжительность жизни больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕЗЕКЦИИ ПОЧКИ ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ

Вахобов О.У., Абдикаримов М.Г., Хасанов Ш.Т., Абдусаматов Н.Т.

РОНЦ МЗ, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Актуальность

Цель исследования – оценить результаты органосохраняющих операций при почечно-клеточном раке.

Материалы и методы. В урологическом отделении РОНЦ МЗ РУз с 2006 по 2014 г.г 79 больным раком почки были выполнены органосохраняющие операции. При комплексном обследовании стадия Т1 обнаружена у 69 (87,3%), а стадия Т2 у – 10 (12,6%) больных. Возраст больных колебался от 27 до 62 лет и в среднем составил 46,2 ± 6,9 года. У 40 (50,6%) больных имело место поражение левой почки, а у 39 (49,3%) – поражение правой почки. У 30 (37,9%) больных опухоль локализовалась в верхнем полюсе почки, у 32 (40,5%) – в нижнем полюсе и у 17 (21,5%) – по латеральному краю в передней или задней поверхности почки. Размеры опухоли колебались от 3 до 10 см и в среднем составили 4,2 см. У всех больных контралатеральная почка была совершенно здоровой. После мобилизации почки освобождали пораженную часть почки от окружающей жировой клетчатки. Почечную артерию взяли на резиновый турникет и определяли линию резекции. После этого на почечную артерию накладывали сосудистый зажим и резецировали опухоль в

Результаты. В 1 (1,2%) случае вынуждены были произвести нефрэктомию в связи большой поверхностью резецированной зоны и невозможностью остановки кровотечения. У 4 (5,0%) больных в послеоперационном периоде отмечалось выделение мочи из страховочного дренажа от 4-х до 10 дней, которое пр

Выводы. При стадии Т1 резекция почки является «золотым» стандартом. По отдаленным результатам не уступает нефрэктомии, улучшает качество жизни больных. При стадии Т2 резекцию следует произвести по строгим показаниям.

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ GSTT1, GSTM1, XRCC1 И XRCC3 С РАЗВИТИЕМ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Канаева М.Д.

ФБГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Важным фактором риска развития злокачественных новообразований является индивидуальная наследственная предрасположенность, формирование которой обусловлено различными сочетаниями полиморфных вариантов генов, участвующих в процессе канцерогенеза.

Материалы и методы

Материалом служила ДНК, полученная из ядросодержащих клеток периферической крови 91 пациента с опухолями предстательной железы (РПЖ) (средний возраст 67,1 ± 7,9) и 95 условно здоровых доноров без онкологической патологии в анамнезе на момент забора крови (средний возраст 76 ± 8,7). Набор образцов крови, анкетирование и получение информированного согласия пациентов осуществляли на базе отделения лучевой терапии заболеваний органов малого таза и забрюшинного пространства РНЦРХТ.

Генотипирование образцов ДНК проводили с помощью метода ПЦР-ПДРФ, включающего в себя три последовательных этапа: проведение ПЦР со специфичными праймерами для амплификации требуемого участка гена, гидролиз ПЦР-продуктов с помощью эндонуклеаз рестрикции и визуализация результатов рестрикции путем электрофореза в 6% полиакриламидном геле.

Для сравнения исследуемых групп по частотам генотипов изучаемых вариантов генов был использован стандартный метод x^2 Пирсона. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

Сравнительный анализ частот генотипов по вариантам генов детоксикации ксенобиотиков GSTT1 (N/del), GSTM1 (N/del) и репарации ДНК XRCC1 2455A/G (rs1048943) не выявил статистически значимых различий как между группой больных РПЖ и контрольной группой, так и между группами больных РПЖ после стратификации их по стадиям заболевания.

По варианту гена репарации ДНК XRCC3 722C/T (rs861539) были выявлены статистически значимые различия между группой больных РПЖ с T3–T4 стадиями заболевания и контрольной группой (P = 0,02) за счет снижения частоты гетерозиготного генотипа XRCC3 722CT в группе больных РПЖ с T3–T4 стадиями (30% и 53%, соответственно). Таким образом, данный генотип является протективным в отношении РПЖ (CC+TT vs. CT: относительный риск RR = 1,9; 95% CI:1,2–3,0; P = 0,03).

Продукт гена XRCC3 участвует в репарации двунитевых разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации. При замене C на T в 722 положении гена, происходит неконсервативная аминокислотная замена треонина на метионин. Протективная роль гетерозиготного генотипа в отношении злокачественных новообразований, по-видимому, связана с эффектом сверхдоминирования, когда гетерозиготный генотип благоприятен с точки зрения приспособленности или других адаптивных характеристик, чем любой их гомозиготных вариантов.

Выводы

Носительство гомозиготного генотипа гена XRCC3 (722CC или 722TT) увеличивает предрасположенность индивидуума к более агрессивному течению РПЖ в 1,9 раза по сравнению с носительством гетерозиготного генотипа 722CT.

ПРОБЛЕМЫ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ МУЖСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ

Каприн А.Д., Костин А.А., Старинский В.В., Самсонов Ю.В.

МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Актуальность

Изучение эффективности диспансеризации в выявлении рака предстательной железы в России.

Материалы и методы

В течение 2-х лет в России проводится программа диспансеризации населения. Получены первые разноречивые данные, в связи с чем возникают обоснованные вопросы о необходимости и целесообразности проведения диагностики рака простаты с тотальным использованием ПСА маркера у пациентов после 50 лет. В связи с этим проведена экспертно-аналитическая оценка результатов диспансеризации мужского населения и данных государственной медицинской статистики по заболеваемости раком предстательной железы в 2013г. с использованием информационно-аналитической системы популяционного ракового регистра.

Результаты

По статистическим данным отмечается тенденция к росту заболеваемости раком предстательной железы в России. В 2013 г. «грубый» показатель заболеваемости раком предстательной железы составил 47.5, при среднегодовом темпе прироста 8.1% за 10 лет, прирост составил 145.8. Удельный вес рака предстательной железы среди всех ЗНО мужчин составил 12.9%.

В 2013г. было выявлено 31569 новых случаев рака предстательной железы. Удельный вес больных с I–II стадией заболевания среди первично выявленных составил 49.6%. Взято на диспансерный учет 29158 пациентов, из них активно выявлено 25.0% (в 1993 года данный показатель составил 2.7%).

Средний возраст впервые выявленных в 2013 г. больных соответствовал 69,9 года (2003г. – 70.4).

В 2013 г. при диспансеризации из 9607 пациентов, у которых был заподозрен рак предстательной железы, последний подтвержден в 3759 случаях, что составляет 14% от всех выявленных при диспансеризации ЗНО.

В возрасте 21–36 лет РПЖ подтвердился в 92% от всех заподозренных случаев, в возрасте 39–60 в 25 %, в возрасте свыше 60 лет – в 9,8% случаев.

Просветительская работа среди мужского населения России, оснащенность медицинских учреждений первичного звена необходимым оборудованием для ранней диагностики РПЖ, а также просвещенность урологов и хирургов о проблемах профилактики и диагностики рака данной нозологии, способствуют повышению эффективности лечения за счет роста числа случаев выявления ранней стадии опухолевой патологии, при котором значительно возрастет выживаемость больных во всех возрастных категориях.

Выводы

Просветительская работа среди мужского населения России необходима.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Конопацкова О.М., Дугин Ю.П., Сидоров И.Н., Дугин А.Ю.

ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского МЗ России» Саратов, Россия

Актуальность

Одно из направлений терапии сопровождения – коррекция возникающих нарушений гомеостаза. Основным показанием к применению Ремаксола является лечение заболеваний, сопровождающихся поражени¬ем печени, а также интоксикаций организма различной степени тяжести.

Материалы и методы

Оценка эффекта применения Ремаксола проведена у больных раком мочевого пузыря (90 пациентов). Показания к введению – установленные нарушения гомеостаза. Преобладали мужчины (72,6%), в возрасте 60–65 лет (53,7%). Стадия заболевания: pT2aN0M0 – 41,4%, pT2bN0M0 – 34,5%, pT3aN1M0 – 13,8%, pT3bN1M0 – 10,3%. Ремаксол вводили при предоперационной подготовке в/в, капельно, 400,0 мл, раз в сутки, три дня до операции. В группе сравнения вводили поляризующую смесь и Essentiale 5,0. Исследовали общий анализ крови, мочи, билирубин, протеинограмму, креатинин, щелочную фосфатазу, трансаминазы, коагулограмму.

Результаты

Исходно установлено: лейкоцитоз крови, ускорение СОЭ у 67%; гипопротеинемия – у 43%, повышение креатинина у 30%, повышение билирубина у 11,2%, гиперкоагуляция у 17%. В анализе мочи – макрогематурия и лейкоциты в значительном количестве у 63,5%. Сравнение анализируемых параметров крови в двух группах показало, что у пациентов основной группы они возвращались к исходным в течение 3–4 дней: билирубин (у 91% больных против 21%), общий белок (87% против 58%), АсАТ (43% против 29%), АлАТ (35% против 14%), СОЭ (у 72% против 53%). В анализе мочи – макрогематурия после лечения у 64% больных снижалась до 47% (группа сравнения – 68% – 55%); лейкоциты у 79% до 32% (группа сравнения - 76% до 61%) – P = 0,003. У всех пациентов основной группы быстрее улучшалось общее состояние и самочувствие (на 3–4 сутки после операции) и они лучше переносили операцию. ECOG 1 был у 15% больных в основной группе и у 28% пациентов в группе сравнения. ECOG 2, соответственно, у 29% и у 20% пациентов.

Выводы

Ремаксол в короткие сроки оказывает более позитивное действие при коррекции нарушений гомеостаза.

КЛАССИФИКАЦИЯ PI-RADS В МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОМ МР-ИССЛЕДОВАНИИ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Коробкин А.С., Чабан А.С., Шария М.А., Восканян Г.А., Винаров А.З.

**ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, г. Москва, Российская Федерация
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра урологии лечебного факультета, НИИ Уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, г. Москва, Российская Федерация**

Актуальность

Мультипараметрическая МР-томография (мпМРТ) предстательной железы (ПЖ) становится распространенным методом уточняющей диагностики рака простаты.

Цель исследования систематизация изображений мпМРТ простаты по шкале Лайкерта и их соответствие классификации PI-RADS (Prostate imaging-reporting and data system).

Материалы и методы

Исследованные 89 пациентов разделены на две группы. В первой (контрольной) 8 (9%) здоровых добровольцев до 30 лет. В той же группе 20 мужчин (22,5%) от 26 до 84 лет с простатитом и аденомой простаты. Во второй – 61 (68,5%) пациент с раком предстательной железы (РПЖ).

МРТ проведено на МР-томографе Achieva (Филипс) 3 Тл с 32 канальной фазированной катушкой для тела. В дополнение к стандартным спин-эхо выполнены: мультивоксельная протонная магнитно-резонансная спектроскопия (1Н-МРС), диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) и карты диффузии, динамическая простатовезикулография. Трансректальная 12 точковая биопсия ПЖ проведена 81 пациенту.

Результаты

В соответствии с международными рекомендациями на основании балльной шкалы МР-данных 81 пациенту присвоена категория по PI-RADS. Поражение оценивали по всем методам мпМРТ от 1 до 5, вычисляли суммарный

балл и определяли вероятность РПЖ. Диагноз РПЖ подтверждали, при соответствии оценки PI-RADS 4 баллам и выше (при 3 методиках: Т2-ВИ, ДВИ, ДКУ – не менее 10 баллов; 4 методиках – Т2-ВИ, ДВИ, ДКУ и МР-спектроскопии – не менее 13 баллов). Сумма меньше 4 баллов исключала РПЖ и пациенты оставались под клиническим наблюдением.

По результатам МР-исследований с контрастированием к PIRADS 1 и 2 отнесены – 14,8% (n = 12); к PIRADS 3 – 12,3% (n = 10); к PIRADS 4 – 34,6% (n = 28), к PIRADS 5 – 38,3% (n = 31). Вероятно злокачественные и высоко подозрительные образования составили 72,83%; подозрения на злокачественные - у 12,3%; доброкачественные и вероятно доброкачественные – у 14,8%. При сравнении данных динамической МРТ с результатами морфологии в 2,47% наблюдений – гиподиагностика и в 2,4% – гипердиагностика. У 75,3% (n = 61) пациентов выявлены злокачественные опухоли, а в 24,7% (n = 20) – доброкачественные образования.

Выводы

Таким образом, комплексный мультипараметрический МР – подход в диагностике рака простаты увеличивает качество и диагностическую значимость МРТ простаты. Каждая методика несет дополнительную информацию и в совокупности дает картину поражения ПЖ, что необходимо для назначения адекватного лечения.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОЭЛЕКТРОТЕРАПИИ (БЭТ) В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Михайлов А.А., Мошуров И.П., Михайлов Д.А.

БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер» г. Воронеж Россия

Актуальность

Оценить эффективность биоэлектротерапии у больных с местнораспространенным раком простаты. Опухоли простаты у ослабленных пациентов зачастую имеют значительное местное распространение. Больные не подлежат радикальному оперативному лечению, а использование гормонотерапии оказывается не эффективным, химиотерапии ограниченным.

Материалы и методы

За период с 2014 по 2015 гг. в БУЗ ВО ВОКОД БЭТ выполнена 8 пациентам в возрасте от 57 до 82 лет по поводу рака простаты. Больные находились в процессе гормонотерапии, однако фиксировалось нарастание уровня ПСА, либо отмечался вариант кастратрезистентной опухоли с противопоказанием к химиотерапии по сопутствующей патологии. Опухоль соответствовала T2-3a-b N0-1 M0; показатели ПСА 24–91 нг/мл, IPSS 7–9 баллов. Два пациента с объемом предстательной железы 98–135 куб. см были с эпицистостомами.

Лечение проводили на аппарате BET-7 (производство Германии). Интервалы между сеансами составляли от 3 до 5 недель, длительность составляла от 90 до 150 минут, и определялась индивидуальными психофизическими особенностями пациентов. Лечние проводили с использованием плоских накожных электродов неинвазивно, практически безболезненно для больного.Первый сеанс включал в себя тестовый диагностический этап определения уровня сопротивления опухолевой ткани предстательной железы. Снижение сопротивления ниже 300 Ом принимали показателем наличия злокачественного новообразования имеющего выраженную чувствительность к биоэлектротерапии.

Результаты

Уже после первых 1–2 сеансов у всех больных отмечались объективные и субъективные положительные изменения. Объективно снижение уровня ПСА в среднем на 23% после 1 сеанса и 32% после двух сеансов, уменьшение размеров опухоли после 1-го сеанса на 18%, после 2-х сеансов до 40%. При этом у 2 пациентов объем железы уменьшился до нормальных размеров и опухоль по УЗ данным не визуализировалась. Отмечается также изменение качества жизни пациентов, что выражалось в увеличении интервалов между актами мочеиспускания и существенного усиления напора струи, что иногда становилось даже неожиданностью для больного. По данным УЗИ отмечено значительное уменьшение остаточного объема мочи.

Переносимость данной методики очень высокая. Практичеки отсутствуют противопоказания. Возможен прием пациентов имеющих выраженную сердечно-сосудистую патологию, в ранних сроках после инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения. Так же спокойно преносится больными в преклонном возрасте выше 80 лет.

Ввиду возможности проведения в БУЗ ВО ВОКОД брахитерапии опухолей предстатель-

ной железы, при достижении объема железы 50 см.куб. считаем возможным проведение этапа комбинированного лечения данной категории больных.

Выводы

Биоэлектротерапия показала клинический эффект у возрастных и ослабленных больным раком простаты. В ряде случаев БЭТ может служить первым этапом локорегионарного воздействия при комплексном лечении местнораспространенного рака предстательной железы, либо ее использование в монорежиме для симптоматического или паллиатичного лечения.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Молчанов О.Е., Школьник М.И., Андабеков Т.Т.

Россия, Санкт-Петербург ФГБУ «РНЦРХТ» Министерства здравоохранения РФ

Актуальность

Развития молекулярной биологии открыло новые возможности для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни онкологических больных. Возникла необходимость в разработке прогностических систем, дифференцирующих группы больных со сходными характеристиками в отношении продолжительности жизни и чувствительности к лечению.

Материалы и методы

В исследование включены 32 больных раком мочевого пузыря, находившиеся под наблюдением с 2001 по 2009 годы. Из них мужчин – 25 (78,1%), женщин – 7 (21,9%). Большая часть – 23 человека (72%) относились к категории от 60 до 79 лет. Во всех случаях был диагностирован переходно-клеточный рак мочевого пузыря разной степени дифференцировки. В исследованной группе II клиническая стадия была диагностирована у 6 больных (18,8%), III – у 10 (31,3%), IV – у 16 (49,9%).

Больным проводились различные варианты иммуно- и химиотерапии. У больных, включенных в исследование, в крови оценивалось содержание субпопуляций лимфоцитов и цитокинов.

Уровень лимфоцитов и их субпопуляций оценивался в периферической крови. Исследовались следующие показатели: CD3+CD16–, CD3+CD8+, CD3+CD4+, CD4+CD8+, CD3–CD16+CD56+, CD3-CD8+, CD3+CD16+CD56+, CD19+, CD25+, CD95+, CD4+CD25+Foxp3, CD3+HLA DR+.

Анализ цитокинового профиля осуществлялся в два этапа: измерение сывороточной концентраци и исследование в культуре клеток для оценки спонтанной и индуцированной продукции цитокинов: IL–1, IL–2, IL–4, IL–6, IL–8, IL–10, IL–12, IFN–α, IFN–γ, TNF–α.

Результаты

В результате многофакторного анализа с использованием модели пропорциональных рисков Кокса выявлено, что на отдаленные результаты лечения больных раком мочевого пузыря оказывают влияние: спонтанная продукция IL–6, индуцированная продукция IL–8 и IL–10, а также наличие отдаленных метастазов. Среди иммунологических показателей наибольший вклад в регрессионную модель вносят уровни индуцированной продукции IL–8 (24%) и IL–10 (22%). Наибольшей дискриминантной способностью обладает спонтанная продукция IL–6. Его пороговое значение (146 pg/ml) обуславливают максимальные различия в выживаемости между группами (51 и 24 месяца соответственно).

Выводы

Оценка показателей иммунологического профиля и создание математических моделей позволяет оценивать прогноз заболевания и корректировать тактику лечения больных раком мочевого пузыря.

МЕСТО РОБОТАССИСТИРОВАННОЙ ХИРУРГИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПОЧКИ

Мосоян М.С., Аль-Шукри С.Х., Семенов Д.Ю., Есаян А.М., Ильин Д.М., Мамсуров М.Э.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова; Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр. Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Роботассистированная хирургия является новой для России технологией выполнения минимально-инвазивных вмешательств. На сегодняшний день нами накоплен наибольший опыт выполнения резекции почки и нефрэктомии на роботе da Vinci в нашей стране.

Материалы и методы

С конца 2009 года было выполнено 78 роботассистированных резекций почки (РАРП) и 27 роботассистированных нефрэктомий (РАНЭ) по поводу почечно-клеточного рака стадии T1-2N0M0. Операции выполнялись на роботическом комплексе da Vinci S (Intuitive Surgical, USA). Все вмешательства выполнялись трансперитонеальным доступом в положении больного на боку. РАРП выполнялась как с пережатием сосудов почки (68 операций), так и в условиях регионарной ишемии с пережатием паренхимы почки вокруг опухоли (10 операций), где использовался разработанный для этих целей специальный зажим. Для сравнительной оценки результатов РАРП в исследование было включено 87 случаев открытой резекции почки (ОРП) и 35 случаев лапароскопической резекции почки (ЛРП), выполненных в то же время. Оценивались длительность операции, время тепловой ишемии (ВТИ) при резекции почки, объем кровопотери, уровни креатинина сыворотки крови и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), длительность госпитализации.

Результаты

Средний возраст больного, перенесшего РАНЭ, составил 61,6 (41–80) лет, средний размер опухоли равнялся 5,7 (3–12) см. Среднее время операции составило 195 (80–330) мин, а средний объем кровопотери – 213 (100–450) мл. Переливание крови потребовалось в 17,4% случаев. Средний послеоперационный койко-день был 7,0 (5–11) дней. Пятилетняя опухоль-специфическая выживаемость составила 100%. Средний возраст больных, перенесших РАРП, ОРП и ЛРП достоверно не различался и составил 54,3 ± 13,9 лет, 56,6 ± 13,1 лет и 58,5 ± 12,7 лет ($p > 0,05$), как и не различался средний размер опухолей: 3,2 ± 1,3 см, 3,7 ± 1,4 см и 3,2 ± 0,9 см, соответственно ($p > 0,05$). По исходному уровню эритроцитов крови, гемоглобина, креатинина сыворотки крови и мочевины, а также СКФ достоверных различий до операций получено не было.

Длительность наркоза и самой операции были достоверно короче при ОРП (142,3 ± 37,2 и 102,8 ± 36,4 мин, соответственно), чем при ЛРП (194,2 ± 62,6 мин, $p = 0,0001$ и 162,7 ± 61,3 мин, $p = 0,0001$, соответственно) и РАРП (174,5 ± 66,7 мин, $p = 0,002$ и 143,3 ± 67,3 мин, $p = 0,002$, соответственно). По остальным измеренным показателям РАРП показала преимущество перед ЛРП и ОРП. ВТИ при РАРП составило 12,9 ± 2,7 мин, а при ЛРП равнялось 16,6 ± 4,1 мин ($p = 0,0001$). При сравнении с ОРП, разница в ВТИ, составившем 14,5 ± 5,0 мин, оказалась не достоверной. Средний объем кровопотери при РАРП составил 128,0 ± 29,7 мл, что было достоверно ниже показателей ОРП (332 ± 110,8 мл, $p = 0,001$) и ЛРП (343,7 ± 86,8 мл, $p = 0,001$). Также средний уровень сывороточного креатинина после РАРП оказался наименьшим – 0,088 ± 0,019 ммоль/л (0,118 ± 0,038 ммоль/л при ОРП, $p = 0,0001$ и 0,110 ± 0,041 ммоль/л при ЛРП, $p = 0,027$). Общая продолжительность госпитализации и послеоперационный койко-день были достоверно более короткими при РАРП и составили 12,3 ± 7,8 и 9,0 ± 6,6 суток (16,9 ± 5,8 суток, $p = 0,0001$ и 13,0 ± 6,2 суток, $p = 0,011$, соответственно, при ОРП; 18,5 ± 7,8 суток, $p = 0,0001$ и 11,4 ± 4,2 суток, $p = 0,034$, соответственно, при ЛРП). Пятилетняя опухоль-специфическая выживаемость РАРП, ОРП и ЛРП составила 98%, 97,4% и 94,9% соответственно.

Выводы

РАРП превосходит ОРП и ЛРП по таким показателям, как ВТИ, объем кровопотери и частота переливания компонентов крови, динамика креатинина после операции и послеоперационный койко-день. РАРП и РАНЭ являются эффективными и безопасными способами лечения локализованного почечно-клеточного рака.

ВОЗМОЖНОСТИ РОБОТА DA VINCI В ДОСТИЖЕНИИ ЛУЧШИХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

Мосоян М.С., Аль-Шукри С.Х., Семенов Д.Ю., Ильин Д.М., Мамсуров М.Э.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова; Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр. Санкт-Петербург, Россия.

Актуальность

Роботассистированные вмешательства год от года набирают популярность. В 2014 году

в мире было выполнено около 570 000 роботических операций, до четверти которых составила радикальная простатэктомия. Нами был проанализирован собственный пятилетний опыт выполнения радикальной простатэктомии на роботе da Vinci в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы

С 2010 по 2015 гг. в Федеральном медицинском исследовательском центре им. В.А.Алмазова пациентам с локализованным раком простаты (стадия T1-2N0M0) в положении Тренделенбурга трансперитонеальным доступом нами было выполнено 167 радикальных простатэктомий. Средний возраст больных составил 67 (49–76) лет. Объем предстательной железы колебался от 12 до 130 мл, средний уровень общего ПСА составлял 8,9 (4,4–22) нг/мл. У всех пациентов был установлен гистологический диагноз аденокарцинома предстательной железы, сумма баллов по Глисону 5-9.

Результаты

Для выполнения операции троакары были расположены следующим образом: по нижнему краю пупка устанавливался 12 мм порт для лапароскопа. По дуге окружности, образованной передними остями подвздошных костей и пупком устанавливались три 8 мм роботических порта и один 12 мм ассистентский порт. По стандартной методике выполнялась антеградная радикальная простатэктомия. Всем пациентам с сохранной эректильной функцией производилась нервосберегающая радикальная простатэктомия (всего 102 вмешательства) с полным или частичным сохранением сосудисто-нервного пучка. Для интраоперационного гемостаза использовались клипсы Hem-o-lok. Перевязка дорзального сосудистого пучка и наложение пузырно-уретрального анастомоза осуществлялась с помощью шовного материала V-loc. Удаленная простата извлекалась через отверстие 12 мм порта, расположенное по нижнему краю пупка. Оценивались время операции, объем кровопотери, частота конверсий, интраоперационные и ранние послеоперационные осложнения, послеоперационный койко-день, а также онкологические и неонкологические результаты лечения.

Средняя продолжительность радикальной простатэктомии составила 160 (75–200) минут, средний объем кровопотери – 130 (50–500) мл. В одном случае интраоперационно была повреждена подвздошная вена, дефект которой ушит при помощи робота. Конверсий не было, частота осложнений (Clavien I-II) составила 2,3%. Пациенты были выписаны на амбулаторное лечение на 7–9 сутки. Уретральный катетер удален в среднем через 7,3 (7–8) сутки. Сразу после удаления катетера мочу удерживало 91% пациентов, а спустя 1 год – 96% пациентов. У 72% пациентов с сохраненным сосудисто-нервным пучком в течение 1 месяца восстановилась эрекция. К концу года после вмешательства эректильная функция восстанавливалась у 92% мужчин. Частота положительного хирургического края составила 17%. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 94%, опухоль-специфическая и общая выживаемость – 100% и 97,5%.

Выводы

РАРП обеспечивает высокие онкологические и неонкологические результаты лечения рака простаты. Возможности робота в выполнении прецизионных манипуляций в области сосудисто-нервных пучков и наружного сфинктера уретры позволяют достичь высоких показателей удержания мочи и эректильной функции в раннем послеоперационном периоде.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА С САРКОМАТОИДНЫМ КОМПОНЕНТОМ

Попов А.М., Карякин О.Б., Горбань Н.А., Каприн А.Д.

ФГБУ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба филиал ФМИЦ им. П.А. Герцена Минздрава РФ, г.Обнинск, Россия

Актуальность

Таргетная терапия является стандартом лечения распространенного почечно-клеточного рака. Наличие саркоматоидного компонента является неблагоприятным прогностическим признаком и значительно ухудшает эффективность лечения

Материалы и методы

В исследование включено 7 больных распространенным ПКР. Всем пациентам выполнена паллиативная нефрэктомия. Во всех случаях верифицирован светлоклеточный вариант ПКР с наличием саркоматоидного компонента. Согласно критериям MSKCC благоприятный прогноз был у 1 больного и у 6 – промежуточный. Всем пациентам проводилась таргетная терапия. Троим был назначен сунитиниб, двоим – пазопаниб, одному – комбинация бевацизумаб +ИНФ-альфа и одному – сорафениб. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания, после чего производилась смена таргетного

препарата. Четверым больным проведена одна линия таргетной терапии и троим – две.

Результаты

Проведение таргетной терапии позволило достичь полной регрессии заболевания у 1 пациента, и у 4 – стабилизации длительностью от 9 до 23 месяцев.

Полная регрессия заболевания была подтверждена морфологически, после хирургического удаления остаточных образований, располагающихся в легочной ткани (длительность наблюдения – 15 месяцев).

Наиболее эффективными препаратами в данной группе оказались сунитиниб (1ПР, 2 стаб. – 9 мес., 20 мес.) и комбинация бевацизумаба с ИНФ-альфа (1 стаб. 23 мес). При назначении пазопаниба в обоих случаях выявлено прогрессирование заболевания через 3 месяца после начала лечения.

Медиана общей выживаемости составила 16,4 месяца.

Выводы

Эффективность таргетных препаратов у больных светлоклеточным почечно-клеточным раком требуется дальнейшего изучения. Предпочтительным представляется назначение сунитиниба.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ СВАРКИ ТКАНЕЙ В ОРГАНОСОХРАНЮЩЕЙ ХИРУРГИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОЧЕЧНОЙ ПАРЕНХИМЫ.

Седаков И.Е., Чистяков Р.С., Кудряшов А.Г., Анищенко А.А.

Донецкий областной противоопухолевый центр им. Г.В. Бондаря, Донецк, Украина

Актуальность

Распространение органосохраняющих операций по элективными показаниями в случаях локализованного почечно-клеточного рака, в качестве профилактики развития хронической почечной недостаточности, привело к активному изучению возможностей использования современных технологий в хирургии рака почки.

Материалы и методы

В онкоурологическом отделе Донецкого противоопухолевого центра с 2006 г. по 2014 г. было выполнено 52 нефронсберегающих операции по поводу новообразований почечной паренхимы с использованием высокочастотной электросварочной технологии. Оперативные вмешательства выполнялись по следующей методике: отступив от края опухоли 4–8 мм производилась диссекция паренхимы почки с использованием ножниц электросварочного комплекса, опухоль почки отделялась от края нормальной паренхимы, кровоточащая поверхность и кровоточащие сосуды обрабатывались с помощью электросварочного зажима. Вскрытые структуры ЧЛС ушивались отдельно, при этом паренхима почки и ложе резецированного фрагмента гемостатическими швами не ушивались.

Результаты

За счет применения сварочной технологии удалось значительно сократить интраоперационную кровопотерю – в среднем она составила 164 мл ± 25 мл. При этом уменьшается продолжительность операции, значительно упрощается техника благодаря надежному гемостазу – время диссекции паренхимы с применением электросварочной технологии сократилось на 34% по сравнению со временем, которое тратится на диссекцию и гемостаз при «холодном» способе резекции почки. Интраоперационных осложнений не отмечено. Мочевой свищ, который закрылся после консервативной терапии, развился у 3 (6% ± 5.56%) пациентов. Прогрессирования хронической почечной недостаточности, потребовавшего проведения программного гемодиализа, не отмечено. Отдаленные результаты прослежены у 36 больных, из них у 35 пациентов через 5 лет признаков продолжения заболевания не отмечено. Местный рецидив рака почки возник у 1 (2.78% ± 2.74%) пациента. Полученные нами результаты в целом соответствуют литературным данным, что свидетельствует об эффективности предложенного способа органосохраняющего лечения новообразований паренхимы почки.

Выводы

Применение высокочастотной биологической сварки позволяет добиваться эффективного гемостаза и герметичности обширной раневой поверхности. Морфологические исследования удемонстрируют надежность и безопасность создаваемого по краю раны тонкого послеоперационного рубца, при этом минимально повреждается здоровая паренхима почки.

ОПТИМИЗАЦИЯ РАДИКАЛЬНОЙ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

Штофин С.Г., Чудновец И.Ю., Трутнев В.П., Борозенец Н.В., Гаврилов П.А.

ГОУ ВПО НГМУ, ГБУЗ ГКБ №25 г. Новосибирск, Россия.

Актуальность

Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время занимает первое место среди всех онкоурологических заболеваний у мужчин старше 50 лет и стоит на втором месте по уровню смертности от злокачественных опухолей в России и США. Современный метод лечения РПЖ – радикальная лапароскопическая простатэктомия (РЛПЭ).

Материалы и методы

Операция РЛПЭ нами выполнена 48 пациентам в возрасте от 50 до 68 лет. Дооперационное обследование включало все необходимые диагностические методы. Уровень ПСА был отмечен от 7 до 21 нг/мл. Пациентам были выполнены ТРУЗИ, КТ, МРТ и пункционная биопсия простаты. По шкале Глиссона отмечено – от 3 до 8 баллов.

При установлении показаний к РЛПЭ использовались рекомендации EAU. В рассматриваемой группе был РПЖ в стадии T1c у 8 (16,7%) пациентов, РПЖ – T2 у 34 (70,8%) пациентов, РПЖ – T3a-b у 6 (12,5%) пациентов.

Операция производилась через пять лапаропортов. Диссекция лимфатического аппарата малого таза производилась с двух сторон из запирательной ямки. Простатэктомия с использованием нисходящей техники включала: циркулярное рассечение мочевого пузыря; выделение и удаление семенных пузырьков единым блоком с предстательной железой; электротермическое «лигирование» дорсального венозного комплекса; пересечение уретры. Везикоуретральный анастомоз накладывался отдельными швами или непрерывным викриловым швом.

Результаты

Время оперативного вмешательства – от 135 до 285 мин. Кровопотеря от 65 до 500 мл. Максимальная суммарная кровопотеря отмечена у трёх (6,3%) пациентов. У одного пациента (2,1%) произошло ранение прямой кишки. Рана была ушита, осложнений по этой причине не было. Необходимости в конверсии ни в одном случае не возникло. Самостоятельное мочеиспускание восстановилось на 7–10-е сутки, сразу после удаления уретрального катетера. Среднее пребывание в стационаре – 8 дней.

Больные наблюдались нами в сроки 3 – 6 – 12 – 48 месяцев. При обследовании через 3 месяца у 6 (12.5%) пациентов определялось недержание мочи легкой степени. У одного (2,1%) пациента через 6 месяцев возникало эпизодическое недержание мочи, не поддающееся консервативному лечению. У 2 пациентов к году сформировалась стриктура везикоуретрального анастомоза, что потребовало оперативного лечения.

Среднее время длительности операции 230 мин, сравнимо с данными зарубежных авторов 130–250 мин. Время, затраченное на РЛПЭ зависит от опыта хирургической бригады.

Средняя величина кровопотери составила 180 мл. В сообщениях зарубежных и отечественных авторов 248 мл. Наибольший риск кровопотери возникает при попытке проведения гемостаза клипированием или лигированием участков дорсального венозного комплекса. Меньший объем кровопотери в наших случаях мы связываем с использованием аппаратов Liga Sure и Enseal.

В обсуждаемой группе оперированных интраоперационное повреждение прямой кишки произошло в 2,1% случаев, что сопоставимо с подобным осложнением в 3% при открытой радикальной простатэктомии, выполнявшихся в других клиниках.

Эректильная дисфункция отмечена у 43,8% пациентов. Из них 14,6% – составляли пациенты имевшие указанные нарушения до оперативного вмешательства. У остальных дисфункция корригировалась медикаментозно.

Важным элементом предупреждения развития рецидива опухоли является региональная лимфодиссекция. Для её проведения использовали аппарат ультразвуковой диссекции Garmonic. Проведение этого этапа РЛПЭ из экстраперитонеального доступа позволяет предотвратить развитие лимфоцеле, повреждение органов брюшной полости, образование послеоперационных грыж.

Выводы

1. Использование аппарата Liga Sure при РЛПЭ позволяет снизить кровопотерю в два раза.

2. Применение аппарата Garmonic позволяет выполнить тазовую лимфаденэктомию с минимальным повреждением окружающих тканей.

3. Экстраперитонеальный доступ позволяет избежать травм органов брюшной полости и послеоперационных грыж.

ВЛИЯНИЕ НА ЧАСТОТУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ МОЧЕВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ОПЕРАЦИИ, ВАРИАНТОВ ШВА ПРИ ФОРМИРОВАНИЯ УРЕТЕРО-ИЛЕОАНАСТОМОЗОВ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ЦИСТЭКТОМИИ ПО ПОВОДУ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Носов А.К., Джалилов И.Б., Рева С.А., Петров С.Б.

ФГБУ НИИ онкологии Н.Н. Петрова Минздрава России, отделение онкоурологии, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Лапароскопическая цистэктомия с интракорпоральным формированием отведения мочи (ЛЦЭ) является методом выборы при хирургичесом лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Несмотря на минимально инвазивный характер ЛЦЭ остается трудоемким вмешательством, сопряженным с техническими сложностями и высокой частотой осложнений.

Материалы и методы

Нами проведен проспективный анализ результатов лечения 48 (100%) больного с мышечноинвазивным и местнораспространенным РМП, которым была выполнена РЦЭ в период с февраля 2012 года по январь 2015 года в отделении онкоурологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург. Всем пациентам выполнена лапароскопическое вмешательство (ЛЦЭ) с итракорпоральным формированием кондуита по Bricker. Средний возраст пациентов составил 64 года (от 38 до 81 года). Первым 15 (31,3%) пациентам формирование уретероилеоанастомозов выполнялось аналогично открытой операции, с проведением левого мочеточника через брыжейку сигмовидной кишки, а наложением непрерывного шва, а у следующих 33 (68.7%) пациентов мочеточник проводился перед сигмовидной кишкой, и накладывались 4–6 узловых шва в зависимости от дистензии мочеточника в результате обструкции. Мочеточниковые стенты удалялись на 10–14 сутки в обоих группах.

Результаты

В первой группе стриктура уретероилеоанастомозов в 90 дней срок возникла у 2 (6,6%) пациентов, а во второй группе у 4 (7.5%). Несостоятельность анастомозов не наблюдалась ни у одного больного. Длительность формирования уретероилеонстомозов в первой группе составила 198 мин, а во второй 118 мин.

Выводы

Наложение узловых швов и проведение мочеточника перед сигмовидной кишкой при интракорпоральном формировании уретероилеоанастомзов не влияет на частоту возникновения стриктуры и несостоятельности анастомозов, при этом уменьшается длительность операции, за счет уменьшения длительности этапа формирования уретероилеоанастомозов.

ОСОБЕННОСТИ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ ЗАБРЮШИННОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ ПРИ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ЯИЧКА

Носов А.К., Гафтон Г.И., Петров С.Б., Мамижев Э.М., Джалилов И.Б.

ФГБУ НИИ онкологии Н.Н. Петрова Минздрава России, отделение онкоурологии, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Всем пациентам, имеющим рентгенологически определяемые ретроперионеальные метастазы на фоне отрицательных опухолевых маркеров после проведения индукционной химиотерапии при диссеменированных ГО яичка, рекомендовано проведение забрюшинной лимфаденэктомии (ЗЛАЭ).

Материалы и методы

В клинике ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова 19 пациентам выполнены хирургическое пособие по поводу метастатического поражения ретроперитонеальных, средостенных лимфоузлов, легких.

Результаты

Среднее время от проведенной радикальной орхфуникулэктомии с последующей индукционной химиотерапией составил 119, 5 дней. При распределении по операционному доступу: лапаротомия 8; лапароскопия 6; стернотомия 2;

торакотомия 3. Среднее время операции составило при лапаротомии 200 мин(min 180 – max 285); лапароскопии 127,5 мин (min 90 – max 210), торакотомии/стернотомии 172,5 мин (min 120 – max 235). Средний объем интраоперационной кровопотери при лапаротомии 425 мл (min 100 – max 750); лапароскопии 175 мл (min 100 – max 250); торакотомии/стернотомии 375 мл (min 100 – max 400). Анализ ранних послеоперационных осложнений в зависимости операционного доступа показал: при лапаротомии лимфорея возникла у 5 пациентов, перфорация мочеточника мочеточника 3, гидронефроз 1-2 ст 3, сметрь больного 1 (ТЭЛА на 6 сутки после операции), перфорация НПВ 1, перфорация почечной вены 1, нагноение п/о раны выявлено в 3 случаях. Возникновение ретроградной эякуляции, рецедива заболевания при лапаротомном доступе не выявлено. При лапароскопическоой ретроперитонеальной лимфаденэктомии: лимфорея 2; рецедив заболевания через 3 месяца от операции 1; ретроградная эякуляция 1, других осложнений не отмечено. При торакотомии гидроторакс 1, отек головного мозга 1.

Выводы

Лечение диссеменированных герминогенных опухолей яичка должно проходит в специализированном учреждении с момента диагностики и дальнейшим наблюдением. Оперативное пособие в объеме забрюшинной лимфаденэктомии сопровождается трудностью операции и большим количеством осложнений как во время самой операции так и в послеоперационном периоде.

РАЗДЕЛ 12. ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИЯ

РОЛЬ ВЛАДИМИРА МИХАЙЛОВИЧА ДИЛЬМАНА В ФОРМИРОВАНИИ ИМИДЖА ЛЕНИНГРАДСКОЙ – ПЕТЕРБУРГСКОЙ МЕДИЦИНЫ

1 Цырлина Е.В., 2 Залевская А.Г.

1 ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 2 СПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Владимир Михайлович Дильман (19.07.1925–21.05.1994) известен как автор оригинальной онтогенетической модели развития и старения, оказавшей существенное влияние на отечественную медицину.

Материалы и методы

С первых своих работ, основанных на анализе возрастных изменений веса тела, артериального давления, уровня холестерина крови и проявлений климакса в популяции здоровых женщин, он выдвигает идею единого патогенетического механизма, лежащего в основе развития атеросклероза, диабета и рака. И далее всю свою жизнь В.М. Дильман разрабатывает эту идею и создает представление об онтогенетической модели (в основе которой лежит повышение порога чувствительности гипоталамуса к гомеостатическим сигналам) как общего механизма онтогенеза, а затем формирования таких состояний и болезней как климакс, диабет, гипертоническая болезнь, атеросклероз, ожирение, гиперадаптоз, психическая депрессия.

Результаты

Данная гипотеза публиковалась В.М. Дильманом, начиная с конца 50-х годов прошлого века, и только в 1981 году M. Hanefeld и W. Leonardt предложили случаи одновременного существования различных метаболических нарушений обозначить термином «метаболический синдром». В 1988 г. G. Reaven сочетание резистентности к инсулину, абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии и ишемической болезни сердца предложил назвать «синдромом X», представляя его как комплекс симптомов, комбинация которых формирует кардиоваскулярный риск, где повреждающее действие каждого из факторов

взаимно усугубляется. Такая математическая комбинация обрекает врача на дискретное действие относительно каждого отклонения, что можно назвать «лечением анализов». Согласно концепции В.М. Дильмана, нарушение системного контроля гомеостаза, т.е. в новой терминологии метаболический синдром, является следствием повышения активности гипоталамического порога к тормозящему действию периферических сигналов, что с точки зрения системной биологии выглядит более логичным объяснением патогенеза «нормальной болезни», имея в виду, что приспособление организма, т.е. аллостаз, становится новой нормой. С этих позиций в терапии метаболического синдрома ничего не изменилось, актуальны необходимость физической нагрузки, ограничение калорий и в некоторых случаях прием бигуанидов. Выделяя метаболические нарушения и, в частности, резистентность к инсулину, как основное звено в формировании этих заболеваний, В.М. Дильман уже в 70-х годах предложил бигуаниды как средство «улучшения утилизации глюкозы» с целью «прерывания цикла нарушений, которые закономерно наступают вслед за возрастным снижением толерантности к углеводам», что намного опередило сегодняшнюю популярность бигуанидов в терапии диабета, а также попытках лечения злокачественных опухолей.

Выводы

Востребованными сегодняшними специалистами стали идеи об идеальной норме, что позволило сформировать новый подход к профилактике возрастной патологии, и центральном механизме развития климакса, отразившиеся на лечении пациентов с нарушениями менструального цикла и климактерическими кровотечениями.

HORMONAL THERAPY FOR PREVENTION OF BREAST AND PROSTATE CANCER

Richard J. Santen

University of Virginia Health Sciences System, Charlottesville, Virginia 22908, USA

Актуальность

Breast and prostate cancers are leading causes of death worldwide. Prevention would reduce the morbidity and mortality resulting from these two cancers.

Материалы и методы

Hormones stimulate the proliferation of breast and prostate cells and enhance the likelihood of mutations, a factor believed to represent a carcinogenic mechanism. Accordingly, the use of inhibitors of estrogen and androgen synthesis and action has been studied as means to prevent these malignancies.

Результаты

For breast cancer, tamoxifen and raloxifene as anti-estrogens and exemestane as an aromatase inhibitor have been studied in large prevention trials. Candidates for prevention of breast cancer are chosen on the basis of high risk (i.e. > 1.67% chance of breast cancer developing over 5 years) and for prostate cancer using PSA levels (i.e 2.5–10 ng/ml). A meta-analysis of all available studies reported a 38% relative reduction in breast cancer with the anti-estrogens and, in the two available studies, 53% with aromatase inhibitors. The most favorable sub-group appeared to be women with atypical hyperplasia in whom there was a 41 to 79% reduction (NEJM 372:78–89, 2015). For prostate cancer, several prevention trials have been published using either a type I 5α-reductase inhibitor (finasteride) or a combined Type I and II inhibitor (dutasteride). The later reduced the relative risk of prostate cancer by 22.8%. While these studies were designed as prevention trials, computer modeling suggests that these approaches actually represent early treatment of occult tumors, too small to be detected by standard methods. As evidence for this, 7% of 40–80 year old women are reported to harbor occult, undiagnosed breast cancer and up to 50% of aging men – prostate cancer.

Выводы

Current recommendations suggest that these “prevention therapies” be limited to those at high risk of developing these neoplasms.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ОЖИРЕНИЕ: КАК И ПОЧЕМУ ОНИ СВЯЗАНЫ С ОПУХОЛЕВЫМ РОСТОМ И ПОЧЕМУ НЕ ВСЕГДА?

Берштейн Л.М.

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

Актуальность

Частота основных неинфекционных заболеваний быстро нарастает. Взаимосвязь сахар-

ного диабета 2 типа (СД2) и онкопатологии неоднозначна и может модифицироваться на фоне эпидемии ожирения. Проанализированы факторы, сочетание которых с нарушенной толерантностью к глюкозе и избыточной массой тела может не только усиливать, но и ограничивать влияние на степень онкологического риска.

Материалы и методы

Лабораторные и анамнестические сведения.

Результаты

На основе современных сведений дополнительно подтверждено значение внутриутробных и неонатальных факторов, а также эндокринно-генотоксических переключений, базирующихся, в том числе, на особенностях состояния углеводного обмена, в создании предиспозиции к развитию новообразований гормонозависимых тканей. С другой стороны, установлено, что наличие признаков метаболического синдрома в большей степени связано с уменьшением величины маркера риска развития рака молочной железы (маммографической плотности молочных желез, МПМЖ), чем снижение толерантности к глюкозе, и что при увеличении массы тела уменьшение МПМЖ носит в этом случае более выраженный характер. При сравнении частоты наличия СД2 в семье у большой группы пациентов, среди которых были онкологические больные, не имеющие диабета, а также онкологические больные, страдающие явным СД2, и больные СД2 без онкологических заболеваний, у диабетиков-онкологических больных отмечалось на первый взгляд парадоксальное уменьшение частоты семейного диабета по сравнению с больными СД2 без онкологических заболеваний, имеющее тенденцию к большей выраженности у женщин, чем у мужчин. В дополнение исследовалось, какова связь между наличием злокачественного новообразования и врожденной потенциальной чувствительностью к антидиабетическому бигуаниду метформину. Оказалось, что носительство различных генетических маркеров чувствительности к метформину относится к числу факторов, сигнализирующих о меньшей или большей степени предрасположенности к онкологическому заболеванию. Заметный вклад в окончательную оценку вносит при этом то обстоятельство, имеется ли у больных диабет или нет, что может иметь отношение к вопросу не только о риске развития, но и об особенностях течения онкопатологии. Исследование демонстрирует примеры того, в каких ситуациях и на основе каких механизмов нарушенная толерантность к глюкозе/явный сахарный диабет в комбинации с избыточной массой тела или без таковой могут сочетаться как с повышением, так и с относительным снижением потенциального онкологического риска, что заставляет задуматься о том, может ли это обстоятельство быть использовано с прикладной целью.

Выводы

Малоизученным остается вопрос о том, о каких фенотипах ожирения в каждом случае идет речь и какую роль играет при этом состояние жировой ткани, включая функциональные особенности белого и бурого жира.

Признательность сотрудникам лаб.онкоэндокринологии и других научных коллективов за помощь и участие в проведении этой многолетней работы

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА. ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РОБОТ-АССИСТИРОВАННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Борискова М.Е., Семенов Д.Ю., Панкова П.А., Фарафонова У.В., Быков М.А., Волчков Г.В.

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия
Северо-западный федеральный медицинский исследовательский центр, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Одной из актуальных проблем современной тиреоидологии является улучшение результатов лечения больных с папиллярным раком щитовидной железы путем решения вопроса об адекватном объеме оперативного лечения и уменьшения послеоперационных осложнений. Немаловажными являются косметические результаты лечения.

Материалы и методы

В ходе выполнения нашего исследования обследовано 102 пациента с папиллярным раком щитовидной железы, прооперированных с 2011 по 2014 гг. На дооперационном этапе нами было выполнено молекулярно-генетическое исследование материала пункцион-

ной биопсии. Методика определение наличия мутации V600E гена BRAF в материале ТАБ состояла в выделении ДНК из клеток, полученных в результате ТАБ щитовидной железы, что выполнялось на сорбенте в присутствии солей гуанидина. Для выявления мутации T1799A (Val600Gln) в гене BRAF использовался метод аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией продуктов амплификации в полиакриламидном геле. Экспрессия натрий-йод симпортера (НИС) определялась методом проточной флюороцитометрии.

Окончательная верификация диагноза проводилась по данным гистологического исследования. При выявлении мутации гена BRAF в материале ТАБ больным выполнялась тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией под контролем нейромонитора, при отсутствии – объем операции определялся действующими согласительными документами Европейской тиреодологической ассоциации.

Результаты. Среди 102 пациентов с установленным по данным гистологического исследования диагнозом – папиллярный рак ЩЖ BRAF-мутация была выявлена с частотой 58.8% (60 пациентов из 102). При наличии мутации гена BRAF достоверно чаще можно было выявить прорастание капсулы щитовидной железы ($p = 0{,}00875$), наличие мультицентричности ($p = 0{,}00184$) и метастазы в локорегионарные лимфатические узлы ($p < 0{,}001$). Частота выявления каждого из этих признаков составляла 40,48%, 33% и 75%, соответственно.

При использовании многомерного регрессионного анализа выявлено, что при наличии BRAF мутации хотя бы один из факторов агрессивного течения присутствует в 75.6% ($p < 0{,}001$). При исследовании экспрессии НИС наименьший ее уровень наблюдался в группе больных с рецидивом заболевания после радиойодтерапии (РЙТ) ($p = 0.0028$), тогда как у пациентов без рецидива уровень экспрессии НИС был достоверно выше.

Нами были выполнены первая в России робот-ассистированная тиреоидэктомия из аксиллярного доступа, а также 15 видеоассистированных вмешательств на щитовидной железе из аксиллярного доступа. Все операции выполнены с нейромониторингом. Осложнений и конверсий не было.

Выводы

BRAF-положительный статус опухоли и низкая экспрессия НИС определяют показания к тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ГОРМОНОТЕРАПИИ КАК ПРОБЛЕМА ОНКОЛОГИИ: МЕХАНИЗМЫ И ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Красильников М.А.

РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Актуальность

Основная тема доклада – анализ современных представлений о механизмах развития гормональной резистентности злокачественных новообразований и возможных путях ее преодоления

Материалы и методы

Известно, что развитие резистентности злокачественных опухолей к рост-регулирующему действию стероидных гормонов (в частности, таких опухолей как рак молочной железы, эндометрия, яичника, предстательной железы и др.) приводит не только к снижению эффективности гормональной терапии, но и к формированию более злокачественного фенотипа опухолей, резкому усилению тяжести и ухудшению прогноза заболевания. Различают врожденную и приобретенную гормональную резистентность (под последней подразумевают резистентность к гормональным препаратам, развившуюся в процессе терапии). Собственно проблеме гормональной резистентности злокачественных новообразований посвящено достаточно много работ, в том числе с использованием современных генетических и молекулярно-биологических методов; установлены основные пути развития резистентости, подробно исследованы модели резистентности in vitro.

Результаты

Механизмы гормональной нечувствительности/резистентности злокачественных опухолей можно условно разделить на следующие группы:

1. Вызванные потерей рецептора гормона (мутации/делеции, метилирование/ацетилирование гена рецептора; протеосомная деградация рецептора);

2. Связанные с нарушениями активности рецептора (лиганд-независимой активацией рецептора; нарушением взаимодействия рецептора с белками-корегуляторами; повышенной чувствительностью клеток к гормонам);

3. Вызванные активацией в опухолевой клетке гормоннезависимых сигнальных путей, обеспечивающих прохождение митогенного

сигнала в обход гормона (EGFR, PI3K, Akt, NF-κB, mTOR, MAPK и др.).

Существенно меньше исследован вопрос о возможности восстановления гормональной чувствительности опухолей. На сегодняшний день можно выделить несколько принципиально возможных путей преодоления гормональной резистентности злокачественных новообразований:

1) реактивация рецептора гормона путем воздействия на специфические белки-корегуляторы, активаторы или репрессоры рецептора;

2) восстановление экспрессии рецептора в тех опухолях, где его экспрессия заблокирована на уровне эпигеномной регуляции (метилирования/деацетилирования промотора, регуляции специфичных микроРНК);

3) подавление активности ключевых белков гормоннезависимых сигнальных путей – в первую очередь, рецепторных тирозинкиназ и нижележащих сигнальных белков, в том числе на фоне реактивации рецептора;

4) воздействие на уровне межклеточных контактов, прямых или опосредованных, предположительно участвующих в распространении гормональной резистентности по всему клеточному пулу (GAP junctions, экзосомы)

В наших экспериментах на культивируемых in vitro клетках рака молочной железы получены предварительные данные, свидетельствующие о том, что подавление некоторых сигнальных белков, одновременно являющихся репрессорами рецептора эстрогенов (Snail1, NF-kB), может приводить к частичной реактивации рецептора; продемонстрирована возможность распространения гормональной резистентности при совместном культивировании гормонрезистентных и чувствительных клеток – по непонятному пока механизму, предположительно, с участием низкомолекулярных медиаторов или экзосом.

Выводы

В целом, мы рассчитываем, что дальнейшее изучение механизма снижения гормональной чувствительности опухолей позволит в итоге перейти к установлению молекулярных причин развития резистентности в каждом конкретном случае заболевания и разработке индивидуальных подходов к преодолению гормональной резистентности.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ И РОБОТ-АССИСТИРОВАННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лазарева И.Д., Чекмасов Ю.С., Полиглоттов О.В., Барышникова В.В., Османов З.Х., Семёнов Д.Ю.

ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра общей хирургии. НИИ хирургии и неотложной мелицины ФГУ ФЦ СКЭ им. В.А. Алмазова
Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

В настоящее время в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей широко применяются малоинвазивные технологии, выполняются лапароскопические и робот-ассистированные операции. По литературным данным, неоднозначно отношение к применению данных технологий, а процент осложнений варьирует от 25 до 70%.

Материалы и методы

Произведено 40 операций по поводу нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. У 36 пациентов были инсулиномы, у 6 – нефункционирующие нейроэндокринные опухоли.

В лечении 20 пациентов применялись малоинвазивные технологии. На дооперационном этапе производились эндоскопическое ультразвуковое исследование и тонгоигольная аспирационная биопсия опухолей с последующим цитологическим исследованием. 10 пациентам были выполнены робот-ассистированные операции и 10 – лапароскопические. Во время операции производилось ультразвуковое исследование лапароскопическим датчиком с целью точной локализации опухоли и оценки ее расположения относительно главного панкреатического протока и сосудов. Производились энуклеации образований и дистальные резекции поджелудочной железы.

В контрольную группу вошли 20 пациентов, оперированных до 2010 г., эндоскопическое и интраоперационное УЗИ в этой группе не применялось. 10 пациентам выполнялись традиционные оперативные вмешательства. У других 10 пациентов операция начиналась с лапароскопии, однако, в связи с невозможностью локализовать опухоль, производилась конверсия на лапаротомию.

Результаты

Во всех случаях лечение было эффективным, опухоли были удалены в пределах здоровых тканей. У пациентов с гиперинсулинизмом после операций купировались явления гипогликемического синдрома. Отмечались различная структура и процент осложнений в группах. В первой группе острый панкреатит возник у 5 пациентов (25%). В трех случаях сформировались свищи, закрывшиеся в течение 3 недель. Одному из пациентов потребовалась однократная чрескожная пункция острого жидкостного парапанкреатического скопления. У одной пациентки произошло инфицирование парапанкреатического жидкостного скопления с формированием абсцесса левого поддиафрагмального пространства, при попытке пункционного лечения - распространение содержимого в брюшную полость, что потребовало выполнения лапароскопии, санации и дренирования брюшной полости.

Во второй группе осложнения отмечались у 12 пациентов (60 %). У одной из пациенток развился острый панкреатит легкого течения, явления панкреатита были купированы на фоне проведения консервативной терапии. В 4 случаях возникли острые жидкостные парапанкреатические скопления, потребовавшие чрескожных пункций и в двух случаях – чрескожного дренирования. У 6 пациентов сформировались наружные панкреатические свищи. В одном случае свищ закрылся самостоятельно через 5 недель, в четырех наблюдениях пациентам потребовалось выполнение ЭПСТ, и одной пациентке с целью ликвидации свища был наложен панкреатикоеюноанастомоз. Одному пациенту потребовались неоднократные повторные оперативные вмешательства в связи с развитием панкреонекроза. Летальность в обеих группах составила 0 %.

Таким образом, в группе пациентов, оперированных с использованием лапароскопических и робот-ассистированных технологий в сочетании с интраоперационным УЗИ, отмечается снижение количества послеоперационных осложнений с 60% до 25%. Также в данной группе реже возникал острый панкреатит тяжелого течения, в меньшем количестве наблюдений потребовались повторные оперативные вмешательства.

Выводы

Комплексное применение лапароскопических и робот-ассистированных технологий в сочетании с интраоперационным ультразвуковым исследованием обеспечивает эффективное лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, а также позволяет уменьшить количество конверсий на лапаротомию, процент и тяжесть послеоперационных осложнений.

ЭНДОВИДЕОХИРУРГИЧЕСКИЕ, РОБОТ-АССИСТИРОВАННЫЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ОПУХОЛЯХ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Семенов Д.Ю., Османов З.Х., Панкова П.А., Чаусова В.Г.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова кафедра общей хирургии с клиникой (ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России), Санкт-Петербург, Россия Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.

Актуальность

Увеличение частоты выявления опухолей надпочечников при современном несовершенстве дооперационной дифференциальной диагностики, привело к большому числу «диагностических» адреналэктомий. Выполнение органосохраняющих операций позволило бы избежать осложнений, связанных с удалением здоровой гормонпродуцирующей ткани надпочечника.

Материалы и методы

В период с 2007 по 2014 гг. в клинике общей хирургии ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова и ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России было прооперировано 230 пациентов с различными опухолевыми заболеваниями надпочечников: из них 168 операций выполнены лапароскопически, а 62 с применением роботического комплекса DaVinci. Показаниями к оперативному лечению были: гормонально активные образования, опухоли размерами более 3–4 см, с быстрым ростом, с высокой нативной плотностью при КТ (более 20HU). Интраоперационно каждое образование повторно оценивалось с позиции онконастороженности: размер, цвет, плотность, признаки инвазии в окружающие ткани, инфильтрация окружающей клетчатки. Ретроспективный анализ выполненных адреналэктомий (206 пациентов) позволил нам выделить группу пациентов с опухолями низкого риска злокачественности и выполнить органосохра-

няющие операции. Таким образом, основываясь на до- и интраоперационных данных, в 24 случаях были выполнены резекции надпочечников: 13 – лапароскопически, 11 – роботически. Во всех случаях выполнения резекции надпочечника ревизия во время операции была дополнена выполнением интраоперационного УЗИ.

Результаты

На основании предоперационных данных мы выделили 2 группы пациентов. Первую составили 167 пациентов с опухолями надпочечников, характеризовавшимися дооперационными критериями низкого риска злокачественности; при этом показаниями к операции явились гормональная активность опухоли, размер образований от 3 до 5 см. Вторую группу составили 49 пациентов с дооперационными критериями повышенного риска злокачественности опухоли.

При анализе полученных результатов у всех пациентов первой группы при гистологическом исследовании подтверждена доброкачественность образования. Лишь в одном случае (0,5%) у пациентки с 2 см-вой кортикостеромой, с нативной плотностью 14 HU был выявлен адренокортикальный рак. При пересмотре препаратов морфологами города мнения в отношении данного диагноза разошлись. На данный момент, спустя 3 года, признаков рецидива, прогрессии заболевания нет.

Во второй группе злокачественные опухоли по данным гистологического исследования выявлены у 12 пациентов (24,5%): у 2 адренокортикальный рак, у 1 – злокачественная тестостерома, у 2 – феохромобластома, у 3 – лимфома, в 4 случаях – метастатическое поражение надпочечника (рак легкого, толстой кишки и почки).

Таким образом, у пациентов 1-й группы возможно выполнение органосохраняющих операций. На основании этих результатов мы стали более широко выставлять и использовать показания к резекциям надпочечника.

Среди 24 пациентов, которым была выполнена резекция надпочечника, все опухоли при гистологическом исследовании были доброкачественными. При сравнении лапароскопических и робот-ассистированных резекций надпочечников можно отметить, что использование роботизированного комплекса позволяет за счет более качественной и объемной картинки, более удобной экспозиции, связанной с использованием специфических инструментов, изгибающихся в разных плоскостях, более четко оценивать границы опухоли и ее макроскопические характеристики. Для уточнения дооперационных данных об опухоли, ее локализации, распространении, определения линии резекции, оценки остающейся ткани надпочечника при выполнении резекции надпочечника обязательно выполняли интраоперационное УЗИ. Это позволило нам выявлять непальпируемые небольшие образования, избежать повреждения края опухоли и не пропустить небольшие образования в остающейся ткани надпочечника.

Выводы

При отсутствии убедительных признаков злокачественности опухоли необходимо рассматривать показания к резекции надпочечника. При выполнении органосохраняющей операции предпочтительным является применение роботизированных технологий, а интраоперационное УЗИ является обязательным условием выполнения адекватного объема операции.

МУТАЦИИ BRCA1 И РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ ЭСТРОГЕННОГО КОМПОНЕНТА

Берштейн Л.М., Соколенко А.П.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Наследственные опухоли составляют ~5–7% раков молочной железы и 15–20% раков яичника. К 70 годам они выявляются у ~65% носительниц мутаций (m) BRCA1, в силу чего, наряду с генетическими модификаторами риска РМЖ (типа феномена «двойных гетерозигот»), привлекают внимание и факторы гормональной природы.

Материалы и методы

Опухоли, возникающие из-за наследственной или соматической инактивации BRCA1, – своеобразная категория новообразований, демонстрирующих нарушения определённых компонентов репарации ДНК и, в силу этого, избирательную чувствительность к определённым группам лекарственных противоопухолевых препаратов. До недавнего времени объяснение преимущественного поражения при этом гормонозависимых тканей сводилось лишь к роли «дикого» BRCA1 (wBRCA1) в репарации повреждений ДНК, вызванных, в частности, действием генотоксических метаболитов эстро-

генов. Однако, накопленные данные позволяют предположить существование и других механизмов взаимодействия BRCA1 и эстроген-зависимых сигнальных каскадов, которые также могут быть вовлечены в формирование этой категории опухолей. Задача сообщения – суммация результатов собственных исследований и данных литературы относительно влияния эстрогенов на BRCA1-индуцированный канцерогенез.

Результаты

Эстрогены и эстрогенный сигнал. У носительниц mBRCA1 отмечена повышенная экскреция ряда эстрогенных фракций с мочой (отчасти связанная с более молодым возрастом больных), более высокий уровень эстрадиола, E2 и прогестерона в крови, бОльшая плотность костной ткани в эксперименте, высокая экспрессия ароматазы (CYP19A1) и эстроген-4-гидроксилазы (CYP1B1) в ткани РМЖ, носительство сопряженных с гиперэстрогенизацией аллелей гена CYP19A1, а также корреляция между содержанием мРНК BRCA1 в опухолевой ткани и чувствительностью к ингибиторам ароматазы. Соотношение эндокринных и прогенотоксических маркеров эффекта гормонов и гормон-ассоциированных метаболитов. Наряду с усиленным выведением эстрона и E2, у больных РМЖ – носительниц mBRCA1 выявлена тенденция к повышенной экскреции 16а-гидроксиэстрона и 2-гидроксиэстрона, а повреждение ДНК, опосредованное эстрогенными метаболитами, усиливается при инактивации wBRCA1. Хотя носительницам mBRCA1 не свойственны избыточная масса тела, инсулинорезистентность и гипергликемия, усиление глюкоз-индуцированной генерации реактивных форм кислорода в мононуклеарах крови в группе с mBRCA1 выражено больше, чем в группе без мутаций (p=0,023). Сочетанию подобного прогенотоксического эффекта глюкозы с носительством мутаций гена BRCA1 оказались присущи уменьшение экскреции 2-метоксиэстрона (что свидетельствует о меньшей инактивации катехолэстрогенов), а также заметная тенденция к усиленному выведению 4-гидроксиэстрона. Влияние бигуанида метформина (МФ). 3-месячный прием МФ больными РМЖ с mBRCA1 сопровождался снижением экскреции наиболее генотоксичного катехолэстрогена 4-OHE2, а также 2-метокси-E2 и 16-эпиэстриола. Селективное снижение демонстрировало отношение 4-OHE2/E2, что указывает на способность МФ к ограничению превращения классических эстрогенов в ДНК-повреждающие дериваты. Показано, что in vitro МФ подавляет экспрессию эстроген-2-гидроксилазы, CYP1A1 и эстроген-4-гидроксилазы, CYP1B1 в клетках РМЖ и демонстрирует тенденцию к стимуляции экспрессии wBRCA1 в линиях РМЖ, чувствительных к тамоксифену.

Выводы

Помимо роли эстрогенного компонента, имеются свидетельства наклонности части носительниц mBRCA1 к гормон-ассоциированной инициации опухолей по генотоксическому типу, что поставляет дополнительную информацию и в отношении поиска средств предупреждения и возникновения опухолей гормонозависимых тканей.

МОЛЕКУЛЯРНОЕ ТИПИРОВАНИЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ОПЕРАЦИОННОМ МАТЕРИАЛЕ ОТ ПАЦИЕНТОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В НОВОСИБИРСКЕ: АНАЛИЗ НАЛИЧИЯ МУТАЦИИ BRAF V600E, ТРАНСЛОКАЦИИ RET-PTC1 И МИКРОРНК-ПРОФИЛИРОВАНИЕ

Титов С.Е., Иванов М.К., Карпинская Е.В., Шевченко С.П., Полоз Т.Л., Колесников Н.Н.

Институт Молекулярной и Клеточной биологии СО РАН, Новосибирск, Россия
ЗАО «Вектор-Бест», Кольцово, Россия
Муниципальное Бюджетное Учреждение Здравоохранения г. Новосибирска Городская клиническая больница №1, Новосибирск, Россия
Негосударственное Учреждение Здравоохранения «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД», Новосибирск, Россия

Актуальность: Результат постоперационного типирования опухолей щитовидной железы (ЩЖ) важен для планирования терапии и прогноза рецидивов. Традиционные методики такого типирования не всегда свободны от ошибок, количество которых может быть снижено за счет дополнительного анализа генных мутаций и профилей микроРНК, характерных для разных типов новообразований.

Материалы и методы

В работе использовали случайную выборку образцов опухолевой ткани ЩЖ, хирургически удаленных у 208 пациентов (контроль – прилегающая к опухоли «условнонормальная» ткань). Забор и характеристику образцов проводили под контролем врача-онколога. Гистологическую обработку проводили по общепринятой методике: после окрашивания 5 мкм срезов гематоксилином и эозином выполняли обзорную световую микроскопию. В спорных случаях проводили независимое повторное гистологическое исследование.

Выделение ДНК и РНК из образцов проводили по Boom et al. 1989. Для определения микроРНК и транслокации RET-PTC1 использовали обратную транскрипцию с последующей ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ). Изменение содержания микроРНК в опухоли по отношению к контролю вычисляли по методу ΔΔCt с нормировкой на малую РНК U6. Для каждого пациента измерения проводили в 3 контрольных образцах и 3 образцах ткани опухоли, в расчетах использовали средние значения. Мутацию BRAF V600E выявляли с помощью аллель-специфичной ПЦР-РВ. Селективность выявления молекул ДНК с мутацией составляла < 1%.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы STATISTICA 9.1.

Результаты

Разработаны эмпирические критерии для типирования опухолей ЩЖ, основанные на измерении содержания 13 микроРНК, а также мутации V600E в гене BRAF и транслокации RET/PTC1. Оценены их диагностические характеристики (с использованием гистологического заключения в качестве референсного метода) и суммарная аналитическая погрешность.

Для 21 образца из 208 (10,1%) результаты молекулярного типирования противоречили первичному гистологическому заключению. В 19 из них (90,5%) молекулярное типирование указывало на рак, в то время как гистологическое заключение – на доброкачественное новообразование. Возможность ошибок гистологического анализа, связанных со сложностями различения фолликулярных новообразований, известна. Повторное заключение, выполненное опытным патологом, которому не были известны ни первичное заключение, ни результаты молекулярного типирования, в 13 случаях (62%) совпало с результатами последнего. При этом в 11 из 19 спорных случаев лишь при повторном анализе был выявлен рак. Лишь в 2 случаях (9,5%) повторный диагноз, противоречащий типированию по микроРНК, совпал с первоначальным. В одном из таких образцов, дважды гистологически классифицированных как «доброкачественный», была выявлена мутация BRAF V600E, характерная для части злокачественных новообразований. В 6 случаях (27,3%) повторный гистологический анализ не совпал ни с первоначальным морфологическим ответом, ни с молекулярным типированием; как минимум, в одном из них оба гистологических заключения с большой вероятностью неверны в силу присутствия мутации BRAF V600E в высокой концентрации. Во всех этих 6 случаях один из гистологов определял фолликулярную аденому, а другой – зоб.

Мутация BRAF V600E была выявлена в 66 пробах, транслокация RET/PTC1 в 12 пробах. Ни в одной пробе эти маркеры не были выявлены одновременно. В проанализированной выборке наличие как мутации BRAF V600E, так и транслокации RET/PTC1 сочеталось с наличием профилей микроРНК, характерных для папиллярного рака. 61 из этих проб были расценены как папиллярный рак при первичном гистологическом анализе и 3 – при повторном.

Образцы опухолей, в которых была выявлена мутация BRAF V600E, достоверно отличались по содержанию шести микроРНК (миР–146b, 21, 221, 222, 375, 199b) от тех образцов, в которых данная мутация не была выявлена.

Выводы

Полученные результаты иллюстрируют возможные неточности гистологического анализа при постоперационном типировании опухолей ЩЖ. Наши данные показывают практическую возможность использования микроРНК и соматических онкогенных мутаций в качестве вспомогательных молекулярных маркеров, позволяющих повысить точность такого типирования.

РАЗДЕЛ 13. ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

РЕТРОХИАЗМАЛЬНЫЙ ТРАНСЛАМИНАРНЫЙ ДОСТУП В ХИРУРГИИ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРАНИОФАРИНГИОМ У ВЗРОСЛЫХ

Улитин А.Ю.

ФГБУ ФСЗМИЦ, Филиал, Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова (Санкт-Петербург)

Актуальность. Краниофарингиома (К) у взрослых является редкой интракраниальной опухолью, удаление которой связано с существенными техническими сложностями в связи с высокой инвазивностью окружающих анатомических структур.

Материал и методы. С использованием ретрохиазмального трансламинарного доступа оперированы 13 взрослых пациентов с краниофарингиомой внутрижелудочковой локализации в возрасте от 35 до 57 лет, женщин было 8, мужчин – 5 человек. У всех пациентов опухоль превышала в диаметре 3 см и имела как солидный, так и кистозный компонент. В клинической картине превалировали гипертензионно-гидроцефальный (100%), хиазмальный (92%) и эндокринный (92%) синдромы. Функциональный статус по шкале Karnofsky – 74 балла.

Результаты. В нашей серии 7 (53%) больным выполнено субтотальное удаление опухоли, 6 (47%) – тотальное. У 7 пациентов резецированы инвазированные опухолью стебель и/или воронка гипофиза. Субтотальное удаление К. подразумевало оставление небольших участков капсулы на зрительных нервах, хиазме или стволе мозга. Смертельных исходов не было. Во всех случаях отмечался послеоперационный несахарный диабет (у 3-х больных он был и до операции), потребовавший применения минерина или десмопрессина.

Гидроцефалия уменьшилась у 12 (92%), а гипертензионный синдром – у всех пациентов. У 8 пациентов отмечается улучшение зрительных функций, у 4-х зрение осталось на дооперационном уровне и у одного несколько ухудшилось. Изменений в неврологическом статусе не выявлено. Обоняние удалось сохранить только у 5 пациентов. Функциональный статус больных на момент выписки составил, в среднем 83 балла по шкале Karnofsky (при поступлении – 74), повышение его связано, в первую очередь, с улучшением зрения и регрессом гипертензионного синдрома.

Выводы. Ретрохиазмальный доступ через терминальную пластину у больных с внутрижелудочковой краниофарингиомой обеспечивает широкую возможность хирургических манипуляций и позволяет добиться высокой радикальности резекции опухоли при хорошем функциональном результате.

ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ (НА ПРИМЕРЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА)

Улитин А.Ю., Сафаров Б.И., Додонов В.Ю.

ФГБУ ФСЗМИЦ Филиал, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова, Санкт-Петербург

Актуальность. Церебральные метастазы выявляются с частотой 20–40/100 тыс. населения в год, а на аутопсии – у 60–70% онкологических больных.

Материалы и методы. Организацию медицинской помощи онкологическим пациентам с метастатическим поражением мозга в России и ее качество предлагаем рассмотреть на модели Санкт-Петербурга. Население города составляет 4953219 (на 01.01.2012г). В 2011г. состояло на учете 114065 онкологических больных (при этом новых случаев выявлено 19115). Больные с церебральными метастазами, по самым скромным подсчетам, должны составлять 20% от данной цифры – 23000 человек. Четверть из них (не менее 5000 человек) – пациенты с санированным или неактивным первичным очагом и удовлетворительным функциональным статусом, которым хирургическое, лучевое или химиотерапевтическое лечение позволяет увеличить продолжительность жизни и улучшить ее качество.

Результаты. В нейрохирургических стационарах города в 2011 г. был прооперирован лишь 131 (2,6%) больной. Что касается радиотерапии, то число пациентов с метастазами в мозг (жителей СПб, получивших данный вид лечения в 2011 г.) составило всего 126 (2%) человек. Из них на установке «гамма-нож» пролечено 69 человек; на линейных ускорителях и гамма-аппаратах в городском онкологическом диспансере – 42 человека и в ЦНИИРР – 15 человек. В городе имеется всего 6 установок (на 2012 г.) для лучевой терапии (стандарт не менее 1 на 250 тыс. населения). В городском онкологическом диспансере очередь на проведение лучевого лечения составляет 3 мес.

Химиотерапия метастазов в головной мозг на данный период времени малоэффективна и может рассматриваться только для некоторых типов опухолей (герминогенные опухоли, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, гемобластозы). Ограничивает ее использование и высокая стоимость препаратов.

Выводы. Уровень организации медицинской помощи больным с метастазами в мозг в нашей стране является крайне неудовлетворительным, что обусловлено не только материально-техническими сложностями, но и отсутствием статистически достоверных эпидемиологических исследований, касающихся данной патологии, а также общепринятых медицинских стандартов обследования и лечения этой группы больных.

ВНУТРИОПУХОЛЕВАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ В НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

1 Мацко М.В., 1, 2, 3 Мацко Д.Е., 1 Улитин А.Ю., 4 Иевлева А.Г., 2 Щербук А.Ю., 1 Мельченко С.А., 4 Янус Г.А., 3 Распопова О.М., 4 Имянитов Е.Н.

1 «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия
2 Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург, Россия
3 Санкт-Петербургский Государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
4 ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Внутриопухолевая гетерогенность имеет как общебиологическое так и клиническое значение. Что касается последнего, то речь идет прежде всего о морфологической гетерогенности, способной приводить к диагностическим ошибкам при взятии материала из «не того» участка. В последние годы в общей онкологии уделяется пристальное внимание разработке вопросов, касающихся внутриопухолевой молекулярно-генетической гетерогенности, которая важна как для понимания канцерогенеза, так и для назначения лекарственного лечения. Наша работа посвящена последнему аспекту.

Материалы и методы. Изучалось наличие морфологической и молекулярно-генетической гетерогенности у 9 пациентов (все мужчины) с впервые оперированными нейроэпителиальными опухолями. Интраоперационно при тотальном/субтотальном удалении новообразования фрагменты опухоли забирались из пяти разных мест опухолевого узла («север», «юг», «запад», «восток», «центр»). Полученные образцы (n = 45) нумеровались и фиксировались в нейтральном забуференном 10% формалине. После изготовления гистологических препаратов, морфологического анализа полученного материала с постановкой диагноза в каждом фрагменте опухолевого узла, со всех блоков (n = 45) прицельно проводился забор опухолевых клеток для молекулярно-генетического исследования. Уровень экспрессии шести генов: MGMT, c-kit, TOP2a, PDGFR, VEGF, ERCC1 определялся с помощью полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Так же определялась мутация в гене IDH1/2.

Результаты. Морфологическая гетерогенность была обнаружена у всех больных, в каждом фрагменте опухолевого узла, которая выражалась в разной «клеточности» опухоли, изменениях сосудов, наличии или отсутствии некрозов и разной степени пролиферативной активности (от фрагментов «мозг» до участков опухоли с «классической ГБ»). У одного больного в разных участках образования диагноз колебался от астроцитомы GII до ГБ GIV, в других случаях – от астроцитомы GIII до ГБ GIV. Оценить внутриопухолевую молекулярно-генетическую гетерогенность и выделить РНК удалось только у 5 из 9 пациентов. В 4-х случаях РНК не выделилась ни в одном фрагменте опухолевого узла (n = 20) несмотря на трехкратный забор опухолевых клеток из этих образцов. Внутриопухолевая молекулярно-генетическая гетерогенность у 5 больных (где удалось выделить РНК) наблюдалась в каждом фрагменте опухолевого узла (n = 25) и в большинстве случаев она не была значимой (колебания ΔCt были в пределах одного уровня экспрессии). Самыми стабильными показателями оказались: уровень экспрессии гена ERCC1 и ген IDH1/2, в меньшей степени – ген TOP2A. Мутация в гене IDH1 была выявлена у двух больных с астроцитомой GIII во всех фрагментах, где выделилась РНК, мутация в гене IDH2 не была обнаружена ни в одном случае.

Выводы

Наличие морфологической гетерогенности необходимо учитывать нейрохирургам при заборе материала на гистологическое исследование для точности постановки диагноза, от которого зависит адекватность назначения лучевой и химиотерапии, особенно, когда идет дифференциальная диагностика между доброкачественной нейроэпителиальной опухолью (когда можно обойтись только ЛТ) и анапластической, когда после ЛТ обязательным является назначение ХТ. Выявленная внутриопухолевая молекулярно-генетическая гетерогенность у большинства больных, существенным образом не повлияла на выбор химиотерапии, однако в одном случае она носила принципиальный характер, что еще раз подтверждает необходимость индивидуализированного подхода в лечении каждого пациента.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ УДАЛЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Лестева Н.А., Кондратьев А.Н., Назаров Р.В., Дрягина Н.В.

Учреждение, город и государство: РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Изучение показателей системного воспалительного ответа у пациентов, оперированных по поводу опухолей задней черепной ямки представляется актуальным для совершенствования методик анестезиологического обеспечения и определения тактики интенсивной терапии в послеоперационном периоде у данной категории больных.

Материалы и методы

В исследование включено 65 больных (42 женщины, 23 мужчин). Средний возраст исследуемых пациентов составил 50,5 ± 5,2 лет. Все больные были оперированы по поводу опухолей задней черепной ямки, операции выполнялись в плановом порядке. Выделялись следующие гистологические варианты опухолей задней черепной ямки: менингиомы, невриномы VIII нерва, эпендимомы, астроцитомы. Все больные находились на лечении в нейроонкологическом отделении ФГБУ РНХИ им. проф. А.Л. Поленова в период с 2011 по 2014 г. Операции выполнялись в условиях нейро-вегетативной стабилизации с использованием опиоидного анальгетика и альфа-2-адреноагноста. Лабораторные исследования включали: анализ биохимических показателей крови, уровней цитокинов (IL–8, IL–6, IL–10, TNF). Исследования уровней цитокинов осуществляли на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immuite 1000 (DPC,

США). Анализ проб крови производился на пяти этапах: за сутки до операции, в день операции до вводного наркоза, после вводного наркоза, после удаления опухоли (на этапе гемостаза), в первые сутки после операции.

Результаты

Биохимические показатели оставались относительно стабильными на всех этапах периоперационного периода. При исследовании уровней цитокинов отмечено значительное повышение уровня Интерлейкина 10 на этапе гемостаза, на следующие сутки после операции значимо повышался уровень Интерлейкина 6. Отмечено значительное повышение креатинкиназы после удаления опухоли с максимальными значениями данного показателя на следующие сутки после операции. Данное увеличение трактовалось как следствие цитолиза в результате хирургической травмы и поступление в кровь внутриклеточных ферментов.

Выводы

Изменения показателей системного воспалительного ответа, возникающие в организме в ответ на прямое хирургическое вмешательство на головном мозге, носили транзиторный характер. Не было выявлено взаимосвязи между уровнями различных показателей гомеостаза и частотой осложнений в послеоперационном периоде. В условиях нейровегетативной стабилизации с применением фентанила, клофелина и пропофола при сохранении адекватности анестезии отмечался достаточный гуморальный ответ организма на операционный стресс.

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ В СПИНАЛЬНОЙ НЕЙРОХИРУРГИИ: ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Александров М.В.

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова, Санкт-Петербург, Россия.

В современной нейрохирургии, которая все больше становится функциональной, интраоперационный нейрофизиологический мониторинг (ИОМ) занял прочное место как исследование, обеспечивающее высокую технологичность лечения. Это положение метода закреплено в соответствующих документах, регламентирующих порядок и объем оказания помощи больным нейрохирургического профиля. С другой стороны, переход от применения ИОМ как факультативного метода к жестко регламентированному использованию обнажает целый ряд проблем. Такое положение обусловлено тем, что ИОМ является составным элементом единой эшелонированной системы нейрофизиологического обеспечения нейрохирургической помощи. Директивное внедрение ИОМ обусловило «скачок» в развитии всей службы клинической нейрофизиологии. В результате, на наш взгляд, сформировался кризис исчерпания предыдущего пути развития. Обозначившиеся при этом проблемы могут быть сведены в следующие основные группы:

1. Отсутствие единых национальных методических документов (руководств, указаний) по организации нейрофизиологического обеспечения в стационарах нейрохирургического профиля.
2. Необходимость стандартизации методик и методических приемов, используемых в ИОМ.
3. Регламентация анестезиологического пособия при операциях, выполняемых под нейрофизиологическим контролем.
4. Неоднородность оснащения различных нейрохирургических стационаров приборным парком для ИОМ.
5. Отсутствие систематизированной подготовки врачей-специалистов и среднего персонала по клинической нейрофизиологии.
6. Относительно низкая эффективность ИОМ в оценке некоторых нейрофизиологических процессов, что требует дальнейшего научного поиска.

Проблема регламентации методов исследования решается путем введения так называемых национальных руководств. Поскольку ИОМ является составным элементом единой системы нейрофизиологического обеспечения, в документе должны быть определены виды и объем исследований, проводимых в предоперационном периоде и в ближайшее время после операции.

Отдельной задачей является задача стандартизации основных методов и методик ИОМ. Все методики, применяемые для мониторинга, могут быть условно разделены на инвариантные и вероятностные. К первой группе относятся методические приемы, основанные на двоичной системе оценки (есть/нет ответ). Примером такой методики является моторное картирование коры, используемая при оперативном удалении опухолей, затрагивающих функционально значимые зоны. К вероятностным относятся методики, использующие количественные критерии оценки. Примером таких

методик являются вызванные потенциалы различной модальности, для оценки вариабельности которых используется измерение амплитудно-временных параметров компонентов вызванного ответа. Накопленный опыт показывает, что строгих количественных критериев критичности изменения параметров вызванного ответа, однозначно принятых всеми специалистами, пока не разработано, что делает эти методики операторозависимыми и, фактически, качественными. Следовательно, должны быть разработаны и внедрены стандартизированные шкалы оценки таких методов.

Основными современными тенденциями в развитии ИОМ являются, во-первых, применение полимодального мониторинга, что обуславливает, во-вторых, переход на оценку трендов интегральных и реперных параметров по каждой методике. Принцип полимодальности в мониторинге подразумевает одновременное проведение нескольких методических приемов, обеспечивающих регистрацию нескольких физиологических параметров, направленных на оценку состояния различных самостоятельных функциональных систем. Так, например, еще 10–15 лет назад при операциях на спинном мозге было достаточно регистрировать соматосенсорные вызванные потенциалы, которые позволяли оценивать работу только специфических проводящих путей. Современные подходы требуют одновременно проводить оценку состояния как восходящих, так и нисходящих проводящих путей, осуществлять прямую стимуляцию корешков и нервных сплетений. В результате нейрофизиолог должен оценивать одновременно до 20–25 показателей, что с точки зрения эргономики резко снижает надежность работоспособности и увеличивает количество ошибок. Выходом является автоматическое построение трендов основных параметров, которые нейрофизиолог уже в состоянии обработать для принятия решения. Перечисленные возможности (полимодальность, построение трендов и др.) реализованы лишь в приборах последнего поколения.

Таким образом, директивное внедрение методов ИОМ в практику спинальной нейрохирургии является несомненным успехом клинической нейрофизиологии. Однако без интенсивного развития единой системы нейрофизиологического обеспечения может возникнуть диспропорция между потребностью в исследованиях, проводимых на высоком методическом уровне, и возможностями сил и средств службы клинической физиологии. Тем звеном, потянув за которое можно вытянуть всю цепь событий может стать формирование национального руководства по нейрофизиологическому обеспечению нейрохирургических методов лечения. Такая работа требует консолидированных усилий специалистов различных учреждений и школ.

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ЖИТЕЛЕЙ БЕЛАРУСИ

Антоненкова Н.Н., Пашкевич А.М.

ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова», Минск, Республика Беларусь

Актуальность

Повышенный риск развития высокозлокачественных глиальных опухолей головного мозга (ГМ) связан с отягощенным онкологическими заболеваниями анамнезом. В исследованиях Wrensch M.et.al. (1997), Malmer B.et.al. (2006) установлено, что заболеваемость глиомами повышается в случае, если у родственников были диагностированы глиальные опухоли.

Материалы и методы

Методом очного и заочного почтового анкетирования проводились сбор и клинико-генеалогический анализ семейного онкоанамнеза у 12 пациентов (7 мужчин и 5 женщин), страдающих высокозлокачественными глиальными опухолями головного мозга (глиобластома n = 7 (58,3%), анапластическая астроцитома n = 5 (41,7%)). Средний возраст больных на момент установления диагноза составил 50,2 года.

Результаты

Среди 12 пробандов с диагнозом высокозлокачественных глиальных опухолей головного мозга, подвергшихся анкетированию, у 8 (66,7%) имел место отягощенный онкологическими заболеваниями анамнез (в 80% случаев – у женщин и в 57,1% случаев – у мужчин). В структуре онкологических заболеваний, которыми страдали родственники пробандов, имеющих высокозлокачественные глиальные опухоли головного мозга, наиболее часто встречались: рак кожи (20%), рак молочной железы (15%), рак легкого (15%), рак прямой кишки (15%), опухоль головного мозга (доброкачественная) выявлена только у 1 (5%) родственницы I линии

родства. Полученные результаты не коррелируют с данными, полученными в исследованиях M. Wrensch et.al.(1997) и B. Malmer et.al. (2006).

Выводы

1. Установлены наиболее частые опухоли у родственников пробандов, страдающих глиальными опухолями ГМ: рак кожи (20%), рак молочной железы (15%), рак легкого (15%), рак прямой кишки (15%). Глиальных опухолей не отмечено ни у одного родственника. 2. Необходимо дальнейшее изучение роли наследственных факторов в развитии глиом у жителей Беларуси.

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЕ ВЫСОКОДОЗНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАЗОВ РАКА В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Иванов П.И., Зубаткина И.С., Тумарова Д.И., Кузьмин А.В., Кубасов А.В., Плугарь И.В.

Радиохирургический Центр Международного Института Биологических Систем, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность: Метастатическое поражение головного мозга встречается у 10–40% онкологических больных. Возможности лечения, особенно при множественном поражении, ограничены. В настоящее время все большее применение получают методы локального облучения метастатических очагов высокой дозой радиации.

Материалы и методы

С ноября 2008 г. по декабрь 2014 г. в Радиохирургическом центре МИБС (Санкт-Петербург, Россия) 1750 пациентам с метастатическим поражением головного мозга было проведено стереотаксическое лучевое лечение в режимах радиохирургии или гипофракционирования на аппаратах Гамма-Нож (Leksell Gamma Knife, Elekta AB, Sweden) и Кибер-Нож (Cyber Knife, Accuray, USA). Большинство пациентов имели множественное метастатическое поражение головного мозга (92%). Распределение по локализации первичной опухоли было следующее: рак легкого 27%, рак молочной железы 24%, меланома 21%, рак ЖКТ 12%, рак почки 10%, другие локализации 6%. Средняя оценка функционального статуса пациентов по шкале Карновского составила 80 баллов. Для планирования облучения использовались данные МР-томографии с толщиной срезов 1 мм в режимах Т2, Т1 и Т1 с контрастным усилением и КТ. Дозы облучения при проведении радиохирургии составляли от 16 до 24 Гр по краю опухоли, при режиме гипофракционирования – от 24 до 30 Гр за 3 сеанса.

Результаты

Контрольное МРТ исследование проводилось по стандартному протоколу с интервалом в 3 месяца. Минимальный срок наблюдения составил 6 месяцев после лечения. Для оценки лучевого ответа проводился волюметрический анализ метастатических очагов, подвергнутых стереотаксическому облучению, при помощи программного обеспечения Leksell Gamma Plan Follow-up. Эффективность радиохирургического лечения (достижение локального контроля роста метастазов, т.е. уменьшение или стабилизация размеров очага) составила 94%. При этом облучение метастатического очага высокой дозой радиации с быстрым падением дозы за пределами мишени было одинаково эффективно для метастазов радиочувствительных и радиорезистентных опухолей. Режим гипофракционирования применялся для лечения метастазов большого объёма или в случае их локализации вблизи критических структур головного мозга. Использование этой методики позволяло подвести эффективную дозу радиации с высокой точностью и с соблюдением толерантных нагрузок на окружающие ткани мозга. Анализ продолжительности жизни методом Каплана-Майера показал, что продолжительность жизни пациентов после радиохирургии и гипофракционирования различалась в зависимости от RPA класса. Наибольшая медиана выживаемости отмечалась у пациентов в RPA I (более 12 месяцев).

Выводы

Стереотаксическое высокодозное лучевое воздействие (радиохирургия или гипофракционирование) является эффективным и относительно безопасным методом лечения метастазов рака в головной мозг и может использоваться в комплексном лечении онкологических пациентов при наличии соответствующих показаний.

ВЛИЯНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ГЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Корытова Л.И., Жабина Р.М., Григорьев С.Г., Мешечкин А.В., Пеганова Ю.А.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

В РНЦРХТ изучено влияние факторов на продолжительность жизни больных глиальными опухолями головного мозга.

Материалы и методы

Было исследовано сто семь различных факторов у 57 больных. Среди причин, влияющих на продолжительность жизни, выделили группы факторов: возраст, гистологическое строение опухоли, состояние больного по индексу Карновского, объем опухоли.

Комплекс признаков кодировали: возраст (X1), гистологическое строение опухоли (X3), состояние больного по индексу Карновского (X4), объем опухоли (X2). Значение градаций этих признаков кодировалось цифрами: возраст от 20 до 40 лет – 1, от 41 до 60 лет – 2, более 61 года – 3; объем опухоли менее 10см^3 – 1, от 10 до 15 см^3 – 2, от 16 до 20 см^3 – 3, более 21см^3 – 4; фибриллярно-протоплазматическая астроцитома G2 – 1, анапластическая астроцитома G3 – 2, глиобластома G4 – 3; индекс Карновского: от 81 до 100 % – 1, от 71 до 80 % – 2, от 61 до 70% – 3, от 60 до 50%. – 4, менее 50% – 5. По найденным значениям признаков рассчитывали дискриминантные функции (ЛДФ 1) и (ЛДФ 2), соответствующие продолжительности жизни больных более 3 лет (ЛДФ 1) и менее 3лет (ЛДФ 2) по формулам:

ЛДФ 1 = 56,98+X1*0,48–
–X2*0,07+X3*1,36+X4*1,02

ЛДФ 2 = 57,21+X1*0,51+X2*0,08+X3*1,65+
+X4*097

Результаты

Если ЛДФ 1 > ЛДФ 2, прогнозируют продолжительность жизни больных глиальными опухолями головного мозга более 3 лет. Если ЛДФ 1 < ЛДФ 2, прогнозируют продолжительность жизни больных менее 3 лет.

Выводы

Используя полученные значения ЛДФ 1 и ЛДФ 2, можно сформулировать алгоритм лечебных мероприятий, включающих оперативное лечение, химиотерапию, лучевую терапию (фракционирование разовой и суммарной дозы).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ЦИТОСТАТИКОВ ПРИ СИНХРОННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Кошкин Ю.А., Карташев А.В., Виноградов В.М.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, Санкт-Петербург

Актуальность

Злокачественные глиомы составляют от 30 до 60% первичных новообразований центральной нервной системы у взрослых, из них 16,7% – глиобластомы с медианой выживаемости 12-15 мес., а 17,9% – анапластические астроцитомы с медианой выживаемости 25–28 мес. Несмотря на интенсивную комбинированную терапию, прогноз остается крайне неблагоприятным.

Материалы и методы

120 больных злокачественными глиомами, прошедших в ФГБУ РНЦРХТ курс послеоперационной химиолучевой терапии.

Все пациенты были разделены на четыре однородные группы с учётом морфологического типа опухоли и используемых цитостатиков:

1. глиобластома/темозоломид (n = 34)
2. глиобластома/винкристин + производные нитрозомочевины (n = 47)
3. анапластическая астроцитома/темозоломид (n = 12)
4. анапластическая астроцитома/винкристин + производные нитрозомочевины (n = 27).

Облучение пациентов проводили на ЛУЭ энергией излучения 6 МэВ один раз в день, 5 раз в неделю. Разовая очаговая доза составляла 3 Гр, суммарная 51 Гр, что эквивалентно 61 Гр обычного фракционирования.

По достижении СОД в 18, 24, 30, 36, 42 и 48 Гр пациенты первой и третьей групп принимали темозоломид – 250 мг, всего за курс химиолучевой терапии – 1500 мг.

Больным 2 и 4 групп по достижении СОД в 18, 33 и 48 Гр внутривенно вводился винкристин в разовой дозе 1 мг. На следующий день – производные нитрозомочевины (ломустин 80 мг перорально или кармустин 50 мг внутривенно). На протяжении 3 недель химиолучевого лечения суммарные дозы препаратов соответственно составляли 3 и 240/150 мг.

Результаты

Сравнение результатов лечения проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни для малых групп.

Проведение послеоперационной химиолучевой терапии темозоломидом привело к достоверному увеличению средней продолжительности жизни. В группе глиобластома/темозоломид медиана выживаемости составила 14,5 мес. против 10,3 мес. при использовании винкристина с производными нитрозомочевины ($p < 0.05$). У больных анапластическими астроцитомами медиана выживаемости составила, соответственно, 18 (темозоломид) и 13 (винкристин/нитрозомочевина) месяцев ($p < 0.05$).

Выводы

Данная методика послеоперационной химиолучевой терапии хорошо переносилась пациентами вне зависимости от используемых препаратов. Не было отмечено увеличения частоты и степени тяжести лучевых осложнений. Полученные данные подтверждают целесообразность использования темозоломида в схемах лечения больных злокачественными глиомами.

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ КРИОХИРУРГИЯ ГЛУБИННЫХ ВНУТРИМОЗГОВЫХ ОПУХОЛЕЙ

Мартынов Б.В., Холявин А.И., Низковолос В.Б., Свистов Д.В., Алексеева Н.П.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, С.-Петербург, Россия
Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, С.-Петербург, Россия

Актуальность

Известно, что максимальное хирургическое удаление глиальной опухоли способствует увеличению продолжительности жизни. С другой стороны, во многих случаях расплатой за выживаемость является инвалидизация пациентов, которые до операции не имели неврологического дефицита. Использование стереотаксического метода может решить эту дилемму.

Материалы и методы

В клинике нейрохирургии ВМА с использованием метода стереотаксической криодеструкции прооперирован 131 пациент с глиальными новообразованиями, располагающимися в глубинных и функционально значимых отделах головного мозга. Опухоли располагались в области островка, центральных извилин, базальных ганглиев, таламуса, мозолистого тела и медиобазальных отделов височной доли. Локализация новообразований являлось противопоказанием к открытому удалению опухоли традиционным способом из-за высокого риска неврологических осложнений. Стереотаксический метод, благодаря малотравматичности доступа и возможности тщательного планирования вмешательства при помощи предоперационных МРТ и ПЭТ, позволил выполнить хирургическое лечение у этой группы пациентов. Опухоли разрушались закрытым способом при помощи криохирургической канюли, вводимой в опухоль через фрезевое отверстие. Наведение криохирургической канюли в целевые точки опухоли осуществлялось при помощи стереотаксического манипулятора «Ореол». Операции проводились под местной анестезией, с интраоперационным функциональным и клиникно-неврологическим контролем.

Результаты

В большинстве случаев проводили многопозиционную криодеструкцию, в нескольких зонах опухоли (до 11 траекторий введения стереотаксической криоканюли). Выполняли два типа операций:

1. Тотальная стереотаксическая деструкция опухоли. При этом очаги крионекроза полностью перекрывали объем новообразования. Операции выполнялись, когда объем опухоли не превышал 25–28 см^3 (что соответствовало линейному размеру около 3,5 см).

2. Локальная селективная стереотаксическая криодеструкция. Проводилась, когда размеры опухоли превышали 3,5 см. При таких размерах тотальная деструкция опухоли была невозможна из-за опасности нарастания отека и дислокации головного мозга в послеоперационном периоде. Вместо этого проводили избирательную деструкцию участков, расценивающихся как «зоны максимальной пролиферации опухоли». Выбор участков для деструкции осуществляли во время предоперационной стереотаксической МРТ или ПЭТ по максимальному накоплению контраста или радиофармпрепарата.

Преходящее ухудшение в неврологическом статусе отмечено у 32,1% прооперированных больных, однако в большинстве случаев развития или углубления неврологического дефицита отмечался его полный регресс и/или восстановление до предоперационного уровня к моменту

выписки из стационара. Только у 6,9% отмечен лишь частичный регресс двигательного дефицита, а у 1,5% – частичный регресс сенсорной афазии. Благодаря предоперационному планированию траекторий введения стереотаксического инструмента вне функционально значимых зон, не отмечено нарастания неврологической симптоматики, связанной с нейрохирургическим доступом. Также не отмечено кровоизлияний, связанных с прохождением канюли через мозг.

Послеоперационная летальность (связанная с формированием внутримозговой гематомы в зоне криодеструкции) составила 1,6%. По результатам стереотаксической биопсии фибриллярно-протоплазматическая астроцитома выявлена у 39,7% пациентов, анапластическая астроцитома у 38,2% пациентов, анапластическая олигодендроглиома у 1,5% больных, глиобластома у 20,6% пациентов.

Медиана продолжительности жизни пациентов для глиобластом и анапластических астроцитом составила 12,4 мес. и 46,9 мес., соответственно. Для больных с фибриллярно-протоплазматическими астроцитомами данный показатель составил 127,9 мес.

Выводы

Стереотаксическая криохирургия – новый метод малотравматичного хирургического лечения глубинных глиом, недоступных для открытого удаления. При этом выживаемость пациентов достоверно выше по сравнению с больными, лечащимися консервативно, и практически не уступает выживаемости больных, которым опухоль может быть удалена открытым способом.

ВЛИЯНИЕ РЯДА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПОКАЗАТЕЛЬ БЕЗРЕЦИДИВНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

1 Милюков С.М., 2 Паньшин Г.А., 1 Харченко Н.В., 1 Кунда М.А., 1 Запиров М.М., 2 Измайлов Т.Р.

1 ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов», г. Москва, Российская Федерация
2 ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии», г. Москва, Российская Федерация

Актуальность

При лечении глиом головного мозга низкой степени злокачественности (ГНСЗ), учитывая их неагрессивное течение, при невозможности проведения радикальной хирургической операции предпочитают проводить активное наблюдение с регулярным контролем процесса по данным МРТ/КТ. Прогноз относительно жизни таких пациентов остается неблагоприятным.

Материалы и методы

В РНЦРР с 2002г по 2014г проведено лечение 42 пациентам с ГНСЗ. Диагноз был морфологически верифицирован у 38 больных 90,5%), а 4 пациентам (9,5%) морфологическая верификация не проводилась (диагноз был установлен на основании клинико-рентгенологических данных). По степени злокачественности пациенты были распределены: grade 1–2 человека (4,8%), grade 2–36 (85,7%). У 25 пациентов (59,5%) была диагностирована астроцитома, у 8 – олигоастроцитома (19,1%), а у 5 – олигодендроглиома (11,9%). Супратенториальная локализация опухоли отмечалась у 34 (81%) больных, а у 8 (19%) – субтенториальная локализация. Средний возраст составил 37,86 лет (37,86 +/- 13,06). Среди них было 22 (52,4%) женщины и 20 (47,6%) мужчин. Функциональное состояние всех пациентов по шкале Карновского (ИК) составило от 50 до 90% (средний показатель 79,5% +/- 9,094). Тотальная или субтотальная резекция выполнена 29 пациентам (69%), 9 – СТБ (21,5%). Из общей группы больных химиолучевое лечение проведено 30 (71,4%), курс радиотерапии – 25 (59,5%), а 17 (40,5%) – химиотерапия.

Результаты

Нами проведен анализ кумулятивной безрецидивной выживаемости методом Каплана-Майера с использованием статистического критерия Log Rank (Mantel-Cox). Оценивались наиболее значимые прогностические факторы до начала лечения, а именно: функциональное состояние пациентов, наличие смещения срединных структур головного мозга с супратенториальной локализацией объемного образования, дебют опухолевого заболевания. Рецидив или продолженный рост опухолевого образования нами фиксировался только при подтверждении соответствующих изменений по данным контрольного обследования (КТ или МРТ головного мозга с контрастным усилением). Значимых различий показателей безрецидивной выживаемости в зависимости функцио-

нального состояния получено не было (Log Rank (Mantel-Cox) p = 0,554). Из общей группы больных более, чем 3 года без появления признаков рецидива или продолженного роста опухоли прожило 51,5% пациентов с ИК 80–100%, а в группе больных с ИК 50–70% этот показатель составил 55,6%, соответственно. Острый дебют опухолевого заболевания с развитием клиники инсульта (до постановки диагноза по данным нейровизуализации) рассматривался нами как независимый прогностический признак, в связи с отсутствием четкой корреляции с ИК наблюдаемых пациентов. Более, чем 3 года без признаков прогрессирования прожили 20,0% пациентов из общей группы с псевдоинсультным началом заболевания по сравнению с 29,7% пациентов, у которых заболевание начиналось с постепенного развития очаговой неврологической симптоматики или дебютировало с развития судорожного приступа, различия оказались статистически достоверными (Log Rank (Mantel-Cox) p = 0,015). У пациентов с супратенториальной локализацией опухоли получены статистически значимые различия в группах больных со смещением срединных структур головного мозга и без смещения (Log Rank (Mantel-Cox) p = 0,002). Из группы больных с супратенториальной локализацией 10% пациентов, у которых отмечалось смещение срединных структур головного мозга, прожили без признаков прогрессирования 3 года и 62,5% пациентов, у которых смещение срединных структур не отмечалось.

Выводы

В ходе дальнейшего исследования будут выделены более четкие прогностические факторы, влияющие на показатель безрецидивной выживаемости, на качество жизни пациентов, переносимость лечения, что поможет в будущем усовершенствовать существующие стандарты лечения ГНСЗ, повысить эффективность и результаты лечения данной группы больных.

РАЗРАБОТКА ЭФФЕКТИВНЫХ ПОДХОДОВ В ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЭПИЛЕПТОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

1 Халилов В.С., 1 Медведева Н.А., 2, 3 Холин А.А., 4 Кисляков А.Н.

1 ФГБУЗ Центральная Детская Клиническая Больница ФМБА России, г. Москва
2 Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики п/ф ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, г. Москва
3 ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения, г. Москва
4 Отделение психоневрологии №2, Российская Детская Клиническая больница Минздрава РФ, г. Москва

Актуальность

Опухоли, встречающиеся исключительно в детском возрасте, наиболее проблемны с точки зрения дифференциального диагноза, т.к. часто не имеют типичной для опухоли рентгенологической и клинической картины, способны имитировать другие объемные образования, и различные патологические состояния в тканях головного мозга

Материалы и методы

В исследование были включены 75 детей с опухолями головного мозга супратенториальной локализации (в возрасте от 5 мес. до 17 лет), проходившие обследование и лечение в отделениях нейрохирургии и психоневрологии №2 РДКБ в 2005–2013 гг. с катамнезом от 1 года до 6 лет. МРТ выполняли на аппарате GE Signa infinity 1,5 T до и после операции, динамический контроль – через каждые 6 месяцев. Стандартное исследование проводили на срезе толщиной 4–5 мм, шаг – 2 мм; режимы – T1 и T2 ВИ SE, FSE, FLAIR, DW. Применялось анестезиологическое пособие (методика седации севофлураном). Использовали внутрисосудистое контрастное усиление – полумолярное (гадопентенат димеглюмина). Хирургические операции выполнялись в РДКБ и НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. Гистологические образцы были фиксированы в забуференном формалине, залиты в парафиновые блоки, из которых были изготовлены срезы толщиной 3 микрометра.

Результаты

Согласно полученным данным, в количественном отношении, наиболее эпилептогенными опухолями явились дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (ДНЭО), которая сопровождалась эпилепсией в 100% случаев: во всех отмеченных случаях ДНЭО эпилептические приступы были дебютным, а в 4 из 5 – единственным клиническим признаком наличия опухоли. Наряду с ДНЭО, в нашем исследовании эпилептогенными были диффузные астроцитомы (ДА), в 91,7% случаев, у 11 из 12 пациентов и ганглиоглиомы (ГГ), в 80% случаев, у 8 из 10 пациентов. Характерными МРТ особенностями ДНЭО, ДА и ГГ как правило являлись – изоинтенсивный сигнал на T1 ВИ и варьирующий по интенсивности от умеренного до гиперинтенсивного в T2 и FLAIR ВИ. Масс-эффект был выражен в 8 случаях ДА, в 2

случаях ГГ и минимальный в 1 случае ДНЭО. Узловой тип опухоли был отмечен в 16 случаях из 25, кистозно-солидный вариант в 9 случаях, в 4 из них выявлено наличие мелкокистозной (пеноподобной) структуры. Локализация была преимущественно темпоро-инсулярной (височной и теменной по 7 случаев и 5 случаев лобной) в остальных 6 случаях были отмечены вовлечение нескольких долей и в одном затылочная локализация. ДНЭО копили контраст в 2 случаях из 5, ДА в 7 случаях из 12 и ГГ в 3 случаях из 10. Тип накопления в 7 случаях был очагово-точечным, у 3 пациентов был кистозно-узловой тип и в одном случае был узловой тип накопления. ДНЭО, ГГ и астроцитомы Grade I, II., могут копировать МР – характеристики друг друга, не иметь картины характерной для большей части опухолей головного мозга и мимикрировать под различные патологические состояния в его тканях. Отношение к контрастному усилению неоднозначное. Локализация преимущественно темпоро-инсулярная. Рост таких опухолей замедлен или отсутствует, не редко, эпилепсия дебютный и нередко единственный клинический симптом наличия образования

Выводы

Таким образом, в детском возрасте, при прогредиентном течении эпилепсии, ее фармакорезистентности при незначительных изменениях в неврологическом статусе, необходимо прежде всего, исключать наличие таких образований головного мозга как ДНЭО, ГГ и ДА.

МР – ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ДВОЙНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОПУХОЛЯМИ ВИСОЧНОЙ ДОЛИ У ДЕТЕЙ

1 Халилов В.С., 1 Медведева Н.А., 3 Кисляков А.Н., 1, 2 Холин А.А., 1 Бакаева Б.Р.

1 ФГБУЗ Центральная Детская Клиническая Больница ФМБА России. г. Москва,
2 Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики п/ф ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, г. Москва.
3 Отделение патологической анатомии «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения. г. Москвы

Актуальность

Ряд опухолей встречается исключительно в детском возрасте. Наиболее проблемными для визуализации являются образования, не имеющие для опухоли типичной МР и клинической картины. Есть мнение, что эпилептогенез может зависеть от гистологического типа опухолей и их сочетания с различными структурными дефектами и аномалиями развития головного мозга.

Материалы и методы

В исследование были включены 25 детей с гистопатологически подтвержденными опухолями височной доли, ассоциированными с симптоматической эпилепсией (в возрасте от 5 мес. до 17 лет), проходивших обследование и лечение в отделениях нейрохирургии и психоневрологии №2 РДКБ в 2007–2014 гг. с катамнезом от 1 года до 6 лет. МРТ выполняли на аппарате GE Signa infinity 1,5 Т до и после операции, динамический контроль – через каждые 6 месяцев. Стандартное исследование проводили на срезе 4–5 мм, шаг – 2 мм; режимы – Т1 и Т2, FLAIR, DW. МРТ с высоким разрешением (МРТ ВР) проводилась с толщиной среза 1,7 мм при шаге 0,1 мм, в режимах Т2, Т1 и FLAIR с применением специального гиппокампального позиционирования срезов (перпендикулярно длинной оси гиппокампа). Применялось анестезиологическое пособие (методика седации севофлураном), наркозный аппарат Aestiva-5, мониторное наблюдение на Datex-Ochmeda 5/S. Использовали внутрисосудистое контрастное усиление – полумолярное (гадопентенат димеглюмина) и одномолярным (гадобутрол). Хирургические операции выполнялись в РДКБ и НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.

Результаты. Во всех 25 случаях симптоматической ВЭ были выявлены изменения на МРТ кореллирующие с четкими фокальными данными на ЭЭГ. Тринадцати пациентам из 25, потребовался долгий динамический контроль и назначение МРТ ВР для проведения дифференциального диагноза между опухолевым процессом и способными мимикрировать эту патологию состояниями, когда образования не обладали типичными МР – характеристиками опухоли. Наряду с опухолями, выявленные на МРТ ВР – сопутствующие атрофия, высокая интенсивность МР – сигнала в гиппокампах и нарушение серо-белой дифференциации позволили предположить у 9-ти пациентов двойную патологию в ходе подготовки к хирургическому вмешательству. Гистопатологически подтвержденная двойная патология, была выявлена у пяти из этих 9-ти пациентов. У трех пациентов было отмечено

сочетание дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли (ДНЭО) с фокальной кортикальной дисплазией (ФКД) II типа, у одного сочетание ДНЭО с ганглиоглиомой (ГГ) и один случай сочетания мезиального темпорального склероза (МТС) с диффузной астроцитомой (ДА) Gr I. Аномальный гиппокапм был расположен у всех пациентов с той же стороны, что и опухоль. Также, отмечалось неоднозначное отношение выявленных изменений к контрастному усилению. Так, при использовании полумолярного препарата, минимальное контрастное усиление было отмечено в одном случае сочетания ДНЭО с ФКД II (кистозно-солидный тип), тогда как при использовании одномолярного препарата, контрастпозитивными были 3 случая. В двух случаях выявленные изменения локализовались в медиальных отделах височной доли, в парагиппокампальной извилине, у трех пациентов в переднелатеральных отделах височной доли. У 4 пациентов с двойной патологией, выявленной с помощью МРТ ВР во время проведения резекции под контролем электрокортикографии (ЭКоГ), отмечался выход эпилептогенной зоны за пределы изменений описанных на МРТ, потребовавший коррекции объема оперативного вмешательства.

Выводы. Новообразования височной доли, ассоциированные с симптоматической эпилепсией, встречающиеся в детском возрасте, могут не обладать специфической МР – картиной (симптом «+ ткань», перифокальный отек, масс-эффект, прогредиентный рост).

РАЗДЕЛ 14. ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

РЕКОНСТРУКЦИЯ ДЕФЕКТОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ

Sieber H., Weilert V., Hammacher A.

Мальтийская больница им. Св. Йогеннеса г. Дуйсбург, Германия.

Положительные результаты лечения пациентов со злокачественными опухолями челюстно-лицевой области, увеличение их продолжительности жизни ставят перед хирургами следующие задачи – восстановление целостности и объёма челюстных костей для полноценной реабилитации этой группы больных. Восстановление костной ткани после удаления её во время онкологических операций ставит особые условия для трансплантата, помещаемого в облучённые ткани. В этих случаях ре анастомозируемые трансплантаты на сосудистой ножке являются главным выбором хирурга. Обсуждаются преимущества, и недостатки возможных трансплантатов на примере трансплантата малой берцовой кости. Который позволяет полностью реабилитировать оральную реабилитацию пациента. Реконструкция челюсти, запланированная при помощи CAD/CAM, позволяет с высокой точностью получить гарантированно отличный результат операции, значительно уменьшив время операции, а для пациента такой подход является более щадящим оперативным вмешательством. Использование для восстановления объёма костной ткани и целостности челюстных костей ре анастомозируемых трансплантатов позволяет в короткие сроки создать условия для полноценной реабилитации этой группы больных.

НОВЫЕ АСПЕКТЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ

Weilert V., Sieber H.

Мальтийская больница им. Св. Йогеннеса г. Дуйсбург, Германия.

Реконструктивные операции челюстных костей ставят хирургов и ортопедов перед последующей сложной и ответственной задачей по восстановлению жевательной, речевой функции, эстетичного вида пациентов и, в итоге, социальной реабилитации пациента. Эти задачи могут быть решены после проведения протезирования пациента. Учитывая местный статус – наличие кожных трансплантатов в полости рта, рубцово-измененных тканей, протезирование таких пациентов становится большой проблемой и является, в определённой степени, вызовом для врача ортопеда – стоматолога. Использование у данного контингента больных дентальных имплантатов позволяет получить хорошие условия для фиксации съёмных протезов, а отдельных случаях и несъёмных конструкций. Возникающие в данном случае проблемы, это поведение имплантатов в трансплантате либо в облучённой кости. Условие для выбора системы имплантатов хорошая приживаемость имплантатов и бактериальная непроницаемость соединения имплантат – абатмент, обеспечивает в последующем профилактику переимплантита. Это, в свою очередь, сохраняет костную ткань у пациента, которая была у него воссоздана путём реконструктивного вмешательства.

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН

Саприна О.А.

НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

Актуальность

С каждым годом заболеваемость раком щитовидной железы(РЩЖ) увеличивается, преимущественно за счет увеличения заболеваемости лиц молодого и среднего возраста. Преимущественно РЩЖ болеют женщины, по данным разных авторов соотношение женщин и мужчин составляет 3:1–7:1. по нашим данным 4,24:1. Общепринято, что клиническое течение рака щитовидной железы у мужчин прогностически более неблагоприятное, что характеризуется распространенностью опухолевого процесса и определяет объем хирургического вмешательства.

Материалы и методы

В РАМН РОНЦ НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Блохина с 1962 по 1995 гг. получали лечение 195 мужчин с впервые установленным диагнозом рак щитовидной железы, в возрасте от 15 до 78 лет. Во всех случаях был диагностирован высокодифференцированный рак, папиллярный вариант составил 174 (89,2%), фолликулярный 21 (10,8%). Регионарные метастазы диагностированы у 160 (82%) пациентов, отдаленные метастазы в легкие и кости скелета выявлены у 11 (5,6%) пациентов. Было выполнено 31 (15,9%) гемитиреоидэктомий, 87 (44,6%) субтотальных резекций щитовидной железы и 77 (39,5%) тиреоидэктомии. Операции на шейных лимфатических коллекторах включали в себя: операцию Крайла, фасциально – футлярное иссечение клетчатки шеи и ее модификации, удаление паратрахеальной и претрахеальной клетчатки шеи. У 167 (85,6%) пациентов удалялась клетчатка шеи, из них у 29 (17,4%) удаление было двустороннее.

Результаты

Из 195 пациентов в 62 (31,8%) случаях был выявлен мультицентрический рост, в 59 (93,7%) случаях обнаружен при размерах соответствующих T1–T2. При T1 у 89 (87,3%) пациентов выявлены регионарные метастазы, при T2 у 30 (73,2%) пациентов. При размере более 4 см без прорастания капсулы – у 14 (63,6%) обнаружены метастазы в лимфатических узлах шеи, а при прорастании капсулы железы в 20 (90,9%) случаях. У 7 (3,6%) пациентов опухоль в ткани щитовидной железы при гистологическом исследовании не выявлена, но в лимфатических регионарных узлах – метастазы папиллярного рака. И у 1 пациента из общего числа больных в ткани щитовидной железы и в регионарных зонах опухолевого поражения не выявлено, но имелись отдаленные метастазы в лимфатические узлы подмышечной области.

Выводы

Учитывая высокий процент многофокусного поражения (31,8%) у мужчин, показано вне зависимости от размера первичного очага выполнять тиреоидэктомию. При распространенности опухоли соответствующим символам T1–T4 метастазы в пре и паратрахеальную клетчатку выявлены у 42 (21,5%) пациентов. При прорастании капсулы щитовидной железы регионарные метастазы диагностированы в 20 случаях, следовательно, целесообразно выполнение профилактической центральной шейной диссекции только данной категории больных.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИ-EGFR МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Владимирова Л.Ю., Агиева А.А., Енгибарян М.А.

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону, Россия.

Актуальность

Цетуксимаб представляет собой моноклональное антитело IgG1, обладающее высоким сродством к эпидермальному фактору роста, и блокирующее процесс фосфорилирования EGFR. Доказано, что цетуксимаб увеличивает эффективность лечения пациентов местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи.

Материалы и методы

В исследование было включено 30 пациентов с гистологически верифицированным местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи, различной степени дифференцировки (G1, G2, G3, G4), T3-4N0-1M0, ECOG < 1, с адекватной кроветворной функцией костного мозга, печени и почек. Все пациенты получали стандартную химиотерапию в сочетании с таргетной терапией: цисплатин 85 мг/м^2 или карбоплатин AUC5 в/в капельно в 1-й день ; 5-фторурацил 1000 мг/м^2 в/в капельно с 1–4 дни, цетуксимаб 400 мг/м^2 в 1 день в нагрузочной дозе, затем по 250 мг/м^2 в 8 и 15 дни в/в капельно. Оценка ответа опухоли проводилась с помощью инструментальных методов исследования, таких как УЗИ шейно-надключичных, подчелюстных лимфоузлов, спиральной компьютерной томографии головного мозга и шеи до и после лечения.

Результаты

Все пациенты находились на лечении в РНИОИ с 2013–2014 гг, в возрасте от 43 до 76 лет. Из них 25 мужчин (83,3%) и 5 женщин (16,7%). Наиболее частой локализацией у данной категории пациентов являлся рак языка – у 19 пациентов (63,3%), рак слизистой дна полости рта – у 6 (20%), рак гортани – у 3 (10,4%),рак нижней губы – у 1 (3,3%), нижней челюсти – у 1 (3,3%). Общий ответ в процессе лечения составил 93,3% (28 пациентов), из них у 16-ти (53,3%) пациентов наблюдалась частичная регрессия, стабилизация процесса – у 12 (40%), а прогрессирование заболевания отмечено у 2 пациенток (6,7%). Клинически было отмечено уменьшение болевого синдрома у 12 пациентов (40%), уменьшение отечности – у 6 (20%), эпителизация язв – в 8 наблюдениях (26,6%), уменьшение дисфагии – в 3 (10%), улучшение речи –в 1(3,4%). В процессе лечения зарегистрированы следующие проявления токсичности: лейкопения 1/2 степени – в 23,3% (7) наблюдений, тромбоцитопения 1 степени – в 33,3% (10), тошнота 2/3 степени – в 26,6% (8), рвота 1/2 степени – в 6,6% (2), диарея 2 степени – 10,2% (3). Анти-EGFR – специфическая токсичность цетуксимаба проявлялась угревой сыпью 1 степени в 20% (6) наблюдений, 2 степени – в 43,3% (13), 3 степени – в 20% (6), сухостью кожи 1 степени – в 6,6% (2), кожным зудом 1/3 степени – в 10,1% (3). Все осложнения поддавались медикаментозной коррекции и не потребовали отмены препарата. Все пациенты были успешно прооперированы. Срок наблюдения составил 14 месяцев.

Выводы

Добавление цетуксимаба к стандартной химиотерапии на неоадъювантном этапе лечения больного плоскоклеточным раком головы и шеи позволяет без значимого увеличения токсичности добиться быстрого и выраженного субъективного и объективного клинического эффекта.

ВОЗМОЖНОСТИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯЗЫКА

Геворков А.Р., Бойко А.В.

ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

Актуальность

Плоскоклеточный рак языка является агрессивным заболеванием, которое нередко диагностируется на поздней стадии и требует значительных по объему калечащих операций. Лучевая терапия в самостоятельном и комбинированном плане обеспечивает дополнительные возможности радикального лечения больных раком языка, в том числе с сохранением органа.

Материалы и методы

Исследование включило 130 пациентов с новообразованиями корня (39 больных, 30%) и подвижной части языка (91 больной, 70%) и без признаков отдаленного метастазирования. Преобладали больные с опухолями III и IV стадий (39% и 35% соответственно), инвазивным характером роста опухоли (88%) и регио-

нарными метастазами (70%). Следует отметить, что IV стадия превалировала у больных раком корня языка и значительно реже встречалась при первичной локализации в подвижной части языка (62% и 22% соответственно). Нерезектабельные опухоли составляли 38% поражений корня языка и 23% – подвижной части языка. Всем пациентам лечение начиналось с лучевой терапии. Облучение осуществлялось методом нетрадиционного фракционирования до СОД 40–50 Гр при комбинированном лечении и до СОД 60–70 Гр при самостоятельном консервативном лечении. Лекарственная радиомодификация проведена 104 (80%) пациентам. Самостоятельное консервативное лечение проведено 44 (34%) пациентам. Хирургическому лечению на втором этапе подверглись 86 (66%) больных раком языка, в том числе с сохранением органа у 59 (69%) из них.

Результаты

В результате облучения всех пациентов до предоперационных доз полная ремиссия отмечена в 21% случаев рака корня языка и 7% рака подвижной его части, частичный ответ зарегистрированы в 79% и 82% соответственно. Стабилизация и прогрессирование были диагностированы в 8% и 3% случаев рака подвижной части языка. Полный морфологический ответ в оперативно удаленных тканях был получен в 48% случаев при раке корня языка и в 22% случаев при раке подвижной его части. 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составили 70% и 58% соответственно, и не было достоверной разницы между локализациями. Таки образом, рак языка является агрессивной опухолевой патологией со значительными различиями в ответе на консервативное лечение, а значит, и в тактике лечения. Предложенные варианты лучевого лечения позволили у 34% больных отказаться от операции на первичном очаге, а у 69% подвергшихся комбинированному лечению выполнить органосохраняющие вмешательства, что в итоге дало возможность избежать инвалидизирующих операций в 103 из 130 (79%) случаев.

Выводы

Полученные результаты позволяют говорить об эффективности проведенных вариантов органосохраняющего лечения больных раком языка, в которых лучевая и химиолучевая терапия не только применялась в сочетании с операцией, но и нередко выступала как эффективная альтернатива хирургическому лечению.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ СОНОЭЛАСТОГРАФИИ (СЭГ) В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Костромина Е.В., Васильев Д.А., Берштейн Л.М., Раджабова З.А-Г., Красильникова Л.А., Чёрная А.В.

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

Актуальность

Европейская Федерация Обществ по Ультразвуковой технике в Медицине и Биологии (EFSUMB) настойчиво рекомендует в своих руководствах применение любого вида соноэластографии (СЭГ) в оценке узловых образований щитовидной железы, а также стандартизаций методик СЭГ (J. Bamber, D. Cosgrove et al., 2013).

Материалы и методы

С 2011 по 2014 гг. на базе НИИ онкологии им Н.Н. Петрова были обследованы 277 пациента (в возрасте от 18 до 82 лет (со средним возрастом 51,0 ± 16,4 лет), мужчины – 42, женщины – 235) с помощью компрессионной соноэластографии (strein – эластографии) на УЗ аппаратах Hitachi Vision 900, Aloka Prosound A7 со встроенной программой фирмы Hitachi компрессионной ЭГ с помощью линейного датчика 12 Мгц в качестве референтного метода использовался анализ результатов операций 125 пациентов и данных мультифокальных тонкоигольных цитологических исследований 240 больных.

Результаты

Все пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу вошли пациенты с эластотипами 0-2, величина специально вводимого соотношения (Strain Ratio, или SR) ≤ 3.0, цитологически верифицировался коллоидный зоб – у 139 (50,1%), пролиферирующая фолликулярная аденома – 13 (4,6%) пациентов; во вторую группу, включены 125 пациентов (20 (7,2%) – с фолликулярными аденомами и 120 (43,2%) случаев РЩЖ: 38 – фолликулярных и 82 – папиллярных карцином). Показано, что у больных с папиллярной формой РЩЖ преимущественно синий цвет или 4–5 эластотип при СЭГ встречался в 75.8% против 20,0% при аденомах ($x2 = 12,61$, $p = 0,0004$), SR ≥ 3.0 у больных с папиллярной формой РЩЖ выявлялась чаще

(71,2% против 31,6% при аденомах). Показатели диагностической чувствительности, специфичности и точности метода СЭГ равнялись 92,9%, 76,0% и 82,7%.

Выводы

Применение метода СЭГ повышает диагностическую дооперационную точность УЗИ рака щитовидной железы, особенно при папиллярном раке и улучшает качество наблюдения за пациентами с узловыми образованиями ЩЖ. Значение SR ≥3 и окрашивание узлового образования в режиме СЭГ в синий тон – высокоспецифичные критерии РЖЩ.

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ВТОРИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ОРБИТЫ

Енгибарян М.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность

Новообразования, прорастающие в орбиту из смежных областей относят ко вторичным опухолям орбиты. С целью изучения клинических особенностей опухолей данной локализации нами проанализировано 87 историй болезни пациентов с вторичным поражением орбиты, находившихся на лечении в Ростовском научно- исследовательском институте с 2007 по 2014 г.г.

Материалы и методы

Всем больным выполнялось общеклиническое обследование, офтальмологическое обследование, спиральная компьютерная томография, ФЛО органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, пункционная биопсия опухоли с цитологическим исследованием пунктата.

Результаты

Опухоль распространялась в орбиту с кожи век, коньюктивы, полости глаза, придаточных пазух носа, носоглотки. Первичная опухоль локализовалась на коже век у 19 (21,8%) человек. В этих случаях наряду с наличием опухолевого образования на коже век отмечались симптомы, связанные с воспалительными изменениями со стороны глаза. У 4 (4,6%) пациентов с опухолью носоглотки диагностировано прорастание в орбиту. В этих случаях наблюдалась клиническая симптоматика, обусловленная как внутриорбитальным распространением опухоли, так и поражением основания черепа. Превалировали явления диплопии, связанные с парезом и параличом отводящего нерва, сопровождающиеся экзофтальмом различной степени выраженности. Прорастание в орбиту внутриглазной опухоли имело место у 2 (2,3%) больных. Ведущим клиническим признаком являлась слепота пораженного глаза. В подавляющем большинстве случаев была диагностирована опухоль придаточных пазух носа – у 62 (71,3%) пациентов. Из них наиболее часто распространялся в орбиту рак верхнечелюстной пазухи – у 23 (37,0%) больных. В этих случаях клиническая картина зависела от направления роста опухоли. При прорастании новообразования через передний отдел верхней стенки пазухи отмечался экзофтальм со смещением глазного яблока кверху. Обтурация нижней глазничной вены сопровождалась отеком нижнего века, хемозом коньюктивы, расширением и извитостью передних цилиарных вен. В случаях распространения опухоли через задний отдел верхнечелюстной пазухи отмечался экзофтальм со смещением глазного яблока кпереди, неполное смыкание глазной щели с развитием вторичного кератита и помутнения роговицы. Вовлечение в процесс глазодвигательных мышц проявлялось развитием вертикальной диплопии. У 18 (29,1%) человек первичная опухоль диагностирована в клетках решетчатого лабиринта. Развивался экзофтальм со смещением глазного яблока кнаружи, ограничение движения глазного яблока за счет нарушения функций внутренней прямой мышцы глаза, упорное слезотечение, обусловленное обтурацией слезоотводящих путей. Наиболее редко наблюдалось поражение орбиты при злокачественных опухолях, исходящих из лобных пазух – у 2 (3,2%) человек. При этом отмечался экзофтальм со смещением книзу и кнаружи, диплопия при взгляде кверху, выраженные головные боли. В 19 (30,7%) случаях ввиду распространенности процесса определить первичную локализацию опухоли не представлялось возможным - наблюдалось сочетание вышеописанных симптомов в различных комбинациях.

Выводы

Таким образом, прорастание злокачественных опухолей в орбиту сопровождается развитием тех или иных клинических симптомов со стороны органа зрения. Знание и своевременное выявление этих признаков, позволяет оценить распространенность опухолевого процесса и выбрать правильную тактику планируемого лечения.

РЕКОНСТРУКТИВНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ ЭТАП В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ВНУТРЕННЕГО УГЛА ГЛАЗА, ВЕК И СМЕЖНЫХ ОБЛАСТЕЙ

Енгибарян М.А.

ФГБУ «Ростовский научно- исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность

Использование многочисленных способов пластики при реконструкции внутреннего угла глаза, век и тканей периорбитальной области лимитировано сложным рельефом данной области, невозможностью проведения адекватных послабляющих разрезов, высокими требованиями к функциональным и эстетическим результатам операции.

Материалы и методы

Целью исследования явилось изучение возможности использования различных вариантов пластики дефектов, образовавшихся после удаления местнораспространенных опухолей внутреннего угла глаза, век. Клинические исследования были проведены у 200 пациентов с местнораспространенными опухолями, находившихся на лечении в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте с 2000 по 2014 г. Всем больным проводились общеклинические исследования, осуществлялось комплексное офтальмологическое обследование, выполнялось рентгенологическое исследование органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости. Всем пациентам было выполнено хирургическое лечение с одномоментным реконструктивно- пластическим этапом. Оценку полученного эстетического результата проводили по 4-балльной шкале. Основной целью реконструктивного этапа являлось восстановление анатомической целостности век и окружающих зон лица с достижением максимального функционального и косметического эффекта. Для этого использовались различные способы ликвидации послеоперационных дефектов в зависимости от их величины и локализации.

Результаты

Транспозиционный кожный лоскут из переносья был использован у 21 (10,5%) пациента для пластики дефекта в области внутреннего угла глаза. У 30 (15,0%) больных дефекты внутреннего угла глаза сочетались с дефектами век и кожи носа. В этом случае применяли лоскут со лба. Для пластики дефектов век и наружного угла глаза использовали лепестковые лоскуты. У 16 (8,0%) пациентов с дефектом наружного угла глаза и верхнего века применяли лепестковые лоскуты с височной области и со лба. У 28 (14,0%) больных с дефицитом тканей в области наружного угла глаза и нижнего века, щеки – лепестковые и ротированные лоскуты с верхнего века, с височной области и щеки. В 25 (12,5%) случаях при образовавшемся дефекте наружного угла глаза и обоих век применялась комбинированная пластика с использованием двух перемещенных лоскутов. В 31 (15,5%) случае при тотальных и субтотальных дефектах нижнего века использовали лоскуты, перемещенные с кожи щеки. Для закрытия тотального дефекта нижнего века и щеки у 11 (5,5%) пациентов выполнили V–Y пластику. У 12 (6,0%) пациентов при образовании дефекта в медиальных отделах нижнего века в сочетании с дефектом области внутреннего угла глаза восстановление удаленных тканей осуществлялось за счет лоскута, перемещенного с верхнего века. При помощи «островкового» лоскута ликвидирован образовавшийся дефект у 26 (13,0%) пациентов. Заживление послеоперационной раны первичным натяжением отмечено у 176 (88,0%) пациентов. Эстетический эффект операции оценен как «отличный» у 102 (51,0%) пациентов, «хороший» – у 83 (41,5%), «удовлетворительный» – у 13 (6,5%). У 2 (1,0%) пациентов, при заживлении послеоперационной раны вторичным натяжением результат реконструктивно-пластического этапа расценен как неудовлетворительный, в связи, с чем была выполнена корригирующая операция.

Выводы

Таким образом, на современном этапе развития медицины улучшение результатов хирургического лечения опухолей внутреннего угла глаза, век и смежных областей не должно ограничиваться рамками только онкологических показателей. Одномоментное выполнение резекционного и восстановительного этапов операции должно быть непременным условием хирургического лечения, что позволяет восстановить адекватную функцию органа зрения, не откладывая проведение других видов противоопухолевого лечения, а также улучшить социальную и трудовую реабилитацию больных.

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ТАРГЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ГОРТАНИ

Енгибарян М.А., Светицкий П.В.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность

Проведение предоперационной химиотерапии позволяет уменьшить массу опухоли, снижает частоту развития рецидивов и метастазов по сравнению с комбинированным лечением, увеличивая выживаемость больных. В последние годы в арсенале противоопухолевых препаратов появился цетуксимаб.

Материалы и методы

С целью изучения эффективность предоперационной полихимиотерапии с включением в схему лечения моноклональных антител против рецепторов эпидермального фактора роста у пациентов с местнораспространенным раком гортани, нами были проведены клинические исследования у 21 пациента с местнораспространенным раком гортани. Всем больным в неоадьювантном режиме был проведен курс полихимиотерапии с использованием препаратов платины, 5-фторурацила и цетуксимаба. Лечение проводилось в течение 15 дней по схеме: цисплатин 150 мг/м^2 внутривенно капельно в первый день, 5-фторурацил 1000 мг внутривенно капельно с первого по четвертый день лечения. Цетуксимаб вводился в нагрузочной дозе 400 мг/м^2 в первый день лечения после обязательной премедикации. Еженедельная поддерживающая доза цетуксимаба составляла 250 мг/м^2. Результаты лечения оценивались через две недели после окончания консервативной терапии.

Результаты

Полных регрессий опухоли и прогрессирования заболевания не было отмечено ни в одном случае. Частичная регрессия опухоли зарегистрирована у 4 (19%) больных. В 17 (81%) случаях отмечена стабилизация процесса. Однако примечательно, что среди этой группы пациентов у 5 больных изменение размеров опухоли, соответствующее градации «без эффекта» общепринятой системы оценки результатов лечения, позволило выполнить органосохраняющую операцию на гортани. Из побочных эффектов, наблюдаемых в процессе лечения, наиболее значимыми были проявления кожной токсичности, резвившиеся у 18 (85,7%) человек в виде акнеподобных высыпаний. У двух (9,5%) пациентов отмечалась нейтропения. Среди всей группы пациентов с местнораспространенным раком гортани, получивших неоадьювантную химиотерапию с включением в схему лечения таргентных препаратов у 8 (38%) удалось выполнить органосохраняющие операции в объеме резекций гортани. В 13 (62%) случаев выполнена тотальная ларингэктомия. Была отмечена эффективность неоадьювантной терапии не только в отношении первичной опухоли, но и со стороны метастатически измененнных регионарных лимфатических узлов.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения возможностей таргентной терапии в лечении рака гортани, оценки отдаленных результатов с определением частоты рецидивирования и метастазирования опухоли, а также определения роли и места таргентной терапии среди традиционных методов противоопухолевого лечения.

СОЧЕТАННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЯЗЫКА

Жуманкулов А.М., Яременко А.И., Манихас Г.М., Остринская Т.В., Литвинов А.П., Лебедева Ж.С.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
СПБ ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Заболеваемость раком полости рта и ротоглотки составляет 1,1% в структуре общей онкологической заболеваемости населения России, занимает четвертое место среди опухолей головы и шеи. Среди опухолей данной локализации наиболее часто встречаются злокачественные опухоли языка. До 70% пациентов впервые обращаются к специалистам лишь в III–IV стадиях заболевания, когда хирургическое лечение сопряжено с высокой вероятностью функциональных и косметических дефектов. Метод брахитерапии в сочетании с дистанци-

онным облучением позволяет получить хорошие онкологические и функциональные результаты.

Материалы и методы

Работа проведена в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова и СПБ ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». Критерии включения в исследование: наличие у больного гистологически подтвержденного диагноза – плоскоклеточный рак языка средней и низкой степени дифференцировки, отсутствие отдаленных метастазов, отсутствие ранее проведенного специализированного лечения по поводу данной опухоли. Установка эндостатов, проводилась в условиях операционной под эндотрахеальным наркозом. Позиционирование эндостатов выполнялось при помощи КТ и МРТ, при установке соблюдалась параллельность эндостатов и расстояние между ними – 1,0–1,5 см.С привентивной целью накладывалась трахеостома и устанавливался желудочный зонд на весь период курса брахитерапии (5–7 дней). Рассчет дозы проводился в специальной планирующей системе. Брахитерапия выполнялась на аппарате Nucletron Microselectron HDR (радиоактивное вещество Иридий-192).

Результаты

В исследование включено 5 пациентов с диагнозом рак языка III–IV стадии: 4 женщины и 1 мужчина, проходивших терапию в ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова и СПБ ГБУЗ ГКОД в 2013–2015 гг. Средний возраст пациентов составил 53 года. Гистологически выявлен плоскоклеточный рак средней и низкой степени дифференцировки. Всем пациентам на первом этапе лечения проводилось 2–3 цикла неоадъювантной полихимиотерапии по схемам PF. Далее выполнялась оценка ответа на проводимую полихимиотерапию: в случае значительного регресса опухоли – 50% и более для опухолей с индексом T4a,b – проводилась дистанционная лучевая терапия в объеме СОД 46–60 Гр с последующим применением внутритканевой брахитерапии на первичный очаг в объеме СОД 16–32 Гр. У одного пациента с диагнозом Рак задней трети мобильной части языка III ст. T3N0M0 после проведения 2-х циклов полихимиотерапии по схеме PF наблюдался значительный регресс опухолевого процесса – 70%, а также отсутствовали регионарные метастазы, в связи с чем в самостоятельном режиме выполнена внутритканевая брахитерпия в объеме СОД 52 Гр. Получены следующие результаты: у трех пациентов с опухолевым процессом языка IV ст. (T4N0M0, T3N0M0, T3N2aM0) после проведения сочетанной лучевой терапии – 100% регресс опухоли, безрецидивный период составляет от 2 до 12 месяцев. У четвертого пациента - IV стадия T4bN2bM0 после проведения сочетанной лучевой терапии – значительный регресс опухолевого процесса, что позволило выполнить расширенно-комбинированную операцию на органах орофарингеальной области, безрецидивный период – 6 месяцев. В самостоятельном варианте внутритканевая брахитерапия выполнена у одного пациента с опухолью языка III ст. T3N0M0, безрецидивный период составляет 3 месяца.

Выводы

Брахитерапия является перспективным методом органосохраняющего лечения плоскоклеточного рака полости рта и ротоглотки. У пациентов с локальными опухолями применение брахитерапия позволяет достичь полного клинического эффекта в большинстве случаев, а при местно-распространенном опухолевом процессе обеспечить выраженный паллиативный эффект.

ОПЫТ ТОТАЛЬНОЙ \ СУБТОТАЛЬНОЙ ГЛОССЭКТОМИИ С СОХРАНЕНИЕМ ГОРТАНИ

Карпенко А.В., Сибгатуллин Р.Р., Бойко А.А., Белова Е.Н., Джалилов Д.Н., Роман Л.Д.

Ленинградский областной онкологический диспансер, Санкт-Петербург, РФ

Актуальность

Тотальное удаление языка с сохранением функционально полноценной гортани является одной из самых сложных проблем в онкологии головы и шеи. Данное сообщение обобщает опыт применения микрохирургической аутотрансплантации для пластики тотальных\ субтотальных дефектов языка при сохраненной гортани.

Материалы и методы

С 2011 по 2014 год прооперировано 9 пациентов (5 мужчин и 4 женщины) в возрасте от 36 до 60 лет (средний возраст – 42,9 года) с первичными опухолями, локализованными в мобильной порции языка (5 пациентов), основании языка (3) и боковой стенки глотки (1) с распространенностью первичной опухоли соот-

ветствовавшей индексу T4a. Всем больным проводилось удаление опухоли, которое кроме глоссэктомии включало в себя удаление боковой стенки глотки (9 больных), краевую или сегментарную резекцию нижней челюсти (3 и 1), резекцию подъязычной кости (2), мягкого неба (1), надгортанника (1). Шейная диссекция носила двусторонний характер у 3 пациентов. Реконструкция выполнялась с помощью переднелатерального бедренного лоскута, который в 4 случаях реиннервировался ветвью подъязычного нерва. Пексия подъязычной кости к симфизу нижней челюсти проводилась в 2 случаях. Всем больным проводилась адьювантная лучевая\химиолучевая терапия.

Результаты

1 лоскут был потерян из-за артериального тромбоза. Повторная пластика произведена лучевым лоскутом. Еще в одном случае произведено удачное повторное наложение артериального анастомоза. В остальных случаях послеоперационный период протекал гладко. Пациенты были деканюлированы в сроки от 4 до 8 дней (в среднем 6,1). 8 пациентов (89%) возобновили пероральный прием пищи через 10–13 дней (в среднем – 11,4). Послеоперационный диагноз соответствовал индексу N2a у 1, N2b у 5 , N2c у 3 пациентов. Средняя толщина опухоли была равна 4 см (2,5–6,0). Периваскулярное\периневрально распространение отмечено у 8 пациентов (89%). Среднее количество метастатически измененных л\у, выделенных из клетчатки шеи с одной стороны составило 5,6 (1–13). В отдаленном периоде умерло 5 пациентов от прогрессирования заболевания (3 в течение 1-го года, 1–2-го). 3 пациента живы без признаков рецидива заболевания при сроке наблюдения 12, 17 и 39 месяцев.

Выводы

Современные методы реконструкции позволяют добиться удовлетворительных функциональных результатов у данной крайне неблагоприятной группы больных. Однако, онкологические результаты остаются весьма печальными, что обуславливает выработку новых подходов с использованием более эффективных методов адьювантного и неоадьювантного лечения.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИ-EGFR МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Владимирова Л.Ю., Агиева А.А., Енгибарян М.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ России, Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность

Цетуксимаб представляет собой моноклональное антитело IgG1, обладающее высоким сродством к эпидермальному фактору роста, и блокирующее процесс фосфорилирования EGFR. Доказано, что цетуксимаб увеличивает эффективность лечения пациентов местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи.

Материалы и методы

В исследование было включено 30 пациентов с гистологически верифицированным местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи, различной степени дифференцировки (G1, G2, G3, G4), T3–4N0–1M0, ECOG < 1, с адекватной кроветворной функцией костного мозга, печени и почек. Все пациенты получали стандартную химиотерапию в сочетании с таргетной терапией: цисплатин 85 мг/м^2 или карбоплатин AUC5 в/в капельно в 1-й день ; 5-фторурацил 1000 мг/м^2 в/в капельно с 1–4 дни, цетуксимаб 400 мг/м^2 в 1 день в нагрузочной дозе, затем по 250 мг/м^2 в 8 и 15 дни в/в капельно. Оценка ответа опухоли проводилась с помощью инструментальных методов исследования, таких как УЗИ шейно-надключичных, подчелюстных лимфоузлов, спиральной компьютерной томографии головного мозга и шеи до и после лечения.

Результаты

Все пациенты находились на лечении в РНИОИ с 2013–2014 гг, в возрасте от 43 до 76 лет. Из них 25 мужчин (83,3%) и 5 женщин (16,7%). Наиболее частой локализацией у данной категории пациентов являлся рак языка- у 19 пациентов (63,3%), рак слизистой дна полости рта – у 6 (20%), рак гортани- у 3 (10,4%),рак нижней губы – у 1 (3,3%), нижней челюсти – у 1 (3,3%). Общий ответ в процессе лечения составил 93,3% (28 пациентов), из них у 16-ти (53,3%) пациентов наблюдалась частичная регрессия, стабилизация процесса – у 12 (40%), а прогрес-

сирование заболевания отмечено у 2 пациенток (6,7%). Клинически было отмечено уменьшение болевого синдрома у 12 пациентов (40%), уменьшение отечности – у 6 (20%), эпителизация язв – в 8 наблюдениях (26,6%), уменьшение дисфагии – в 3 (10%), улучшение речи – в 1 (3,4%). В процессе лечения зарегистрированы следующие проявления токсичности: лейкопения 1/2 степени – в 23,3% (7) наблюдений, тромбоцитопения 1 степени – в 33,3% (10), тошнота 2/3 степени – в 26,6%(8), рвота 1/2 степени – в 6,6%(2), диарея 2 степени-10,2%(3). Анти-EGFR -специфическая токсичность цетуксимаба проявлялась угревой сыпью 1 степени в 20% (6) наблюдений, 2 степени – в 43,3% (13), 3 степени – в 20% (6), сухостью кожи 1 степени – в 6,6% (2), кожным зудом 1/3 степени – в 10,1% (3).

Все осложнения поддавались медикаментозной коррекции и не потребовали отмены препарата. Все пациенты были успешно прооперированы. Срок наблюдения составил 14 месяцев.

Выводы

Добавление цетуксимаба к стандартной химиотерапии на неоадъювантном этапе лечения больного плоскоклеточным раком головы и шеи позволяет без значимого увеличения токсичности добиться быстрого и выраженного субъективного и объективного клинического эффекта.

ВИДЕОЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ТЕХНИКА ВАВА)

Лядов В.К., Неклюдова М.В., Пашаева Д.Р.

ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Актуальность

В настоящее время в мире разрабатывается эндоскопическая методика резекций щитовидной железы. Данный вариант операции позволяет не оставлять рубцов на шее пациента и минимизировать сроки реабилитации после оперативного лечения. Нами выполнено 13 подобных операций (12 гемитиреоидэктомий и 1 тиреоидэктомия).

Материалы и методы

Проведен проспективный анализ историй болезни 65 пациентов, прооперированных по поводу заболеваний щитовидной железы с марта 2014 года по январь 2015 года. В исследуемой группе оценивались результаты 13 операций по эндоскопической методике резекции щитовидной железы (все пациентки были женщины, средний возраст 31 ± 6). Отметим, что в исследуемую группу пациенты тщательно отбирались по нескольким критериям: женский пол, молодой и средний возраст, отсутствие в анамнезе заболеваний молочных желез, отсутствие тиреоидита, размер узлового образования до 3 см, желание пациента.

В контрольную группу вошли данные 52 пациентов (женщин 47, мужчин 5, средний возраст 46 ± 6 лет), которым была выполнена тиреоидэктомия, гемитиреоидэктомия по поводу различных заболеваний щитовидной железы.

Результаты

Для эндоскопической резекции щитовидной железы выполняли 2 параареолярных разреза длиной 5 мм, разрез в подмышечной впадине со стороны здоровой доли щитовидной железы длиной 5 мм и доступ в противоположной подмышечной впадине длиной 12 мм. После отсепаровки клетчатки передней поверхности шеи и инсуффляции 5 мм рт.ст. углекислого газа в межфасциальное пространство выполнялось рассечение по средней линии передних мышц шеи. Далее визуализировали щитовидную железу, рассекали ее по перешейку с помощью гармонического скальпеля. Мобилизовав пораженную долю с опухолью, пересекали нижний сосудистый пучок с мобилизацией латерального края доли. Выделив и проследив возвратный гортанный нерв на протяжении, клипировали и пересекали верхний сосудистый пучок. Гемитиреоидэктомия заканчивалась удалением препарата в контейнере через 12 мм доступ. На грудную стенку после ушивания ран накладывали давящую повязку.

В исследуемой группе отмечено одно интраоперационное осложнение: сквозное повреждение перстневидного хряща гармоническим скальпелем, что потребовало эндоскопической пластики дефекта и активного дренирования зоны операции в течение 7 суток. В контрольной группе у одной пациентки развилась гипокальциемия, требовавшая внутривенного введения препаратов кальция в течение 7 суток. Средняя продолжительность операции в исследуемой группе составила 152,2 ± 43,9 мин, в контрольной группе 71,1 ± 23,2 мин ($p > 0,05$). Средняя продолжительность госпитализации в исследуемой группе составила 2,8 ± 0,8 койко-дня, в контрольной группе – 1,6 ± 0,7 койко-дня.

Выводы

Эндоскопическая тиреоидэктомия выполнима при адекватном техническом оснащении, наличии достаточного практического навыка операционной бригады. Основное преимущество данной методики – отсутствие послеоперационного рубца на шее, а также улучшенная визуализация возвратного гортанного нерва и паращитовидных желез.

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ГЛАЗА И ЕГО ПРИДАТОЧНОГО АППАРАТА (ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
БГОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

Выживаемость онкологических больных – главный критерий, отражающий деятельность онкологической службы на популяционном уровне.

Материалы и методы

Исследование обобщает материалы единственного в Росии ПРР СПб, работающего по международным стандартам и располагающего полной базой всех случаев злокачественных новообразований (более 400 000 наблюдений) по всем рубрикам МКБ-10. В работе представлена динамика показателей наблюдаемой и относительной выживаемости больных со злокачественными новообразованиями глаза и его придаточного аппарата (С69). Отдельно проанализированы показатели выживаемости по новообразованиям сосудистой оболочки глаза (С69.3) в сравнении со среднеевропейскими уровнями (Программа Eurocare-3 и Eurocare-4). Учитывая редкость возникновения опухолей сосудистой оболочки глаза, для расчета 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости мы сгруппировали материал в 2 группы: заболевших в 1994– 2000 годах и заболевших в 2001–2005 годах. Общее число наблюдений составило 337 случаев для всей рубрики С69, в том числе 182 случая заболевания злокачественными новообразованиями сосудистой оболочки глаза. Сравнение показателей выживаемости для различных территорий должно осуществляться только на основе расчета показателей относительной выживаемости.

Результаты

Полученные данные свидетельствуют об увеличении 5-летней относительной выживаемости за два сравниваемых периода по всей рубрике С69 для мужчин с 63,2 до 72,4%, для женщин – с 68,2 до 75,6%. Пятилетняя относительная выживаемость больных со злокачественными новообразованиями сосудистой оболочки глаза (С69.3) также существенно улучшалась (у мужчин с 54,4 до 75,1%, у женщин – с 72,9 до 83,9%).

Очевиден рост показателей наблюдаемой и относительной выживаемости во всех периодах наблюдений. Исследователями были избраны 2 периода наблюдения: первый – 1991–1994 гг. (Eurocare-3) и второй – 1995–1999 гг. (Eurocare-4). По этим двум периодам 5-летняя наблюдаемая и относительная выживаемость больных в среднем по европейским раковым регистрам возросла для мужчин – наблюдаемая с 57,0 до 59,3%, относительная с 65,0 до 68,7%, для женщин – осталась практически без изменений: наблюдаемая 66,0 и 65,5%, и относительная выживаемость 74,0 и 72,9% соответственно.

Выводы

Наши расчеты показателей выживаемости за годы, близкие к периоду, избранному для программ Eurocare-3 и 4, показали практически те же результаты.

СЕЛЕКТИВНЫЕ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА РОТОГЛОТКИ

Ольшанский М.С., Редькин А.Н., Знаткова Н.А., Стикина С.А., Тищенко О.Л., Константинова Ю.С.

БУЗ ВО «ВОКОД», ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия

Актуальность

Селективная внутриартериальная химиотерапия и химиоэмболизация в сочетании с лучевой терапией могут рассматриваться как способ повышения эффективности лечения местнораспространенных опухолей ротоглотки.

Материалы и методы

С 2013 г. селективная внутриартериальная химиотерапия (СВАХТ) и химиоэмболизация (ХЭ) опухолевых сосудов использовались при лечении 23-х пациентов с III (T2-3N0-1M0) и IV (T2-4 N1-2 M0) стадиями гистологически верифицированного плоскоклеточного рака ротоглотки, у которых другие методы лечения были неэффективными или противопоказанными. Схема СВАХТ включала цисплатин 75 мг/м^2 и 5-фторурацил 750 мг/м^2, которые вводились селективно в течение 35–50 мин в артериальные ветви, непосредственно питающие опухоль. Курсы СВАХТ повторялись через 21 день.

Все пациенты были условно разделены на 2 группы. У 9 пациентов (1-я группа) СВАХТ (в сочетании или без сочетания с ХЭ) являлась самостоятельным и единственным методом лечения. Один курс СВАХТ был проведен 2 пациентам, два курса СВАХТ проведено 4 пациентам (у одного с ХЭ), три курса СВАХТ (в сочетании с ХЭ) – двум пациентам с высоким риском кровотечения. У 1 пациента было проведено 7 курсов СВАХТ.

У 14 пациентов (2-я группа) лечение включало 1–2 курса индукционной СВАХТ, после чего в течение суток начинали ЛТ (2 Гр х 5 раз в неделю до СОД 70 Гр). Очередность курсов СВАХТ в период облучения составляла 21 день.

Результаты

В первой группе пациентов стабилизация процесса была достигнута у всех пациентов. Все 9 пациентов первой группы, считавшиеся ранее инкурабельными, пережили один год. У 7 больных удалось предотвратить возможное кровотечение. Общая 2-х летняя выживаемость составила 67%. Два с половиной года пережили 5 из 9 (56%) пациентов.

Во второй группе из 14 пациентов срок наблюдения составил 18 мес. У 10 из 14 пациентов регресс опухоли составил более 60%. Общая одногодичная выживаемость в этой группе составила 86% (12 из 14 человек живы), только 2 из 14 (14%) не пережили 12 мес.

Выводы

СВАХТ и ХЭ в сочетании с ЛТ являются перспективным методом лечения больных местнораспространенным раком ротоглотки, у которых другие методы невыполнимы или малоэффективны, например, в случае продолженного роста опухоли после завершения ХЛЛ, а также при угрозе кровотечения.

ХИРУРГИЯ СПАСЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОГО РАКА ПОСЛЕ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Остринская Т.В.

СПб ГБУЗ Городской клинический онкологический диспансер, г.Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Операции, проводимые после полного курса лучевой терапии при продолженном росте, либо рецидиве новообразования называются в англоязычной литературе «salvage surgery» (хирургия спасения). Исследование посвящено анализу послеоперационных осложнений и выживаемости пациентов, подвергнутых подобным хирургическим вмешательствам.

Материалы и методы

Одноцентровое проспективное исследование проведено в 2010–2014 гг. Критерии включения:

1. Гистологически подтвержденный рецидив/продолженный рост плоскоклеточного рака ротоглотки без отдаленных метастазов (мтс).

2. Обязательное хирургическое лечение.

Включено 76 пациентов (65 мужчин и 11 женщин, средний возраст 56 лет). Средняя лучевая доза на очаг – 66 Гр. и 42 Гр. на зоны регионарного лимфооттока. 44 (58%) пациентов имели прогрессирование заболевания, 32 (42%) имели рецидив со средним интервалом между окончанием лучевой терапии и прогрессированием 13,5 месяцев. Локализация опухоли: миндалина и боковая стенка глотки – 42 (55%), корень языка и язычно-миндаликовой борозда – 28 (37%), мягкое небо – 6 (8%). Пациенты после включения были рестадированы в соответствии с седьмым изданием классификации AJCC 2009 (rTNM). Большинство рецидивных опухолей 48 (63%) классифицированы как rT2-3. В 14 (18%) случаях после лучевой терапии первичный очаг был излечен (rT0), но имелись регионарные мтс. rN0 выявлено у 27 (36%) пациентов, остальные 49 (64%) имели регионарные мтс. Распределение по стадиям: II – 9 (12%), III – 32 (42%), IV – 35 (46%) опухолей.

Результаты

Расширенно-комбинированные операции выполнены у 62 (82%) пациентов, 14 (18%) больным с rT0 произведены только операции на шее. Чаще с целью резекции опухоли применяли доступы с нарушением целостно-

сти нижней челюсти – сегментарная резекция нижней челюсти 32 (52%) и мандибулотомии – 20 (32%). Реже применяли доступы, не затрагивающие нижнюю челюсть: внутриротовой – 3 (5%), фаринготомии – 5 (8%), резекция языка с ларингэктомией – 2 (3%). Для пластики дефекта использовали лоскуты: большой грудной мышцы – 35 (56%), кивательной мышцы – 6 (10%), передние мышцы шеи – 7 (11%), торакодорзальный – 5 (8%), височно-фасциальный – 1 (2%), лучевой свободный с микрососудистой техникой – 3 (5%). Закрытие дефекта местными тканями выполнено у 5 (8%).

После операции пациенты находились в стационаре в среднем 23 дня, среднее время деканюляции 25 дней (исключая 2 человек с пожизненной трахеостомой). Среднее время зондового питания 29 дней (исключая 3 пациентов, потребовавших постоянной гастростомы из-за невозможности питания через рот после операции).

Общие осложнения имелись в 11 (8,4%) случаях (пневмония – 4, сердечно-сосудистые – 2, послеоперационный психоз – 1, почечная недостаточность – 1, желудочно-кишечное кровотечение – 1). 2 пациента умерло в раннем послеоперационном периоде (острая сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии). Местные осложнения развились у 29 (38%) пациентов, причем 8 из них имели сочетанные осложнения (свищи/оростомы – 21, частичный/полный некроз лоскута или кожи шеи – 16, кровотечение из крупных сосудов – 2, тромбоз микрососудистого анастомоза – 1). Полную резекцию опухоли удалось выполнить в 61(80%) случае, так как в 15(20%) случаях после гистологического исследования выявлены неблагоприятные факторы: у 9 пациентов край резекции менее 5 мм от опухоли, у 2 – по краю резекции обнаружена опухоль, у 4 – распространение опухоли за капсулу лимфоузла. Из 27 человек с rN0 у 8 (30%) человек после операции выявлены мтс в л/у шеи (pN+). Костная инвазия исследована только у 39 пациентов с сегментарной резекцией, выявлена у 4 (10%) из них.

Средний период наблюдения 18 месяцев. 32 (42%) пациента умерло, из них 27 (84%) от прогрессирования опухоли, живы с рецидивом – 10 (13%), живы без рецидива – 34 (45%). Общая двухлетняя выживаемость составила 72%, безрецидивная двухлетняя – 50%.

Выводы

Хирургия спасения, применяемая у пациентов с рецидивами орофарингеального рака, остается трудоемким вмешательством, ассоциированным с высоким уровнем осложнений, низким локорегионарным контролем и низкой выживаемостью. Но хирургическая операция является единственной надеждой на спасение или продление жизни данной категории пациентов.

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ ЛИЦЕВОГО СКЕЛЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВЫ ШЕИ

Поляков А.П., Харазян А.Э., Назярян Д.Н., Епифанов С.А., Решетов И.В., Лебедь З.С.

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, кафедра онкологии и пластической хирургии Института повышения квалификации ФМБА РФ, Москва,
Научно-клинический и образовательного центра пластической хирургии Первого медицинского государственного университета имени И.М. Сеченова
НКЦО Отриноларингологии ФМБА России
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
ФГБОУ ВПО «МГТУ им Н.Э. Баумана»

Актуальность

Улучшение функциональной и социальной реабилитации пациентов после радикального удаления местно-распространенных злокачественных опухолей сопровождающихся резекцией лицевого скелета.

Материалы и методы

С 1992 г. по 2014 г. проведено лечение 177 пациентов. Первичные опухоли были у 33% пациентов, рецидивные опухоли у 56,2%. III и IV стадия опухолевого процесса установлена в 85%. Дефекты нижней челюсти устранены у 43% больных, верхней челюсти – у 28% и сочетанные дефекты верхней и нижней челюсти в 15% наблюдений. Краниофациальные дефекты сформированы у 14% пациентов. Для устранения дефектов использовано 200 костных аутотрансплантатов: 8 лучевых, 19 подвздошных, 28 малоберцовых, 124 реберно-мышечных, 2 лопаточных, 3 реберно-лопаточных. У 29 пациентов выполнена комплексная микрохирургическая реконструкция с использованием дополнительного висцерального или кожно-мышечного лоскута. Реконструкции выполнялись одномоментно (62%) и в отсроченном порядке (38,%). В качестве комплексной реабилитации выполнялось отсроченное эндопротезирование ВНЧС и различные варианты

челюстно-лицевой ортопедической реабилитации и эндопротезирования средней зоны лица.

Результаты

Общая частота некрозов костных аутотрансплантатов составила – 5,7%. Функционально реабилитированы 83% больных в общей группе больных. Наименьший показатель реабилитации – 69% в группе больных с комбинированными дефектами нижней челюсти, полости рта, ротоглотки и мягких тканей. Разработан алгоритм выбора костного реваскуляризированного аутотрансплантата в зависимости от варианта дефекта лицевого скелета. Имплантация и зубное протезирование выполнено в 16% наблюдений.

Размер, локализация, функциональная значимость, а так же объем дефекта мягких тканей и наличие дефекта основания черепа являются основными критериями для выбора варианта костного аутотрансплантата при реконструкции лицевого скелета у онкологических больных. Наиболее сложная для реабилитации группа больных с комбинированными дефектами нижней челюсти, дна полости рта, ротоглотки и мягких тканей лица.

Выводы

Комбинация метода микрохирургической аутотрансплантации тканей с инновационными технологиями челюстно лицевой реабилитации позволяет полноценно реализовывать задачи комплексной социальной и функциональной реабилитации пациентов.

ВИДЕОАССИСТИРОВАННЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ИЗ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ДОСТУПОВ

Поляков А.П., Севрюков Ф.Е., Ратушный М.В., Маторин О.В., Филюшин М.М., Васильев В.Н., Ребрикова И.В.

«Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Актуальность оценить безопасность видеоассистированных операций на щитовидной железе у больных с доброкачественными и высокодифференцированными злокачественными новообразованиями щитовидной железы с использованием современных хирургических технологий видеоассистированных вмешательств из малоинвазивного доступа.

Материалы и методы в отделении микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена с 2000 г. выполнены видеоассистированные операции на щитовидной железе из малоинвазивного бокового доступа на шее с помощью видеоэндоскопической техники, при аденоме и дифференцированном раке щитовидной железы T1-T2N0M0 – 329 больным, из подмышечного доступа 10. Предварительно пациентам выполнялась мультифокальная тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы под контролем ультразвука не только из узловых образований, но и визуально нормальной ткани. При этом в правой и левой доле осуществляют биопсию трех участков ткани щитовидной железы, а в перешейке одного. Для точного определения местоположения узлового образования в ткани железы, выполнялась компьютерная томография щитовидной железы с 3D моделированием для планирования малоинвазивного доступа. Объем хирургического вмешательства: гемитиреоидэктомия с истмусэктомией, субтотальная резекция щитовидной железы.

Результаты

длительность видеоассистированной операции на щитовидной железе из бокового доступа на шее составила в среднем 45 минут, из подмышечного 180 минут. Интраоперационных осложнений не было. Больные были выписаны на 2–3-и сутки после операции

Выводы

боковой мини-доступ на шее и подмышечный доступ позволяют выполнить видеоассистированную резекцию щитовидной железы при доброкачественных и высокодифференцированных злокачественных новообразованиях в адекватном объеме, с хорошим косметическим эффектом

КРИОХИРУРГИЧЕСКИЙ И КРИО-ЛУЧЕВОЙ МЕТОДЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ КОЖИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Пустынский И.Н., Кропотов М.А., Ткачев С.И., Алиева С.Б., Таболиновская Т.Д., Бржезовский В.Ж.

**ФГБНУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина.
Отдел опухолей головы и шеи. Радиологическое отделение. Отделение координации научных исследований научно-организационного отдела. Москва, Российская Федерация.**

Актуальность

Рак кожи наиболее часто (80–90%) локализуется в области головы и шеи. Особое клиническое значение злокачественных новообразований кожи данной локализации требует дифференцированного подхода к выбору метода лечения в зависимости от распространенности, локализации, клинической и морфологической формы опухоли.

Материалы и методы

Исследованы результаты лечения 352 больных раком кожи, находившихся в отделении опухолей головы и шеи РОНЦ им. Н.Н.Блохина с 1998 по 2012 гг. Среди больных было 158 (44,9%) мужчин и 194 (55,1%) женщин в возрасте от 24 до 107 лет, средний возраст – 66,7 лет. Базальноклеточный рак кожи диагностирован у 295 больных (83,8%), плоскоклеточный рак – 57 (16,2%). В 120 наблюдениях опухоли имели максимальный размер до 2 см (T1), рак кожи размером более 2 см без поражения экстрадермальных структур (T2) был диагностирован у 170 больных. У 62 больных местно-распространенные формы новообразований поражали мышечную, хрящевую или костную ткани. Согласно современным клиническим рекомендациям 332 (94,3%) новообразований относились к группе высокого риска рецидива. Криодеструкция опухоли была произведена у 195 больных, хирургическое удаление опухоли – 82 и 75 больным с распространенными формами рака кожи проводилось крио-лучевое лечение по разработанной в клинике методике. Каждый метод лечения применялся в соответствии с разработанными показаниями.

Результаты

При последующем наблюдении за пациентами в сроки от двух до 14 лет (медиана 6 лет) рецидивы рака кожи возникли у 24 (6,8%) больных, в том числе при новообразованиях, не выходящих за пределы кожных покровов – в 13 (4,5%) случаях, при поражении опухолью экстрадермальных структур – 11 (17,7%). Метастазы в регионарных лимфатических узлах шеи диагностированы у 6 (10,5%) больных плоскоклеточным раком кожи. От прогрессирования заболевания умерли 8 (2,3%) больных, во всех случаях наблюдались распространенные формы заболевания, выходившие за пределы кожных покровов. Полная и стойкая регрессия опухоли без рецидива заболевания достигнута у 328 (93,2%) пациентов, при этом отмечены хорошие и отличные эстетические и функциональные результаты. После проведенного лечения ни один из пациентов трудоспособного возраста не изменил вида трудовой деятельности. Не было отмечено каких-либо осложнений со стороны общего состояния больных, в том числе среди лиц пожилого и старческого возраста с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Применение криохирургического, хирургического и крио-лучевого методов в соответствии с разработанными показаниями для лечения больных раком кожи головы и шеи позволило достичь оптимальных результатов не только при ограниченных, но и при местно-распространенных формах заболевания.

Выводы

Дифференцированный подход к выбору метода лечения позволяет улучшить эстетические, функциональные и отдаленные результаты, обеспечить оптимальную реабилитацию пациентов.

ВИДЫ ПЛАСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

Раджабова З.А., Вагнер Р.И., Гурин А.В., Ракитина Д.А., Коркола Н.И., Нажмудинов Р.А., Дунаевский И.В.

ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация.

Актуальность

Несмотря на широкие возможности раннего клинического распознавания, остается большая категория пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований головы и шеи. Проблема реабилитации

и улучшения качества жизни больных, перенесших радикальные операции остается сложным вопросом, не теряющим своей актуальности.

Материалы и методы

Объектом исследования послужили 28 пациентов отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, которым одномоментно с радикальной операцией по поводу ЗНО языка и слизистой дна полости рта, с распространением опухоли на область щеки и нижней челюсти, выполнена пластика дефекта сформированных дефектов различными видами заготовленных лоскутов. Все 28 пациентов подвергались хирургическому лечению, выполнено 6 видов реконструктивно-пластических операций.

Виды пластики: Торакодорзальный лоскут, кожно-мышечный лоскут на коротких мышцах шеи, кожно-мышечный лоскут на ножке кивательной мышце, кожно-мышечный лоскут на большой подкожной мышце шеи, лучевой лоскут с использованием микрососудистой техники, формирование лоскута из слизистой нижней губы на сосудистой ножке.

Результаты

Из 28 оперированных пациентов послеоперационные осложнения возникли у 3 пациентов: 1) В группе пациентов, с выполненной пластикой дефекта с использованием большой подкожной мышцы, выявлено одно 1 осложнение, краевой некроз кожно-мышечного лоскута. Пластики в дальнейшем не потребовалось, дефект самостоятельно закрылся. 2) В группе пациентов с выполненной пластикой путем формирования кожно-мышечного лоскута с короткими мышцами шеи выявлено 1 осложнение- нагноение с частичным краевым некрозом лоскута. Повторное оперативное лечение также не выполнялось, дефект самостоятельно закрылся после длительного лечения местными препаратами. 3) У 1 пациента также выявлено осложнение в группе пациентов с выполненной пластикой с использованием ножек кивательной мышцы, осложнение в виде формирования свища, который в последующем самостоятельно закрылся. Период наблюдение составил 2 года. Из пациентов в течение первых 3 месяцев – у одного из 28 пациентов выявлен местный рецидив опухоли, генерализация процесса отмечена у 2 пациентов. У остальных пациентов в течение 2 лет рецидива и признаков прогрессирования опухолевого процесса не диагностировано.

Выводы

Использование кожно-мышечных лоскутов является оправданным для закрытия дефектов лица и ротовой полости, особенно после проведенного химиолучевого лечения по радикальной программе, ввиду ухудшения кровоснабжения зон облучения. Перспективным является использование лоскута для сочетанных видов пластики.

ВЫСОКОДОЗНАЯ РАДИОЙОДТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОТДАЛЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Родичев А.А., Крылов В.В., Тимохина О.В., Шуринов А.Ю., Королева С.В., Бородавина Е.В.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Обнинск, Российская Федерация.

Актуальность

Радиойодтерапия (РЙТ) является составляющей комбинированного лечения при дифференцированном раке щитовидной железы (ДРЩЖ). РЙТ практически не имеет альтернативы при отдаленных метастазах (ОМ) ДРЩЖ. Обсуждаются вопросы величин используемых активностей 131–I.

Материалы и методы

Предполагается повышение эффективности лечения не увеличением кратности курсов РЙТ, а повышением разовой активности изотопа, особенно у пациентов с ОМ. В исследование взяты 39 больных ДРЩЖ, получающих РЙТ отдаленных метастазов, по «высокодозной» программе, разовая терапевтическая активность 131–I 4–5 ГБк на курс (Гр.1). Контрольная группа (Гр.2) – 31 больной с ОМ, получавших РЙТ стандартной «средней» активностью 3ГБк. Критерии исключения: дистанционная гамма-терапия, химиотерапия, радиомодификаторы (Седалит, Роакутан) до или в процессе РЙТ.

Результаты

Общий ответ на РЙТ наблюдался одинаково в обеих группах: 77% в Гр2, 75% в Гр1. На промежуточном этапе (2–4 курса РЙТ) число частичных ответов (ЧО) также не отличалось. Стабилизация (отсутствие прогрессирования заболевания) в 1,5 раза чаще наблюдали в группе «высокодозной» РЙТ. Полные ответы (ПО) отсутствовали в обеих группах. При окончательном анализе установлено: большее число ПО в Гр.2 – 14 (45%) против 5 (13%) Гр.1 при статистическом

анализе не имеет значимых отличий (p = 0,32). ЧО установлен у 1/3 пациентов в обеих группах, различий по группам не имеет (p = 0,8). Стабилизацию заболевания чаще наблюдали в «высокодозной» группе – 15 (39%) против 6 (19%) контрольной, что также не значимо (p = 0,26). Более 1/4 пациентов не имели ответа на применение йод-131 в качестве основного метода лечения. При оценке результатов на время анализа данных следует принять во внимание, что больные контрольной группы получали лечение гораздо раньше (временной интервал от 90-х годов XX века), чем больные основной группы, т.е. больше пациентов успели закончить лечение, а общий период наблюдения значительно протяженнее. Более 2/3 больных Гр.1 продолжают лечение, в Гр.2 ныне получает РЙТ только каждый пятый. Также в группу «высокодозной» РЙТ отбирали пациентов с более распространенными и агрессивными вариантами течения заболевания, т.е. с большей опухолевой нагрузкой и менее благоприятным прогнозом. Иначе картина стала выглядеть при пересчете абсолютных цифр вводимой активности на удельную, на 1кг массы тела пациента. В группе «низкой активности» оказались пациенты, получающие йод-131 из расчета до 1,0 мКи/кг (n = 39), а в группе «высокой активности» – получавшие йод-131 из расчета 1,5 – 2,0 мКи/кг (n = 26). В итоге 5 лет терапии в группе «низкой удельной активности» ПО достигнут у 3 (8%), ЧО – у 22 (57%) больных. В указанные сроки эффект РЙТ отсутствовал у 14 больных (36%). В группе «высокой удельной активности» ПО наблюдали у 4 (15%), ЧО – у 16 (62%), отсутствие эффекта у 6 (23%) больных. Относительно гематотоксичности РЙТ: средние показатели гемоглобина не менялись в обеих группах на всем протяжении лечения. Нет значимых изменений показателей лейкоцитов и тромбоцитов в «низкодозной» группе. В группе «высоких» активностей незначительно (p = 0,03) снижаются средние показатели уровня лейкоцитов.

Выводы

методика «высокодозной» РЙТ позволила повысить эффективность лечения больных с ОМ ДРЩЖ. Лучшие результаты РЙТ достигаются при индивидуальном планировании вводимой активности по массе тела пациента (1,5 – 2мКи/кг). С осторожностью «высокие» активности 131-I должны применяться при снижении показателей периферической крови.

ВИДЕОАССИСТИРОВАННЫЕ РЕЗЕКЦИИ ГОРТАНИИ ПРИ РАКЕ С РАДИОЧАСТОТНОЙ ТЕРМОАБЛАЦИЕЙ

Севрюков Ф.Е., Поляков А.П., Ратушный М.В., Маторин О.В., Филюшин М.М., Васильев В.Н., Ребрикова И.В.

«Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Актуальность

улучшение результатов лечения больных местно-распространенным раком гортани с использованием современных хирургических технологий.

Материалы и методы

в отделении микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена с 2006 г. выполняются видеоассистированные эндоларингеальные резекции с радиочастотной термоаблацией с использованием эндовидеоскопического комплекса и аппарата радиочастотной термоаблации «Метатом-2». Объем хирургических вмешательств от хордэктомии до фронто-латеральной и горизонтальной резекции гортани с сохранением щитовидного хряща, после наложения трахеостомы.

Результаты

выполнены хирургические вмешательства 73 больным с раком гортани стадии T1-2N0M0 в плане самостоятельного хирургического вмешательства либо комбинированного лечения с предоперационной либо послеоперационной лучевой терапией. Деканюляция больных производится на 2–3 сутки после операции. С 2006 г. при контрольных обследованиях у 8 пациентов выявлен продолженный рост опухоли, что потребовало выполнение ларингэктомии.

Выводы: способ позволяет сохранить каркасную, дыхательную, голосовую функцию гортани, уменьшить вероятность послеоперационных кровотечений, стенозов и стриктур гортани, предотвратить лимфогенную и гематогенную диссеминацию опухолевых клеток, сократить сроки пребывания больных в стационаре.

ВЛИЯНИЕ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И РЕЦЕПТОРОВ ПРОГЕСТЕРОНА НА РАЗВИТИЕ ПАПИЛЛЯРНЫХ КАРЦИНОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Тимофеева Н.И., Черников Р.А., Валдина Е.А., Кветной И.М., Дробинцева А.О.

Северо-Западный Центр Эндокринной Хирургии и Эндокринологии, НИИ Акушерства, Гинекологии и Репродуктилогии им. Д.О. Отто, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Папиллярные карциномы щитовидной железы встречаются, в основном, у женщин репродуктивного возраста. Их распространенность возрастает после начала пубертатного периода и снижается после менопаузы. Целью исследования явилось определение влияния эстрогена на развитие папиллярных карцином щитовидной железы.

Материалы и методы

В данной работе исследованы образцы тканей папиллярных карцином и окружающей нормальной ткани щитовидных желез у пациентов, прооперированных в Северо-Западном Центре Эндокринологии и Эндокринной Хирургии. Диагноз «Папиллярная карцинома» был поставлен на предоперационном этапе при цитологическом исследовании тонкоигольных пунктатов из узлов щитовидных желез, и подтвержден при гистологическом исследовании операционного материала. Всего исследовано 16 образцов тканей папиллярных карцином (все пациенты женщины в возрасте от 23 до 80 лет, средний возраст 57,9 лет). Проводилось иммуногистохимическое исследование с целью выявления эстрогеновых рецепторов альфа и рецепторов прогестерона в тканях опухолей и в окружающих тканях.

Результаты

По данным гистологического исследования у всех пациентов диагностированы папиллярные карциномы щитовидной железы, размерами от 5 мм (папиллярные микрокарциномы – 4 случая) до 3 см. Классический вариант диагностирован в 6 случаях, фолликулярный вариант в одном случае, tall cell вариант в двух случаях. У 11 пациентов выявлена инвазия капсулы щитовидной железы (T3), у двух из них отмечены метастазы в регионарные лимфатические узлы шеи. Эстрогеновые рецепторы альфа выявлены в двух образцах ткани папиллярных карцином, и ни в одном случае окружающей ткани. Рецепторы прогестерона выявлены с различной степенью интенсивности в 10 образцах тканей опухолей, и ни в одном случае окружающей ткани.

Выводы

Полученные результаты не позволяют определенно говорить о зависимости между эстрогеном, прогестероном и развитием папиллярных карцином щитовидной железы. Необходимо продолжить исследование в данной области.

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯЗЫКА, С УЧЕТОМ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ОПУХОЛИ

Чепик О.Ф., Мерабишвили Э.Н., Васильев А.Б.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
БГОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Медицинская клиника «Профилактика», Санкт-Петербургский Региональный Благотворительный Общественный Фонд «Профилактика рака», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

Основным критерием оценки эффективности противораковой борьбы является показатель выживаемости, исчисленный по международным стандартам. Проведение расчетов выживаемости данной группы (C01,02) больных по полу, возрасту, стадии заболевания и гистологическому типу опухоли.

Материалы и методы

Расчеты выживаемости больных злокачественными новообразованиями языка приводятся впервые в России. Все расчеты проведены на основе базы данных ракового регистра Санкт-Петербурга – единственного в стране, работающего по международным стандартам и включенного в монографии МАИР «Рак на пяти континентах». Важно обратить внимание на то, что в отличие от многих других локализаций ЗНО, больные с новообразованиями языка, леченные в Санкт-Петербурге, имеют существенно ниже среднеевропейских показатели 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости (программа Eurocare). Для проведе-

ния исследования отобрано более 1300 случаев ЗНО языка. Расчет показателей осуществлялся с помощью программного обеспечения, разработанного совместно ООО «Novel» (директор – к.т.н. Т.Л. Цветкова). Период накопления материала с 1994 по 2010 гг. Сравнение данных на территориальном уровне должно осуществляться только на основе расчетов показателей относительной выживаемости.

Результаты

Основным критерием оценки эффективности противораковой борьбы является показатель выживаемости, исчисленный по международным стандартам. Нами проведен анализ данных 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости больных в динамике с 1994 по 2007 гг. Важно обратить внимание на то, что величина 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости ЗНО языка по всем периодам, существенно ниже среднеевропейских данных (программа Eurocare). Так, если 5-летняя относительная выживаемость по ЗНО языка среди мужского населения Санкт-Петербурга по трем периодам наблюдения составляла 21,8%, 23,8% и 30,5%, то по программе Eurocare-3 этот показатель в середине 90-х годов уже был 36%, по программе Eurocare-4 (1995–1999) уже 41,6%. Для женщин это отставание имело еще больший разрыв. Прежде всего, хотелось бы обратить внимание на дефекты диагностики, т.к. 5-летняя выживаемость больных с I стадией у мужчин составила 50% – это вовсе не первая, а скорее третья стадия заболевания. (Важно обратить внимание и на малое число больных с I стадией заболевания). Распределение ЗНО языка и однолетняя выживаемость по гистологическим типам нами разработаны совместно с сотрудниками НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова на популяционном уровне впервые в России. В гистологической структуре ЗНО языка (C01,02) из 1001 больного ведущая роль принадлежит плоскоклеточному раку (55,44%). Наилучший показатель однолетней выживаемости пришелся на анапластический рак (71%), составивший в гистологической структуре ЗНО языка 0,7%. Ведущее место плоскоклеточный рак сохраняет и в остальных анализируемых рубриках ЗНО.

Отмечено существенное завышение удельного веса ранних стадий ЗНО языка, что свидетельствует о слабом уровне диагностики. Показатели 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости больных ЗНО языка существенно отстают от среднеевропейских. Подавляющая часть морфологически верифицированных больных отнесена к группе M8070/3 – плоскоклеточный рак без дополнительного уточнения.

Выводы

Проведенное исследование позволило определить эффективность оказания специализированной онкологической помощи больным, учтенным с диагнозом ЗНО языка.

НОВЫЙ СПОСОБ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВАНИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХИМОТРИПСИНПОДОБНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОТЕАСОМ

Шарова Н.П., Астахова Т.М., Плеханова А.С., Богомягкова Ю.В., Сумеди И.Р., Родоман Г.В.

ФГБУН Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва; РФ;
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, РФ

Актуальность

Заболеваемость раком щитовидной железы значительно выросла в развитых странах за последние две декады. Однако отсутствуют надежные способы дооперационной и интраоперационной диагностики этого заболевания. Цель: выбрать характеристику протеасом, наиболее значимую для разработки нового способа интраоперационной диагностики.

Материалы и методы

Химотрипсин- и каспазаподобную активности протеасом в образцах опухолей и условно нормальной ткани щитовидной железы определяли по гидролизу коммерческих флуорогенных субстратов Suc-LLVY-AMC и Z-LLE-AMC, соответственно. Нормализацию активностей протеасом проводили тремя способами: на единицу веса сырой ткани, на 1 мг белка и на содержание в образцах бета-актина. Экспрессию субъединиц протеасом оценивали методами Вестерн-блоттинга и иммунофлуоресцентного мечения клеток опухолей на срезах.

Результаты

В качестве диагностически значимой характеристики выбрано соотношение химотрипсинподобной активности протеасом в центре опухоли и условно нормальной ткани, отдаленной от опухоли на 3 см, при нормализации активности на единицу веса сырой ткани. Был

модифицирован и адаптирован метод определения активности протеасом для его использования в процессе операции. Апробация метода в лабораторных условиях показала 100%-ную точность для образцов папиллярной карциномы на стадиях T (2–4) N0M0 и фолликулярной аденомы 25 пациентов. Превышение химотрипсинподобной активности протеасом в опухоли таковую в условно нормальной ткани, по крайней мере, в 3,5 раза указывало на злокачественный процесс. В обрзазцах фолликулярной аденомы и условно нормальной ткани активность протеасом практически не отличалась.

Выводы

Разрабатываемый способ диагностики на основании определения химотрипсинподобной активности протеасом может стать точным способом интраоперационной диагностики рака щитовидной железы в будущем.

РАЗДЕЛ 15. ОПУХОЛИ КОЖИ И МЕЛАНОМА

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ХИРУРГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮБОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

Анисимов В.В., Семилетова Ю.В., Гафтон Г.И., Мяснянкин М.Ю., Гафтон И.Г.

ФБГУ НИИ онкологии им Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

В последние годы наблюдается стремительный рост заболеваемости населения меланомой кожи. В связи с наличием у пациентов большого количества подозрительных на меланому пигментных образований, требующих дифференциальной диагностики, актуальным является вопрос диагностической эксцизионной биопсии.

Материалы и методы

Материалом для настоящего исследования послужили ретроспективные клинико-морфологические данные о 1017 (838 + 179) больных с гистологически верифицированной меланомой кожи пролеченных за период с 1985 по 2010 годы. У 838 больных имела место первичная меланома кожи, и они составили контрольную группу. Всем им было выполнено широкое иссечение опухоли под общим обезболиванием в клинике ФГБУ НИИ онкологи им. Н.Н. Петрова. Судьба всех 838 больных была прослежена в сроки от 1 месяца до 18 лет. Остальным 179 пациентам первичная опухоль была нерадикально (экономно) иссечена амбулаторно, под местной инфильтрационной анестезией в различных лечебных учреждениях Петербурга и Ленинградской области. Очевидно, что такое экономное иссечение первичной опухоли можно рассматривать как эксцизионную её биопсию.

Результаты

Были проанализированы показатели общей и безрецидивной выживаемости пациентов. Для этого, весь массив пациентов (1017) был разделен на три группы. Первую, контрольную группу, составили 838 радикально оперированных больных с морфологиче-ски верифицированной меланомой кожи в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Ко второй опытной группе были отнесены 93 пациента, которым было выполнено нерадикальное иссечение меланомы кожи. Однако при гистологическом исследовании послеоперационных рубцов рецидивов не было выявлено. В результате клинического обследования метастазов также не было обнаружено.

Третья опытная группа составила 86 больных, которым также было выполнено неради-

кальное иссечение меланомы кожи, однако к моменту поступления для последующего радикального лечения имелись местные рецидивы в послеоперационных рубцах и \или метастазы.

Достоверных различий в показателях общей выживаемости больных между первой и второй группами не выявлено (p>0.05). Таким образом, отсутствие рецидива заболевания является благоприятным прогностическим фактором для пациента. Напротив, выявлены статистически достоверные различия между первой и третьей, а также между второй и третьей группами. Так, медиана выживаемости в контрольной группе составила 15 лет, во второй – 11 лет, тогда как в третьей группе – 3 года. Таким образом, возникновение местного рецидива, а также метастазов после нерадикального лечения до начала ра-дикального лечения, резко ухудшает прогноз заболевания.

Выводы

У нерадикально леченных больных даже при отсутствии процедива, местного рециди-ва или метастазов к моменту широкого иссечения п/о рубца прогноз заболевания ухудшается за счет снижения показателей пострецидивной выживаемости. В настоящее время мы не можем рекомендовать выполнение эксцизионной биопсии больным первичной меланомой кожи.

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Гафтон Г.И., Семилетова Ю.В., Анисимов В.В., Гельфонд М.Л., Мяснянкин М.Ю., Нехаева Т.Л., Балдуева И.А.

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

Актуальность

Высокий риск микрометазирования до и во время хирургического вмешательства по поводу меланомы кожи делает актуальным неоадъювантное проведение ФДТ.

Материалы и методы

Неоадъювантная ФДТ проведена у 42 больных первичной меланомой кожи. Контрольную группу, сопоставимую по всем клиническим параметрам с первой, составили 42 больных, которым проведено только радикальное хирургическое лечение. Фотосеснсибилизатор вводился в дозе 1,2 мг на кг веса за 2 часа до процедуры. Облучение проводилось полупроводниковым лазером Латус-3 в суммарной дозе 450 Дж. Сеанс ФДТ проводился за два дня до хирургического вмешательства.

Результаты

Послеоперационный период в группах сравнения протекал без особенностей. Отдаленные результаты прослежены в течение 30 месяцев. Статистическая обработка данных проводилась с помощью метода Каплана-Мейера. Полученные данные свидетельствуют о существенном и достоверном увеличении показателей безрецидивной и общей выживаемости в группе больных, получавших неоадъювантную ФДТ. Так, безрецидивная выживаемость в основной группе составила 92,7% (в контрольной-31,7%, P = 0,002). Общая выживаемость – 83.1% (в контрольной – 56,1%, P = 0,001). Использование неоадъювантной ФДТ сопровождается активацией Т- и В-клеточного звена иммунной системы (p < 0,05) и увеличением числа опухолевых клеток, находящихся в состоянии фотоиндуцированного апоптоза.

Выводы

ФДТ является эффективным методом дополнительного лечения первичных меланом кожи, способствующим достоверному улучшению результатов хирургического лечения.

ВОЗМОЖНОСТИ НЕИНВАЗИВНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОМЕТРИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

1 Гельт Т.Д., 1 Борсуков А.В., 1 Торшина И.Е., 1 Бусько Т.М., 2 Белявская А.А.

1. ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Министерства Здравоохранения РФ, Смоленск, Россия
2.НУЗ «Отделенческая больница на ст. Смоленск ОАО«РЖД», Смоленск, Россия

Актуальность

Лазерная допплерография (ЛД) – метод, позволяющий определить параметры капиллярного кровотока и интенсивность тканевого кровоснабжения.

Цель исследования. Оценить возможности использования метода лазерной допплерографии для проведения дифференциальной диагностики злокачественных новообразований кожи.

Материалы и методы

Методом неинвазивной лазерной допплерографии был обследован 41 пациент с образованиями кожи: меланомой (n = 7), пигментным невусом (n = 23), с образованием подозрительным на малигнизацию (n = 7), себорейным кератитом (n = 4). С помощью бесконтактного датчика, направленного на изучаемую область, проводилось измерения следующих показателей кровотока: перфузия (P) (относительные ед), концентрация (C), скорость (υ) (мм/с). Параллельно проводился гистологический контроль новообразований и дерматоскопическое исследование.

Результаты исследования. У пациентов с меланомой при дерматоскопическом исследовании были выявлены следующие изменения: неправильные очертания образования, скопление пигментных зерен по периферии очагов, псевдоподы, голубая вуаль. При ЛД у этих больных наблюдалось усиление интенсивности перфузии в области образования более чем в 3 раза по сравнению с окружающей тканью. Обращало на себя внимание также нечеткость, асимметричность границ и неоднородность кровотока в области новообразования. У пациентов с пигментным невусом без признаков малигинизации, а также у пациентов с себорейным кератитом, интенсивность перфузии была значительно ниже, чем в окружающей здоровой ткани. Границы образования четкие, ровные, кровоток однороден.

У пациента, с клинически выраженными признаками подозрения на малигнизацию: клинически – усиленный темп роста, изменение пигментации, появление зуда, жжения. При ЛД – увеличение перфузии на 150–200% от нормы, появление единичных очагов гетерогенности кровотока в области образования.

Выводы

Имеются клинические перспективы использования лазерной допплерографии в дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных образований в качестве скрининг метода. Необходимо комбинировать лазерную допплерографию с высокочастотным УЗ-датчиком для оценки глубины и распространенности патологического процесса кожи.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ЭНДОВИДЕОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАХОВО-БЕДРЕННОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

Егоренков В.В., Молчанов М.С., Черниковский И.Л., Головченко Р.В., Гельфонд В.М., МоисеенкоВ.М.

Отделение опухолей костей, кожи и мягких тканей ГБУЗ «Санкт-Петербургский Клинический Научно-практический Центр Специализированных Видов Медицинской Помощи (онкологический), г. Санкт-Петербург, Россия
Кафедра факультетской хирургии им. И.И. Грекова ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», МЗ РФ г. Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Общепризнанной операцией при поражении меланомой кожи паховых узлов остается открытая пахово-бедренная лимфаденэктомия. Однако, результаты последнего, со стороны послеоперационных осложнений (длительная лимфорея, некроз кожных лоскутов и т.д.) остаются по-прежнему неудовлетворительными.

Материалы и методы

Материалом исследования послужил анализ результатов лечения 19 пациентов с диагнозом меланома кожи, при верифицированном цитологическом диагнозе – метастатическое поражением пахово-бедренных лимфоузлов (T2-4N1M0). Пациенты имели одинаковый соматический статус, стратификация не проводилась. Всем пациентам выполнено эндохирургическое вмешательство в объеме пахово-бедренной лимфаденэктомии. Средняя продолжительность послеоперационного наблюдения за пациентами составила 12 месяцев. В исследовании оценивалось: частота возникновения местных рецидивов, длительность лимфореи, косметический эффект.

Результаты

Проведенное сравнение частоты возникновения местных рецидивов в зоне лимфодиссекции показало, что использование эндохирургических методов не приводит к увеличению частоты возникновения местных рецидивов в зоне лимфодиссекции и сопоставима с литературными данными. Длительность лимфореи не превышало 5–7 дней. Оценка косметиче-

ских результатов, проведенная через 1 месяц после оперативного вмешательства, показала, что доля пациентов, удовлетворенных косметическими результатами, была намного выше после эндохирургических вмешательств, чем после традиционных видов лимфодиссекций. Ни в одном случае не было выявлено диастаза краев кожного лоскута. У 1 пациента выполнена конверсия доступа в виду развившегося интраоперационного кровотечения.

Выводы

Методика эндовидеохирургической лимфаденэктомии соответствует всем принципам удаления лимфатических узлов, наряду с принципом "no touch" и минимальной травматизацией опухолевого конгломерата.

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ КОЖИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВИДЕОДЕРМАТОСКОПИИ

Ивакин А.А., Малицкая И.Ю., Малицкая О.А., Ивакина М.А.

ТОО «Клиника Оксаны Малицкой», г. Алматы, Республика Казахстан

Актуальность

Основной принцип современной клинической дерматоонкологии – выявление злокачественных опухолей кожи на ранней стадии. Однако удельный вес поздней их диагностики в Казахстане – более 30%, а точность клинической диагностики врачами общей лечебной сети не превышает 37%.

Материалы и методы

14 614 пациентов обследованы по схеме, основанной на применении интегрального подхода к ранней диагностике. Особенности предложенной схемы: 1) нацеленность на выявление широкого спектра опухолевых поражений кожи; 2) широкий охват больных; 3) участие в скрининге специалистов разного профиля; 4) возможность проведения видеодерматоскопии. Предложенный нами способ видеодерматоскопии имеет следующие отличия от стандартной дерматоскопии: 1) на жесткий диск компьютера фиксируются не отдельные фотографии, а видеозапись всего процесса исследования; 2) наличие у применяемого нами дерматоскопа двух режимов работы – «поверхностный» (поверхностная микроскопия) и «глубокий» (собственно дерматоскопия). На основе сравнительного анализа базы собственных наблюдений разработаны и применены видеодерматоскопические симптомокомплексы пигментных опухолей кожи и критерии дифференциальной диагностики меланом и пигментных образований.

Результаты

С 2005 года по предложенной схеме обследовано 14614 больных. Новообразования кожи вирусной этиологии выявлены у 2224 (15,2%) из них. Из оставшихся 12 390 больных доля доброкачественных опухолей кожи составила 95,2% (11 792 случаев), а злокачественные опухоли были выявлены в 4,8% (598 больных). Процентное соотношение выявленных злокачественных опухолей выглядит следующим образом: базалиома – 60,2% (360 случаев), плоскоклеточный рак кожи – 4,9% (29 случаев), меланома кожи – 30,9% (185 случаев), прочие – 4,0% (24 случая). Видеодерматоскопия выполнялась при подозрении на наличие у больного злокачественной опухоли кожи; всего было проведено 1 018 исследований. Статистический анализ данных позволил особо отметить следующие результаты: 1) доля выявленных меланом составляет всего лишь около 10% от всех форм рака кожи, однако применение видеодермато-скопии увеличило долю меланом до 30,9%; 2) в результате применения предложенного метода 86,97% злокачественных опухолей кожи были выявлены на ранней стадии (для меланомы этот процент составил 73,05%); 3) При использовании видеодерматоскопии в дифференциальной диагностике меланом кожи чувствительность метода составила 91,7%, специфичность – 87,2%, точность 88%.

Выводы

Использование видеодерматосокпии и комплексного подхода повышает точность диагностики опухолей кожи и уменьшает число диагностических ошибок на этапе первичного выявления.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АКРАЛЬНОЛЕНТИГИНОЗНОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЛАНОМЫ

Мяснянкин М.Ю., Анисимов В.В., Гафтон Г.И., Семилетова Ю.В., Гафтон И.Г.

ФБГУ НИИ онкологии им Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург, Россия

Актуальность Меланома составляет 2,5–10% среди новообразований кожи. Акраль-

ная лентигинозная меланома (АЛМ) является отдельным клинико-морфологическим типом этой опухоли. Клинически она локализуется на конкретных областях подошвы и стопы, а именно на коже ладоней и подошв, пальцев и ногтевого ложа.

Материалы и методы

Ретроспективно изучено 40 больных АЛМ, получавших лечение в клинике НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 1996 года по 2014 год. Проанализированы демографические данные пациентов, особенности опухоли, клинические стадии, хирургические методы лечения.

Результаты

Средний возраст пациентов составлял 55,9 лет (диапазон, 29–79 лет). Из 40 пациентов, включенных в исследование, 18 были мужского пола и 22 женского пола. Первичная опухоль локализовалась чаще на пальцах ног и рук 26 (65%), чем на других областях кисти и стопы 14 (35%). У 26 пациентов, поражение первичной опухолью ногтевого ложа больших пальцев было в 14 случаях, указательных пальцев в 4 случаях, средних пальцев – 4 случая, безымянных пальцев и мизинцев в 2 случаях, соответственно. Появление черных пятен и боль в области подногтевой пластинки отметили все пациенты как начальные симптомы. У 13 (50%) пациентов на момент обращения имелось изъязвление ногтевого ложа. В анамнезе 16 пациентов имели травму пальца, 4 пациента отмечали хирургическое удаление ногтя, от панариция и грибкового заболевания ногтей лечились 4 и 3 пациента, соответственно. Средняя толщина опухоли по Бреслоу составила 3,15 мм. Акральнолентигинозная меланома была наиболее распространенным гистологическим подтипом (26/40, 65%), далее следует узловая меланома кожи (7/40, 17,5%), лентиго-меланома (5/40, 12,5%), поверхностно-распространяющаяся меланома (2/40, 5%). На основе последней версии стадирования и классификации меланомы AJCC 2009 , пациенты в этом исследовании были разделены на стадии: I (n = 15) II (n = 13) III (n = 10) IV (n = 2). Всем пациентам выполнено радикальное удаление первичной опухоли, 10 пациентам выполнена лимфаденэктомия подмышечной области (n = 6) и паховобедренной области (n = 4). Ампутация выполнялась у 24 пациентов на разных уровнях пальцев, дистальная фаланга (n = 14), основная фаланга (n = 10). Экзартикуляция выполнена у двоих пациентов, на уровне средней и основной фаланг, соответственно. АЛМ кожи подошвы стоп и кожи пальцев (n = 14) удалена с помощью иссечения опухоли кожи с пластикой дефекта свободным кожным лоскутом у 8 больных. 6 пациентов подверглись плоскостной резекции плюсневых костей, в связи с распространением опухолевого процесса на кожу межпальцевых промежутков или кожу стопы.

Выводы

АЛМ является весьма злокачественной разновидностью опухолей кожи, хирургическое лечение которой часто приводит к снижению качества жизни пациентов в следствие счет калечащих операций. Таким образом, необходимо сделать акцент на раннюю своевременную диагностики данной онкопатологии кожи.

ОЦЕНКА ПЛОИДНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В КАЧЕСТВЕ ФАКТОРА ПРОГНОЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

Новик А.В., Новик В.И.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России

Актуальность: Меланома кожи представляет собой гетерогенное заболевание. Для оптимизации лечебной тактики необходим поиск прогностических факторов для оптимизации лечения таких больных. Нами проведена оценка плоидности ДНК опухолевых клеток в качестве фактора прогноза течения заболевания.

Материалы и методы

В исследование включено 134 больных злокачественной меланомой кожи, получавших лечение в НИИ онкологии им Н.Н. Петрова. Их средний возраст составил 53 года (22–79 лет). 48 (35,3%) были мужчинами, 86 (64,2%) женщинами. У 22% больных была I–II стадия заболевания, у 26,2% – III, у 57,4% – IV. Плоидность опухолевых клеток (ОпК) определяли методом компьютерной денситоморфометрии на переокрашенных по Фельгену цитологических препаратах. В каждом наблюдении измеряли по 100–300 ядер опухолевых клеток. Определяли интегральную оптическую плотность окраски. За диплоидный стандарт принимали значения ДНК ядер невусных клеток при коэффициенте вариации не более 6%. Опухоли со средним значением содержания ДНК ОпК, находящихся в пределах 2С ± 0,5С (индекс ДНК

1 ± 0,25), считали диплоидными, остальные – анэуплоидными.

Для анализа прогностической и предиктивной роли плоидности ДНК использованы методы описательной статистики, метод Каплана-Мейер и модель пропорциональных рисков Кокса. Общая выживаемость (ОВ) измерялась от начала терапии до смерти по любой причине, время до прогрессирования (ВДП) – до первых признаков прогрессирования заболевания.

Результаты

Медиана длительности наблюдения за больными составила 1 год. Цензурированы по ОВ 1,5% больных, по ВДП – 13,4%.

Влияние плоидности на ВДП в нашем исследовании не показано (медианы ВДП для всех больных 3 мес., p > 0,1). Больные с диплоидными опухолями имеют более высокие показатели общей выживаемости. Статистически значимые различия были достигнуты при метастатическом процессе, где медиана ОВ у больных с диплоидными опухолями составила 24 мес. по сравнению с 7 мес. при анеуплоидных опухолях (p=0,005). Интересно отметить, что данное влияние в наибольшей степени проявлялось при метастатическом процессе у женщин (34 против 4,5 мес. при анеуплоидных опухолях, p = 0,002), тогда как у мужчин показатели выживаемости были одинаковы. При проведении многофакторного анализа пол оказался единственным независимым фактором, влияющим на продолжительность жизни больных, при этом риск смерти у мужчин был в 2,45 раза выше, чем у женщин. Судить о влиянии плоидности в более ранних стадиях затруднительно, поскольку большинство больных на локализованной и местнораспространенной стадиях оказались с анеуплоидными опухолями. В наше исследование были включены больные, у которых лечение ранних стадий болезни оказалось безуспешным. Ввиду этого, для более точного определения влияния плоидности на прогноз болезни необходимо дополнительное включение пациентов, излеченных на ранних стадиях заболевания.

Другой интересной находкой в данном исследовании оказалась связь плоидности ДНК опухолевых клеток и эффективности химиотерапии. Если в отношении времени до прогрессирования такого взаимодействия не прослеживается, то при оценке общей выживаемости больных, получавших химиотерапию, отмечено значимое увеличение медианы общей выживаемости с 6 до 27 мес. (p = 0,046). Аналогичная тенденция, но статистически не значимая, наблюдается при химиоиммунотерапии (увеличение выживаемости с 6 до 15 мес., p = 0,327), и практически полностью теряется при иммунотерапии (p = 0,915).

Выводы

Выявленные изменения позволяют предположить, что плоидность опухолевых клеток может быть прогностическим фактором для проведения химиотерапии больных диссминированной меланомой кожи, что требует подтверждения в последующих исследованиях.

АНАЛИЗ МУТАЦИЙ ГЕНОВ BRAF, NRAS, KIT В МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЕ КОЖИ И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕНСКИХ ГЕНИТАЛИЙ

Понкратова Д.А., Лушникова А.А., Цыганова И.В., Балбуцкий А.В., Коржевская Е.В., МихайловаЕ И.Н.

ФБГНУ «Российский Онкологический Научный Центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва, Россия

Актуальность

Меланомы кожи и слизистых оболочек женских гениталий – редкие агрессивные опухоли с плохим прогнозом, различающиеся по клиническим и гистопатологическим характеристикам, течению заболевания и терапевтическим подходам. Анализ мутаций онкогенов в генитальных меланомах позволяет обосновать таргетную терапию, улучшить выживаемость

Материалы и методы

Исследовали образцы ДНК, выделенной из гистологически верифицированных опухолей и метастазов меланомы кожи (МК) и/или слизистой, локализованной в области наружных половых органов у 15 пациенток (П), включая 2 случая с онкологически отягощенным анамнезом. В выборке было 4П с МК наружных гениталий и метастазами в слизистой оболочке , включая 1П с МК на фоне врожденного диспластического невуса; 6П – с меланомой вульвы и метастазами в лимфатические узлы и уретру (1 случай); 5П – с метастатической меланомой влагалища. Опухоли были представлены эпителиоидноклеточной (n = 10), веретеноклеточной (n = 3) и невоидной меланомами (n = 2). Мутации анализировали с помощью специфичных ПЦР на матрице ДНК, выделенной из архивного материала, за искл. 2 биопсийных образ-

цов, с последующим прямым секвенированием ампликонов

Результаты

О частоте и спектре мутаций онкогенов в меланомах слизистой и кожи гениталий известно мало. С помощью ПЦР-анализа в исследованной выборке было выявлено 5 драйверных мутаций BRAF V600E в экзоне 15 гена (все – в образцах МК), включая 1 случай МК с метастазами в брюшной полости и в стенке желудка; 2 редкие мутации в экзоне 11 гена KIT, приводящие к замене Глу>Гис в кодоне 556: Q556→H, у 2П с онкологически отягощенным анамнезом. В частности, у 81-летней пациентки с метастатической пигментной меланомой вульвы эта мутация гена KIT была выявлена в двух хирургически удаленных рецидивирующих опухолевых узлах (метастазах). В процессе таргетной терапии иматинибом (Гливеком) у этой пациентки наблюдалась стабилизация опухолевого процесса и частичная регрессия опухоли. Однако позже в биопсийном материале из метастатического пахового узла у этой же пациентки была выявлена минорная мутация NRAS G12Cys в экзоне 2, не чувствительная к иматинибу, но вероятно, чувствительная к иммунотерапии интерлейкином и ипилимумабом. У данной пациентки кроме меланомы был диагностирован рак Педжета (в 63 г.): в 3-х поколениях ее близких родственников диагностированы рак легких, рак тела матки и рак поджелудочной железы. Эти результаты свидетельствуют о молекулярной неоднородности меланомы слизистых оболочек гениталий, позволяющей опухоли избежать действия таргетных препаратов за счет пролиферации клеток, несущих другие драйверные мутации или другие генетические изменениям. Аналогичная мутация Q556→H в гене KIT была обнаружена в метастатическом узле, локализованном в брюшной полости у 58-летней пациентки с беспигментной невоклеточной меланомой вульвы. В течение 2-х месяцев терапии иматинибом (Гливеком) у этой пациентки отмечена стабилизация процесса. В 3-х поколениях ее близких родственников диагностированы рак легких, рак желудка и рак гортани. У другой 58-летней пациентки с пигментной меланомой вульвы в метастазе, локализованном в послеоперационном рубце, была обнаружена делеция в экзоне 11 гена KIT – del1579/ASP (GAT), таргетная терапия пока не проводилась.

Выводы

В образцах метастатической меланомы кожи и слизистых оболочек гениталий у 15П выявлено 5 (~3%) мутаций в гене BRAF (только МК), 3 (~2%) мутации KIT и 1–NRAS, что обосновывает таргетную терапию, приводящую к регрессии опухоли и/или к улучшению качества жизни. Вопрос о комбинированной терапии меланом гениталий требует дальнейшего изучения.

ЛИМФОРЕЯ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ИЗОЛИРОВАННЫХ ЛИМФОДИССЕКЦИЙ

Ханевич М.Д., Хазов А.В.

СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

Операции на лимфатическом аппарате являются неотъемлемой частью радикального хирургического лечения онкологических больных. Главным отличием послеоперационного периода у данной группы пациентов является наличие лимфореи и связанный с этим повышенный риск различных осложнений раневого процесса.

Материалы и методы

Обобщён опыт лечения и послеоперационного ведения 286 пациентов, которым выполнялись аксиллярные, пахово-бедренные и подвздошно-пахово-бедренные лимфодиссекции в период с 2009 по 2014 годы.

Возраст пациентов колебался от 24 до 83 лет. Женщин было 147, мужчин – 139. У 137 пациентов лимфодиссекции выполнялись по поводу метастазов меланомы кожи в лимфоузлы, 119 пациентам по поводу метастазов плоскоклеточного рака кожи и 30 пациентам по поводу метастазов в лимфатические узлы редких опухолей кожи, опухолей внутренних органов, метастазов без выявленного первичного очага. Все оперативные вмешательства выполнялись в плановом порядке. В 155 случаях выполнялась аксиллярная лимфодиссекция, в 126 – пахово-бедренная лимфодиссекция и в 5 случаях выполнена подвздошно-пахово-бедренная лимфодиссекция. При этом 7 пациентом выполнялись двусторонние вмешательства. В частности, 5 пациентам – двусторонние аксиллярные лимфодиссекции, 2 пациентам – двусторонние пахово-бедренные лимфодиссекции.

Результаты

Наиболее длительные сроки лимфореи отмечены после выполнения пахово-бедренных и подвздошно-пахово-бедренных лимфодиссекций и составили от 7 до 93 суток (медиана 21 сутки). Сроки лимфореи после выполнения

аксиллярных лимфодиссекция колебались от 5 до 34 суток (медиана 12 суток). Основными отмеченными осложнениями раневого процесса являлись: длительная лимфорея, прорезывание швов и краевые некрозы лоскутов, серомы в области раны, воспалительно-гнойные осложнения. Частота осложнений у пациентов после пахово-бедренных и подвздошно-пахово-бедренных лимфодиссекций составила 39,7% (52 пациента), после аксиллярных лимфодиссекций – 19,4% (30 пациентов).

Выводы

1. Крайне высокие проценты осложнений свидетельствуют о необходимости дополнительного изучения и внедрения в клиническую практику новых методов лечения и послеоперационного ведения пациентов после лимфодиссекций.

2. Разработан собственный алгоритм послеоперационного ведения пациентов после лимфодиссекций

РАЗДЕЛ 16. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Жабина А.С., Семиглазова Т.Ю., Филатова Л.В., Моталкина М.С., Зюзгин И.С., Алексеев С.М.

ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий

Задачи исследования: Оценить нутритивную недостаточность у онкологических больных различными локализациями. Известно, что развитие опухолевого процесса сопровождается питательной недостаточностью. По данным отчета ESPEN (2000), частота нутритивной недостаточности у онкологических больных колеблется от 46 до 88%.

Методы исследования: В работу включены пациенты от 18 до 75 лет следующих нозоологических групп НМРЛ (n = 18); КРР (n = 16); РМЖ (n = 20); плоскоклеточным раком головы и шеи (n = 15); желудка (n = 17); яичников (n = 10); меланомой кожи (n = 10). При этом все пациенты получали химиотерапию, а у 21% предшествовало хирургическое лечение. Проводилось изучение нутритивной недостаточности, определение изменений вкусовых ощущений и характера изменения рациона питания. Оценивались клинико-биохимические данные, антропометрические данные и анкетирование пациентов. Работа проводилась на отделении химиотерапии в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Расчеты выполнялись с использованием прикладных программ Microsoft Windows и программа spss 17.

Результаты: В нашем исследовании выявлено, что частота нутритивной недостаточности при распространенном КРР составила 73%, раке желудка 83%, НМРЛ 58%, РМЖ 36%, плоскоклеточным раком головы и шеи 48%, раке яичников 34%, меланоме кожи 30%. При этом выявлено, что у пациентов на фоне нормального питания у 52% встречалась нутритивная недостаточность. У 10% отмечена тяжелая степень недостаточности питания, у 21% средняя. Минимальный риск развития гипотрофии был у 35%, средний у 5% и высокий у 10% пациентов.

Выводы: Большое значение контроля статуса питания и проведения адекватной и своевременной нутритивной поддержки онкологических больных подтверждается многими исследованиями. Подтверждена взаимосвязь между потерей массы тела и ухудшением качества жизни, более высокой смертностью, между недостаточностью нутритивного статуса и выживаемостью. Доказано снижение ответа на проводимую химиотерапию, в частности при раке молочной железы, раке яичка, ходжкинских лимфомах. В 7 рандомизированных исследованиях показано снижение частоты лучевых энтеритов, гематологической токсичности, тошноты и рвоты при химиолучевой терапии у онкологических больных. Все это доказывает о необходимости контроля нутри-

ционного статуса онкологических больных и при его недостаточности проведении соответствующей коррекции

КОРРЕКЦИЯ ОСНОВНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ У ИНКУРАБЕЛЬНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Рязанкина А.А., Квашнин А.В., Розенгард С.А., Карицкий А.П., Рогачев М.В., Моталкина М.С.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ», Санкт-Петербург

Актуальность

Развитие и выраженность основных патологических синдромов у инкурабельного пациента обуславливает снижение качества жизни. Несмотря на то, что в основе большинства из них лежит хроническое системное воспаление, традиционное лечение исключительно противовоспалительными средствами не приводит к существенному улучшению качества жизни.

Материалы и методы

Обследовано 100 пациентов с инкурабельным раком в возрасте 68,8 + 2,98 лет. Из них 31 мужчина и 69 женщин. Для выявления изменений качества жизни определяли уровень ежедневной активности. Оценка слабости проводилась с использованием шкалы Карновского (David A. Karnofsky), опросника SF-36 и кистевого динамометра. Функциональный компонент слабости оценивали с помощью теста на минимальную мозговую дисфункцию. Проводили осмометрию и оценку трофологического статуса. По уровню воспалительной активности (С-реактивный белок, ИЛ-6) судили о наличии системной воспалительной реакции (СВ). Основными патологическими синдромами у инкурабельных пациентов являются слабость, кахексия и нарушения водно-электролитного баланса. Разработана схема терапии, включающая в себя, помимо стандартной противовоспалительной терапии, допаминомиметик, антисеротониновый препарат, и средства, замедляющее распад мышечных белков, коррекцию питьевого режима и нутритивную поддержку адаптированными питательными смесями. После корригирующей терапии для оценки её эффективности все обследования повторяли.

Результаты

Все пациенты (100%) имели высокий уровень СРБ, высокие уровни ИЛ-6 субъективные и объективные симптомы слабости. У 25% пациентов была выявлена гипернатриемия, повышение осмоляльности крови и клинические признаки дегидратации. Оценка трофологического статуса выявила кахексию 1–2 степени у всех пациентов.

Пациенты были разделены на 2 группы (по 50 человек в каждой) в зависимости от получаемой терапии. Пациенты обеих групп получали стандартную противовоспалительную терапию: ибупрофен 1200 мг, пентоксифиллин 1600, дексаметазон 4 мг в\мышечно. Пациенты 2 группы, кроме противовоспалительного лечения, получали терапию основных патологических синдромов (ладастен 50 мг, кленбутерол 40 мкг, ондансетрон 8 мг, мегестрол 160 мг, урсоловая кислота 250 мг, нутритивная поддержка смесями, суточный объем жидкости не менее 1,500 мл).

По итогам лечения уровень СРБ и ИЛ-6 у пациентов 1 и 2 групп относительно начала лечения статистически достоверно не изменился. Однако уровень слабости снизился больше у пациентов 2-й группы относительно пациентов 1-й группы. ($p < 0,05$). Водно-электролитные нарушения также легче поддавались коррекции у пациентов 2 группы. Трофологический статус в 1 группе ухудшился, а во 2 группе не изменился за время терапии.

Выводы

Включение в стандартную схему противовоспалительной терапии у инкурабельных онкологических пациентов таких препаратов, как допаминомиметики и антисеротониновые средства, а также средств, замедляющих распад мышечных белков, на фоне коррекции питьевого режима и нутритивной поддержки, приводит к существенному улучшению качества их жизни.

КОРРЕКЦИЯ СИНДРОМА СЛАБОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Квашнин А.В., Рязанкина А.А., Розенгард С.А., Карицкий А.П., Рогачев М.В., Моталкина М.С.

ФГБУ НИИ Онкологии им Н.Н. Петрова

Актуальность Раковая слабость один из основных патологических синдромов у инкурабельных больных. Возникновение слабости

тесно связано с развитием системного воспаления, изменяющего баланс мозговых нейромедиаторов и энергообмен в мышцах. Противовоспалительная терапия не значительно уменьшает слабость, что требует поиска новых лечебных подходов.

Материалы и методы

Нами обследовано 100 инкурабельных пациентов с синдромом слабости за период 2011–2014 годы. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от назначаемых фармакологических препаратов. 1 группу составили 45 больных: 14 (31,1%) мужчин и 31 (68,8%) женщин; средний возраст 65,2 ± 1,4 года. Им была назначена противовоспалительная терапия. Пациенты 2-й группы получали допаминомиметики и антисеротониновые препараты. В эту группу вошли 55 больных: 17 (30,9%) мужчин и 38 (69,1%) женщин; средний возраст 71,4 ± 2,9 лет. Всем пациентам проводилась оценка слабости с использованием шкалы Карновского (David A. Karnofsky), опросника SF-36 и кистевого динамометра, кроме того определяли уровень С-реактивного белка. После окончания выбранной схемы корригирующей терапии, для оценки её эффективности через 30 дней все обследования повторяли. Для статистической обработки применяли программу STATISTICA 6.0.

Результаты

Все пациенты имели жалобы на слабость, астению, усталость, что объективно подтверждалось исследованием мышечной силы кистевым динамометром. Пациенты 1 группы, получавшие противовоспалительное лечение, имели до терапии индекс Карновского 60 баллов, СРБ 17 ± 3,2 мг/л, показатели кистевой динамометрии на доминирующей руке у женщин 14 ± 2,5 даН, у мужчин 24 ± 5,7 даН. Во второй группе исходные показатели индекса Карновского 60 баллов, СРБ 21 ± 4,5 мг/л, показатели кистевой динамометрии на доминирующей руке у женщин 13 ± 1,5 даН, у мужчин 26 ± 3,8 даН.

В первой группе после проведенного лечения противовоспалительными препаратами в максимальных дозировках (ибупрофен 1200 мг в сутки, пентоксифиллин 1600 мг в сутки, дексаметазон 4 мг в/мышечно через день) было отмечено достоверное увеличение показателей мышечной силы (до 26,2 ± 0,8 вместе мужчины и женщины) и уровня ежедневной активности (до 80 баллов по индексу Карновского) при небольшом снижении СРБ. В этой группе терапия была эффективна в 62% случаев.

Терапия пациентам 2-й группы проводилась препаратами, влияющими на обмен серотонина и допамина (ладастен 50 мг в сутки, ондансетрон 4 мг в сутки, агомелатин 50 мг ежедневно на ночь), и была эффективна в 89%. В этой группе уровни СРБ существенно не изменились, однако показатели кистевой динамометрии выросли в 2 раза: с 15,6 ± 0,4 даН (вместе мужчины и женщины) до 38,6 ± 0,9 даН ($p < 0,05$). При этом во второй группе эти показатели были достоверно выше, чем в первой ($p < 0,05$).

Выводы

Стандартная терапия противоспалительными препаратами не позволяет в полной мере корригировать синдром слабости и улучшить качество жизни. Введение в терапию допаминомиметиков и антисеротониновых препаратов для воздействия на центральные механизмы формирования синдрома расширяет возможности терапии раковой слабости.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА МЕТРОП ГП ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ТОКСИЧНОСТИ НА ФОНЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫМИ СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

1 Моисеенко В.М., 1 Абдулоева Н.Х., 2 Стуков А.Н., 3 Ковалева Н.Н., 2 Жабина А.С.

1 Клинический научно – практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург
2 ФГУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург
3 ФГБУ ДПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Актуальность

Среди побочных эффектов химиотерапии гепатотоксичность, выраженная в большей или меньшей степени, наблюдается при применении практически всех противоопухолевых препаратов. Вместе с тем до настоящего времени отсутствуют общепризнанные стандарты профилактики и лечения печеночной токсичности индуцированной химиотерапией.

Материалы и методы

В исследовании были включены данные о 52 больных различными злокачественными

опухолями с токсическим поражением печени на фоне противоопухолевой терапии, находившиеся на обследовании и лечении в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ в период с ноября 2008 по декабрь 2010 года. Критериями гепатоксичности явилось увеличение активности АсАТ или АлАТ в сыворотке крови на фоне химиотерапии. Степень гепатотоксичности определялась по наибольшему уровню одной из трансаминаз по сравнению с верхней границей нормы у больных с наличием или отсутствием печеночных метастазов. Выделены 2 группы больных: в первую группу вошли 29 больных, которые получали метроп ГП по 1,0 мл подкожно, ежедневно до нормализации активности печеночных трансаминаз, во вторую вошли 23 больных, которые получали адеметионин (гептрал) в дозе 1600 мг в сутки. Эффективность гепатотропной терапии анализировали на основании времени нормализации печеночных ферментов, динамики активности трансаминаз еженедельно после начала лечения и при последующих циклах химиотерапии.

Результаты

Статистический анализ показал, что использование гепатопротектора метропа ГП достоверно ($p < 0,05$) повышает скорость снижения уровня трансаминаз по сравнению с адеметионином. Медиана времени нормализации трансаминаз для больных, получавших метроп ГП, составила 6 дней, а для больных, получавших адеметионин, – 8 дней (95% ДИ 5–7, $p = 0,0005$).

Выводы

1. Метроп ГП у больных, различными солидными опухолями получающих противоопухолевую химиотерапию, обладает большим гепатопротекторным эффектом по сравнению с адеметионином ($p = 0,00005$).

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ЗАМЕНЫ ТРИМЕПЕРЕДИНА В ФОРМЕ РАСТВОРА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ НА ТАБЛЕТИРОВАННУЮ ФОРМУ МОРФИНА СУЛЬФАТА ПРОДЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ КУПИРОВАНИИ ВЫРАЖЕННОГО ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Введенская Е.С., Лебедева М.В., Кононова С.В.

ГБУЗНО «Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», Нижний Новгород, Россия

Актуальность

Основными требованиями, которые предъявляются к фармакотерапии хронического болевого синдрома (ХБС), являются эффективность, неинвазивность, пролонгированное действие и низкий наркогенный потенциал препаратов.

Материалы и методы

Цель исследования – провести сравнительную оценку социально-экономической эффективности использования таблеток морфина сульфата и инъекционного раствора тримеперидина для купирования интенсивного ХБС у больных злокачественными новообразованиями (ЗНО) 4 клинической группы в Нижегородской области в 2011–2013 гг. и доказать, что наряду с клинической существует и фармакоэкономическая целесообразность замены первого из названных препаратов на второй с целью купирования ХБС при оказании паллиативной медицинской помощи.

Определена номенклатура неинвазивных НЛП, назначаемых для купирования сильного ХБС у инкурабельных больных ЗНО в амбулаторных условиях; рассчитана доля неинвазивных лекарственных форм в общем объеме назначаемых НЛП; потребность в НЛП для терапии ХБС у одного больного в течение одного месяца; стоимость одного месяца терапии ХБС с использованием тримеперидина в форме раствора для

инъекций и таблетированной формы морфина сульфата продленного действия.

Результаты

С целью купирования ХБС у больных ЗНО в амбулаторных условиях применялось 4 НЛП: морфина гидрохлорид и комбинированный препарат, содержащий морфина гидрохлорид + носкапин + папаверина гидрохлорид+кодеин и тебаин в виде инъекционного раствора, тримеперидин в виде инъекционного раствора и таблеток, ТТС фентанила. Проведены расчеты потребности в НЛП (раствор тримеперидина и таблетки морфина сульфата продленного действия) на 30 дней терапии одного больного ЗНО. Стоимость 1 месяца терапии ХБС онкологического больного инъекционным раствором тримеперидина составила 10127,04 рубля, а таблетками морфина сульфата – 5483,76. Если при расчете стоимости терапии инъекционным раствором тримеперидина принять во внимание дополнительные расходы на проведение 48 манипуляций в месяц (шприцы, вата, антисептик – спирт этиловый 70%) и рекомендации по хранению препарата при температуре не выше 15°С (что осложняет хранение в летние месяцы), то она, несомненно, возрастет.

Анализ номенклатуры НЛП, используемых с целью купирования ХБС у инкурабельных больных ЗНО, показал, что в 2011–2013 гг. применялась лишь одна неинвазивная форма ТТС фентанила. Неинвазивные формы НЛП пролонгированного действия использовались очень редко (в 2,65% случаев), что противоречит основным принципам эффективного купирования ХБС у инкурабельных онкологических больных. В большинстве случаев использовались инвазивные лекарственные формы НЛП (96,35%). Одним из основных препаратов, который применялся для обезболивания у больных ЗНО, был тримеперидин (в 43,7% случаев, преимущественно в виде раствора для инъекций). Использование тримеперидина для купирования выраженного ХБС нерационально и необоснованно. В ассортименте НЛП до сих пор отсутствует такая неинвазивная пролонгированная форма НЛП как – таблетированная форма морфина сульфата продленного действия, являющаяся в современных условиях одним из препаратов выбора для купирования ХБС. Необходима замена тримепередина в форме раствора для инъекций на морфина сульфат в таблетках пролонгированного действия, что сделает терапию рациональной и соответствующей современным принципам альгологии.

Выводы

Замена тримепередина в форме раствора для инъекций на морфина сульфат продленного действия в таблетированной форме возможно в рамках существующей нормативно-правовой базы и не потребует увеличения финансирования на приобретение лекарственных препаратов.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ОКАЗАНИИ ПАЛЛИАТВИНОЙ ПОМОЩИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ

Введенская Е.С., Палехов А.В.

ГБУЗНО «Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Нижний Новгород; ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», Ставрополь, Россия.

Актуальность

Оценка содержания и объемов проводящейся в регионах России терапии хронического болевого синдрома свидетельствует о том, что она осуществляется неадекватно степени выраженности боли.

Материалы и методы

Проблемы ограниченной доступности НЛС постоянно обсуждаются медицинским сообществом и чаще всего объясняются нормативно-правовыми ограничениями. Действительно, в России существует более 50 нормативных актов, регулирующих правила оборота, хранения и отпуска НЛС. Однако среди этих нормативных документов нет ни одного, ограничивающего применение опиоидных анальгетиков в медицинских целях. В последнее время принимаются меры по совершенствованию нормативной базы с целью улучшения обеспечения больных необходимыми лекарственными средствами. Так в приказе министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственные препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты их учета и хранения», в отличие от предшествующих нормативных актов, понятие «онкологический больной с выраженным болевым синдромом» заменено на понятие «болевой синдром любого генеза» и, соответственно, исключена необходимость согласования назначения НЛС с онкологом.

Результаты

При назначении НЛС в стационаре отменена необходимость согласования назначения НЛС

с заведующим отделением и/или другими ответственными лицами. Двукратное, при необходимости, увеличение количества выписываемых НЛС в одном рецепте предусмотрено не только для инкурабельных онкологических больных, как ранее, но и для пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи, с выраженным болевым синдромом любого генеза. Приказом регламентируется порядок обеспечения НЛС при выписке пациента из стационара. По решению руководителя медицинской организации предусмотрено выписывание рецепта на НЛС или выдача препарата на срок до 5 дней на руки пациенту, направляемому для продолжения лечения в амбулаторных условиях. На повышение доступности НЛС для больных, страдающих от сильной боли, направлено методическое письмо Минздрава России (от 27.02.2014 г. №25-4/10/2-1277), которым определены первоочередные задачи по улучшению качества опиоидной терапии в регионах России, среди которых необходимо выделить следующие: приведение региональных нормативных актов и нормативных актов, принятых медицинскими организациями, в соответствие с Федеральной нормативной базой, с полным исключением всех усложняющих процедур при назначении и выписывании НЛС; организация бесперебойного обеспечения больных современными неинвазивными лекарственными формами НЛС; проведение повсеместной подготовки широкого круга врачей по всем аспектам адекватной терапии ХБС. Письмом подтверждается, что для выписывания повторно рецепта на НЛС врачам не нужно принимать у больного или его доверенного лица использованные (пустые) ампулы, ТТС (пластыри), блистеры (упаковки) от таблеток. Сегодня имеющаяся нормативно-правовая база дает возможность врачу назначать необходимые опиоидные ЛС больным, страдающим ХБС различной интенсивности. Однако при этом врач должен иметь соответствующие знания для назначения терапии, соответствующей патогенезу и степени выраженности боли. Первоочередной задачей является разработать и привести региональные нарматив-но-правовые акты по организации адекватного обезболивания в соответствие с федеральными; а также провести обучение врачей.

Выводы

Это касается не только врачей, которые начинают работать в создаваемых подразделениях паллиативной медицинской помощи, но и участковых терапевтов и врачей общей практики. Только обеспечение эффективного обезболивания может улучшить качество жизни страдающих от боли пациентов, а также положительно повлиять на продолжительность их жизни.

РОЛЬ ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИХ АГЕНТОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТЯХ

Жабина А.С., Семиглазова Т.Ю., Филатова Л.В., Моталкина М.С., Зюзгин И.С., Алексеев С.М.

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

Актуальность

Кости являются четвертой по встречаемости областью метастазирования злокачественных опухолей. Наличие костных метастазов является относительно благоприятным прогностическим признаком по сравнению с поражением висцеральных органов, они оказывают заметное влияние на продолжительность жизни.

Материалы и методы

Больные различными распространенными содилными опухолями

Результаты

Наиболее частым симптомом метастазов в костях является боль.

Наличие болевого синдрома ставит перед врачом 2 задачи: определить и устранить причину боли; купирование болевого синдрома самого по себе, независимо от причин его вызвавших, т.е. необходимо облегчить страдания, причиняемые болью. Психологические подходы – неотъемлемая часть терапии онкологических больных с болевым синдромом. Лечение болевого синдрома, обусловленного метастазами в костях носит комплексный подход и включает в себя противоопухолевую терапию, наркотические и ненаркотические анальгетики, лучевую терапию, системную радионуклидную терапию, хирургическое лечение и применение ингибиторов остеокластов (кальцитонин, остеомодифицирующие агенты). Применение ОМА значительно снижает частоту SRE у больных с метастазами в костях, потребность в обезболивающей лучевой терапии, отдаляет сроки появления SRE, снижает болевой синдром и уменьшает потребность в анальгетиках, а также легко переноситься. Применение ОМА, ингибирующих резорбцию кости и прогрессию костных метастазов снижающих риск развития осложнений, обусловленных метастатиче-

ским поражением костей, в том числе и болевого синдрома, в течение последних лет стали общепринятым. Бисфосфонаты значительно снижают частоту SRE у больных с метастазами в костях, снижают потребность в обезболивающей лучевой терапии, отдаляют сроки появления SRE, снижают болевой синдром и уменьшают потребность в анальгетиках, а также легко переносятся.

Выводы

Метастатическое поражение костей ухудшает качество жизни, поскольку обусловливает возникновение болевого синдрома, угрозу патологического перелома, нарушение функции конечностей, риск развития гиперкальциемии. Лечение больных должно быть комплексным и основываться на рациональном применении системной терапии и локальных воздействий.

КОРРЕКЦИЯ СИНДРОМА СЛАБОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Квашнин А.В., Рязанкина А.А., Розенгард С.А., Карицкий А.П., Рогачев М.В., Моталкина М.С.

ФГБУ НИИ Онкологии им Н.Н. Петрова Санкт-Петербург Россия

Актуальность

Раковая слабость один из основных патологических синдромов у инкурабельных больных. Возникновение слабости тесно связано с развитием системного воспаления, изменяющего баланс мозговых нейромедиаторов и энергообмен в мышцах. Противовоспалительная терапия не значительно уменьшает слабость, что требует поиска новых лечебных подходов.

Материалы и методы

Нами обследовано 100 инкурабельных пациентов с синдромом слабости за период 2011–2014 годы. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от назначаемых фармакологических препаратов. 1 группу составили 45 больных: 14 (31,1%) мужчин и 31 (68,8%) женщин; средний возраст 65,2 ± 1,4 года. Им была назначена противовоспалительная терапия. Пациенты 2-й группы получали допаминомиметики и антисеротониновые препараты. В эту группу вошли 55 больных: 17 (30,9%) мужчин и 38 (69,1%) женщин; средний возраст 71,4 ± 2,9 лет. Всем пациентам проводилась оценка слабости с использованием шкалы Карновского (David A. Karnofsky), опросника SF-36 и кистевого динамометра, кроме того определяли уровень С-реактивного белка. После окончания выбранной схемы корригирующей терапии, для оценки её эффективности через 30 дней все обследования повторяли. Для статистической обработки применяли программу STATISTICA 6.0.

Результаты

Все пациенты имели жалобы на слабость, астению, усталость, что объективно подтверждалось исследованием мышечной силы кистевым динамометром. Пациенты 1 группы, получавшие противовоспалительное лечение, имели до терапии индекс Карновского 60 баллов, СРБ 17 ± 3,2 мг/л, показатели кистевой динамометрии на доминирующей руке у женщин 14 ± 2,5 даН, у мужчин 24 ± 5,7 даН. Во второй группе исходные показатели индекса Карновского 60 баллов, СРБ 21 ± 4,5 мг/л, показатели кистевой динамометрии на доминирующей руке у женщин 13 ± 1,5 даН, у мужчин 26 ± 3,8 даН.

В первой группе после проведенного лечения противовоспалительными препаратами в максимальных дозировках (ибупрофен 1200 мг в сутки, пентоксифиллин 1600 мг в сутки, дексаметазон 4 мг в/мышечно через день) было отмечено достоверное увеличение показателей мышечной силы (до 26,2 ± 0,8 вместе мужчины и женщины) и уровня ежедневной активности (до 80 баллов по индексу Карновского) при небольшом снижении СРБ. В этой группе терапия была эффективна в 62% случаев.

Терапия пациентам 2-й группы проводилась препаратами, влияющими на обмен серотонина и допамина (ладастен 50 мг в сутки, ондансетрон 4 мг в сутки, агомелатин 50 мг ежедневно на ночь), и была эффективна в 89%. В этой группе уровни СРБ существенно не изменились, однако показатели кистевой динамометрии выросли в 2 раза: с 15,6 ± 0,4 даН (вместе мужчины и женщины) до 38,6±0,9 даН ($p < 0,05$). При этом во второй группе эти показатели были достоверно выше, чем в первой ($p < 0,05$).

Выводы

Стандартная терапия противовоспалительными препаратами не позволяет в полной мере корригировать синдром слабости и улучшить качество жизни. Введение в терапию допаминомиметиков и антисеротониновых препаратов для воздействия на центральные механизмы формирования синдрома расширяет возможности терапии раковой слабости.

ХРОНОКОРРЕКЦИЯ КАК ПУТЬ УЛУЧШЕНИЯ ПЕРЕНОСИМОСТИ ПАЛЛИАТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫМИ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Бланк М.А., Бланк О.А.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Проведение паллиативной лекарственной терапии больным старческого возраста сопряжено с трудностями, обусловленными наличием сопутствующих заболеваний, снижением функциональной активности органов и систем, а также возрастными особенностями обмена веществ.

Материалы и методы

Ранее нами была разработана циркадианная модель митотической активности костного мозга, на основе которой было определено оптимальное время в течение суток для использования карбоплатина и фторурацила в шестидневной схеме сочетанного применения. Введение препаратов производили по следующей схеме:

с I по V день с 21 до 22 ч карбоплатин 50 мг внутривенно капельно, длительность инфузии – 1 час, в I и IV дни с 7 до 9 ч фторурацил 750–1000 мг внутривенно струйно. Перерыв между циклами составлял 2–3 недели.

Восемьдесят три цикла паллиативной противоопухолевой терапии были проведены 26 больным местно-распространённым и метастатическим раком молочной железы старше 70 лет (от 72 до 82 лет). Индекс Карновского в группе не превышал 50%. Тяжесть общего состояния пациентов была обусловлена не только основным заболеванием, но и сопутствующей сердечнососудистой патологией, а также возрастным снижением функциональной активности.

Результаты

Выбор оптимального времени в течение суток для введения противоопухолевых препаратов (хронокоррекция) позволил во всех случаях провести запланированный курс паллиативной терапии (4–6 циклов) без нежелательных эффектов, вынужденных перерывов, декомпенсации сопутствующих неопухолевых заболеваний и ухудшения общего состояния больных. Самочувствие в период проведения цикла химиотерапии субъективно расценивалось пациентами как стабильное, жалобы на тошноту и рвоту отсутствовали. Также не было выявлено признаков угнетения кроветворения, которые могли бы стать причиной отмены запланированного лечения. Хорошая переносимость циклов химиотерапии с хронокоррекцией позволила 2/3 больных продолжить лечение в амбулаторных условиях.

Таким образом, практически полное отсутствие нежелательных эффектов при проведении циклов химиотерапии карбоплатин + фторурацил с хронокоррекцией позволяет рекомендовать эту схему больным пожилого и старческого возраста, нуждающимся в паллиативной противоопухолевой терапии.

Выводы

Хронокоррекция циклов противоопухолевой лекарственной терапии по схеме карбоплатин + фторурацил позволяет существенно расширить возрастные границы для осуществления специфического противоопухолевого лечения.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОЭЛЕКТРОТЕРАПИИ В ПАЛЛИАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Михайлов А.А., Мошуров И.П., Михайлов Д.А.

БУЗ ВО Воронежский областной клинический онкологический диспансер

Актуальность. Биоэлектротерапия/электроканцерная терапия (БЭТ/ЭКТ) это вариант лечения ЗНО воздействием постоянного электрического тока. Использование метода для ряда нозологий заложено в Программе ВМП по разделу «онкология» у больных с вторичными и первично генерализованными образованиями мягких тканей, печени, плевры и других локализаций.

Материалы и методы

На аппарате ВЕТ-7 в за 2014–2015 гг пролечено 22 пациента обоего пола в возрасте 47–86 лет. Реализованы варианты паллиативного лечения у нескольких категорий больных. Первую группу составили пациенты с обширными дефектами покровных тканей после неоднократных оперативных вмешательств, курсов химиотерапии, дистанционной лучевой терапии. Им была назначена БЭТ/ЭКТ как «терапия отчаяния» после отказа во всех видах специализированного лечения. Использовались плоские накожные электроды и имплантируемые иголь-

чатые электроды. В некоторых случаях оптимальной признавалась их комбинация. Сила тока ограничивалась в 70 мА при накожных электродах и 60мА при имплантации. Диагностическим порогом оказания полноценного сеанса БЭТ считалось снижение сопротивления до 300 Ом и ниже. В 92% сеансов были достигнуты пороговые значения. Вторую группу составили больные с первичным и метастатическим раком печени (8 больных) в случае отказа в химиотерапии по объему поражения или наличии выраженной сопутствующей патологии, не позволяюшей провести ПХТ. Использовали вариант накожных плоских электродов.

Результаты

Результаты и их обсуждение. При лечении обширных рецидивных опухолей кожи и мягких тканей. В случае резистентности к химиотерапии, нечувствительности к лучевому лечению и рецидивированию после неоднократных оперативных вмешательств, использование БЭТ позволяет стабилизировать или значительно уменьшить объем поражения. В течение 1–2 процедур справится с санитарной ситуацией, очистить рану от гнойных и детритных наложений, добиться капиллярного гемостаза и самое главное оказать выраженное противоболевое действие, которое сохраняется 3–4 дня и не требует использования аналгетиков, даже в случае их активного использования ранее. В 40% случаев лечение сопровождалось объективным ответом в виде уменьшения опухоли на 25% и более. Это позволило использовать дополнительно хирургические методы по некрэктомии, осуществлению гемостаза, частичному вторичному закрытию дефектов.

Использование БЭТ/ЭКТ при первичных и вторичных опухолях печени в случае множественного поражения, неоднократно оперированных и резистентных к лекарственному лечению позволяет уменьшить симптомы интоксикации. У холангиостомированных больных уменьшить явления холангита, стабилизировать либо улучшить биохимические показатели, улучшить качество жизни. Это выражается в улучшении аппетита, повышении работоспособности, стабилизации нервно-психической сферы. Пациенты активно включаются в процесс лечения, ведут «дневник» физиологических изменений. Если ранее был возможен только пассивный путь симптоматической терапии, то с реализацией биоэлектротерапии объективный и субъективный ответ на лечение положительно воспринимается больными. Непосредственные результаты оценивали по лабораторным, УЗ, КТ данным как стабилизацию 2–4 месяца до 40% больных, частичный регресс 40%, прогрессирование на фоне лечения 20%.

Особенно важным является факт отсутствия объективных противопоказаний к проведению данного метода лечения, что не позволило использовать специфические онкологические варианты лечения – сердечно-сосудистую и сердечно-легочную недостаточность, низкую фракцию выброса, ранний постинфарктный период, наличие стентов и дренажей.

Выводы

Иисполь зование БЭТ/ЭКТ открывает широкие возможности в паллиативном лечении больных, ранее однозначно признававшимися инкурабельными. В частности с распространенными изъязвленными опухолями кожи и мягких тканей, резистентных к специфическим онкологическим вариантам лечения и с обширными метастатическими и первичными опухолями печени.

ОНКОТЕРМИЯ КАК БАЗОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ В ОНКОЛОГИИ

Русаков С.В.

НИИ Галена, г. Москва, Россия

Актуальность

Паллиативная помощь (ПП) остается «узким местом» онкологии: если развитие терминальной, хосписной помощи имеет понятную стратегию, по в отношении поддерживающей нет даже понимания, какими средствами она должна осуществляться. Онкотермия (ОТ) может стать базовой технологией поддерживающей ПП.

Материалы и методы

Онкотермия (модулированная электрогипертермия) – гипертермическая технология нового поколения, основанная на нетермических эффектах высокочастотных электромагнитных полей.

Изучены 44 исследования I/II фазы, выполненные в 6 странах с участием 2416 пациентов, в том числе с ЗНО головного мозга (12 исследований), головы и шеи (2), пищевода (3), бронхов и легких (9), печени (гепатоцеллюлярная карцинома и метастазы) (8), желудка (3), поджелудочной железы (4), билиарной системы (2), почек (1), толстого кишечника (4), прямой кишки (4), шейки и тела матки (4), яичников (3), молочной железы (5), мочевого пузыря (2), простаты (2), костей (3), кожи (1) и мягких тканей (3). Прибли-

зительно 60% составляли пациенты IV клинической группы. Наибольшее количество пациентов в проспективном исследовании II фазы составило 311 (НМКЛР). Также, изучены около 80 клинических случаев (IV группа). Оценивалась эффективность и безопасность ОТ в составе комплексного лечения и в виде монотерапии по выживаемости.

Результаты

Средний коэффициент усиления эффекта конвенционального лечения составил 5,1. Сравнение мультицентровых данных с аналогичными группами больших баз данных (SEER и EUROCARE) показывает значительное (от +20% до +250%) повышение 1-летней выживаемости.

Паллиативная ОТ выполнялась в сочетании с химиотерапией (ХТ) или в виде монотерапии (МТ). Сочетание с ХТ давало синергический и аддитивный эффект, но описан и диссинергизм (снижении эффективности ОТ при добавлении ХТ).

Основными задачами ОТ при ПП являются:

- воздействие на патологический процесс с целью стабилизации течения заболевания или достижения ремиссии;
- снятие болевого синдрома;
- повышение качества жизни.

Применение ОТ в сочетании с иммуностимуляторами в условиях хосписа (терминальная помощь) привело к полной локальной ремиссии в 2,5% случаев, частичной в 10% случаев и к стабилизации течения заболевания в 25% случаев; суммарная эффективность составила 37,5%.

Описано 5 случаев длительного ведения пациентов с множественными метастазами колоректального рака в печень как хронического заболевания на онкотермической МТ (максимально 1035 дней) с удовлетворительным качеством жизни.

Описано не менее 30 клинических случаев полной и частичной клинической ремиссии в результате онкотермической МТ как терапии 4 линии после неудачи предшествующего конвенционального лечения.

Показан обезболивающий эффект ОТ и повышение качества жизни, позволяющее большинству пациентов вернуться к привычной активности.

Частота осложнений I–II степени тяжести при ОТ не превышает 3%; осложнений III и более степеней не зафиксировано. Безопасность ОТ подтверждена в проспективном исследовании I/II фазы на глиомах ГМ, когда применение максимальных доз ОТ, в 2–4 раза превышающих рекомендованные, не привело к значимой токсичности.

Онкотермические системы не требуют специальных условий. Одна медсестра может управлять одновременно 4 установками, установленными в одном помещении, без присутствия врача. Простота применения критична для ПП.

Выводы

Учитывая безопасность, эффективность, простоту внедрения и применения, ОТ является технологией выбора для поддерживающей паллиативной помощи, способной качественно повысить ее уровень.

РАЗДЕЛ 17. ПАТОМОРФОЛОГИЯ

АМПЛИФИКАЦИЯ ГЕНА HER2 / NEU ПРИ ЛЕЙОМИОСАРКОМЕ ТЕЛА МАТКИ: ВСТРЕЧАЕМОСТЬ, КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, СВЯЗЬ С ПРОГНОЗОМ

Авдалян А.М., Климачев В.В., Бобров И.П., Лазарев А.Ф., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М.

Лаборатория исследований молекулярных характеристик опухоли, Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАН, (РФ, Барнаул).
ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет, кафедра патологической анатомии, (РФ, Барнаул). ФГБНУ Институт молекулярной патологии и патоморфологии СО РАН, (РФ, Новосибирск).

Актуальность

Амплификация гена Her2 относительно частое событие в инвазивном раке молочной железы, желудка, легкого и связана с плохим прогнозом, резистентностью к терапии и ответом опухоли на терапию Her2 моноклональными антителами. При лейомиосаркоме тела матки в мировой литературе нет никаких данных о встречаемости и связи с прогнозом.

Материалы и методы

В исследование вошли 44 случая ЛМС тела матки с известным прогнозом, пролеченных в Алтайском онкологическом диспансере (ретроспективно в 34 случаях, проспективно – в 10 за период 1996–2012 год). Для оценки статуса гена, минуя выявление экспрессии белка, проводили гибридизацию in situ в автоматизированном стейнере «Ventana». Использовали INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail – набор зондов, меченных динитрофенилом (DNP) и дигоксигенином (DIG), для выявления соответственно гена Her2 и центромерного участка 17 хромосомы, ultra View Silver ISH DNP Detection и ultra View Red ISH DIG Detection для визуализаций гена и центромеры. Для иммуногистохимического исследования экспрессии использовали антитела к Ki67, p53, Topoisomerase Iiα, Bcl-2, RP, RE, HSP70. Согласно классификации, предложенной S. Wang, (2002) дисомными (нормосомными) по 17 хромосоме считали случаи с 1.76-2.25 сигнала на клетку, полисомными – при превышении этого показателя. Гиподисомия по 17 хромосоме выражалась в соотношении <1.75 сигнала на клетку. Для оценки прогноза использовали регрессионную модель 10-летней выживаемости Кокса.

Результаты

Было выявлено, что амплификация гена встречается относительно часто – в 29,5% (13 случаев). Были выявлены интересные особенности амплификации гена в клеточном пуле ЛМС: наиболее часто наличие амплификации встречается в анаплазированном компоненте опухолевых клеток. Из 13 случаев в 5 обнаружена нормосомия, в 8 – гиподисомия. Следует отметить, что нормосомия в гладкомышечной клетке нечастое событие и в неизмененном миометрии гиподисомия встречалась в 100%, а в клетках ЛМС с наличием или без амплификации нормосомия встретилась в 15 случаях, гиподисомия – в 28, а полисомия (возможно неистинная) – всего в 1. При сопоставлении наличия амплификации гена с клинико-морфолорическими параметрами ЛМС не было выявлено значимых корреляций со стадией процесса, наличием рецидивирования/метастазирования, степенью злокачественности (критерии FNCLCC), размером опухоли ($r < 0,3$). С точки зрения корреляции амплификации с биомолекулярными параметрами (в т.ч. связанными с системами апотоза и пролиферации) не было выявлено взаимосвязи с общим количеством аргирофильных белков области ядрышкового организатора, рецепторным статусом, индексом пролиферативной активности по экспрессии Ki67, экспрессией Bcl2, p53, и нуклеофосмином. В то же время была обнаружена корреляция с экспрессией Topoisomerase IIa ($r = 0,42$), наличием ядерной транслокации HSP70 ($r = 0,42$). Наличие амплификации в клетках ЛМС было взаимосвязано с 10-летней выживаемостью при $r = 0,37$: в группе долгоживущих амплификация гена выявлена в 16% случаев (4), а в группе с неблагоприятным течением – в 47,4% (9).

Выводы

Таким образом, результаты работы показали, что амплификация гена Her2 может быть одним из важных ключевых событий в прогрессии ЛМС. Одновременно этот факт может стать одним из направлений в изучении способов таргетной терапии у больных этой локализации.

ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И НАЧАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Владимирова А.В., Новик В.И.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Критерии цитоморфологической диагностики атипической гиперплазии и начального рака молочной железы недостаточно разработаны, что ведет к ошибочным ложно-положительным и ложно-отрицательным цитологическим заключениям. Разработка таких критериев с целью уменьшения т.н. «серой зоны» является весьма актуальной.

Материалы и методы

Произведены ретроспективные цито-гистологические сопоставления с параллельным пересмотром препаратов у 23 пациентов со следующим окончательным морфологическим диагнозом: атипическая гиперплазия эпителия молочной железы (7), протоковая карцинома in

situ (7), дольковая карцинома in situ (3), внутрипротоковая папиллома (2), инкапсулированная папиллярная карцинома (2), папиллярный рак (2). В большинстве наблюдений производилась морфоденситометрия ядер атипических клеток с анализом микроизображений цитологических препаратов (площадь ядер, периметр, оптическая плотность и пр.) с помощью программы ВидеоТест Морфо 5.2. Статистический анализ полученных данных производился с помощью программы Statgraphics Plus 5.1.

Результаты

В мазках тонкоигловой аспирационной биопсии при атипической гиперплазии эпителия ядра атипических клеток укрупнены, интенсивность их окраски варьирует от слабой до умеренной, хроматин однородный, цитоплазма обильная. Значительное укрупнение ядер может служить причиной ложно-положительных цитологических заключений в отношении рака. При протоковой и дольковой карциноме in situ ядра опухолевых клеток имеют такие же размеры, как при атипической гиперплазии, или значительно более крупные, окрашиваются более интенсивно, структура хроматина более грубая, цитоплазма скудная, отмечается увеличение ядерно-цитоплазматического отношения. Цитометрические параметры значительно варьируют в зависимости от степени дифференцировки опухоли. При высокодифференцированных опухолях (G1) они имеют значительно более низкие значения, чем при умеренно – (G2) или низкодифферен-цированных (G3) и даже чем при атипической гиперплазии эпителия. Морфометрические показатели ядер атипических клеток при внутрипротоковой папилломе были значительно более низкими, чем при папиллярном раке, но значительно превышали таковые при инкапсулированной папиллярной карциноме.

Таким образом, морфометрические показатели при атипической гиперплазии эпителия и начальном раке молочной железы в ряде случаев перекрывают друг друга, что является причиной трудностей дифференциальной цитоморфологической диагностики и нередко заставляет формулировать цитологическое заключение в предположительной форме. Кроме того, полученный при тонкоигловой биопсии или трепанбиопсии материал довольно часто бывает малоинформативным или неинформативным. Все это, с учетом рентгенологических и клинических данных, является предпосылкой для выполнения секторальной резекции и получения срочного морфологического заключения по значительно более информативному материалу.

Выводы

Проведенное исследование показало, что морфометрические показатели ядер клеток при атипической гиперплазии и начальном раке молочной железы в ряде случаев перекрывают друг друга. Проведение цито-гистологических сопоставлений с пересмотром препаратов способствует уточнению критериев цитоморфологической диагностики.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ) В РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ

Владимирова А.В., Новик В.И.

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

Актуальность

Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах – один из важнейших параметров, определяющих тактику лечения пациенток с РМЖ. Тонкоигольная аспирационная биопсия с цитологическим исследованием – малоинвазивный метод, который может, наряду с гистологическим исследованием, использоваться для повышении точности стадирования РМЖ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов цитологических исследований лимфатических узлов, выполненных в лаборатории цитологии НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова МЗ РФ с 2009 г. по 2014 г. За указанный период было произведено 130 исследований у 117 пациентов.

В 84 случаях материал для исследования был получен с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), в 46 исследовали отпечатки сигнальных лимфатических узлов во время операции.

Было проведено сопоставление данных цитологического исследования с результатами гистологического исследования биопсийного и/или операционного материала в 88 наблюдениях. На основании полученных данных рассчитаны основные показатели эффективности цитологического исследования региональных лимфатических узлов при РМЖ.

Результаты

При тонкоигольной аспирационной биопсии лимфатических узлов в 34 наблюдениях из 42 установлено их метастатическое поражение, что во всех случаях подтверждено при гистологическом исследовании. В одном наблюдении опухолевые клетки обнаружены не были, и в гистологическом материале метастаз также отсутствовал. У трех пациенток цитологически был установлен диагноз – метастаз злокачественной опухоли, однако гистогенез определен неверно (меланома, плазмоцитома, папиллярный рак щитовидной железы). Гистологически во всех случаях имелся метастаз низкодифференцированного рака, и окончательный диагноз был установлен с помощью иммуногистохимического исследования. В 4 случаях материал ТАБ оказался неинформативным. Чувствительность цитологического исследования составила 100%.

Срочное исследование отпечатков сигнальных лимфатических узлов было произведено у 34 пациенток. Исследовано 46 лимфатических узлов. В 3 случаях цитологически выявлен метастаз РМЖ, что подтверждено гистологическим исследованием замороженных срезов, а затем при плановом гистологическом исследовании операционного материала. В 41 случае ни цитологически, ни гистологически опухолевые клетки не были найдены. В одном случае при гистологическом исследовании опухолевые клетки обнаружены не были, а цитологически был выявлен микрометастаз рака молочной железы, что подтверждено иммуноцитохимическим методом (положительная реакция на BerEP-4 и MCK). В другом при срочном цитологическом и гистологическом исследовании опухолевые клетки не были обнаружены, но при плановом исследовании операционного материала выявлен микрометастаз рака молочной железы. Чувствительность цитологического исследования составила 100%, специфичность – 100%.

Выводы

Таким образом, дооперационное цитологическое исследование материала ТАБ регионарных лимфатических узлов и интраоперационное исследование мазков-отпечатков сигнальных лимфатических узлов имеет высокую чувствительность и специфичность и может использоваться для повышения точности стадирования РМЖ.

ВОЗМОЖНОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО – КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Жандарова Л.Ф., Калмыкова О.А., Мещерякова Л.А., Володина Н.Г., Петрик Н.В., Губарева Т.И.

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России,
НУЗ «ДКБ ОАО РЖД на ст. Саратов – II», Россия

Актуальность

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST) – это достаточно редкая патология, составляющая всего 1% от всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Несмотря на это, GIST по-прежнему во многих случаях диагностируются неправильно.

Материалы и методы

Анализу подверглись 7 клинических случаев на кафедре хирургии и онкологии ФПК и ППС на базе НУЗ ДКБ ОАО РЖД. Всем этим пациентам выполнялись компьютерная томография органов брюшной полости, фиброгастроскопия, дуоденоскопия с биопсией, рентгенологическое исследование желудка и органов грудной полости, интраоперационное цитологическое и послеоперационное гистологическое исследование. Ни в одном случае на клиническом этапе не были диагностированы GIST.

Результаты

Оперативное вмешательство выполнено 7 пациентам. Материалом для цитологического исследования служили соскобы с мягкотканых опухолей желудочно-кишечного тракта. Все образования были одиночные, розоватого и серого цвета, хорошо отграничены, но без капсулы.

По нашим данным, при срочном интраоперационном цитологическом исследовании у 2 больных диагностирован карциноид (желудок – 1, толстая кишка – 1), у трех – лейомиома (желудок – 2, тонкая кишка – 1), у 1 – лимфогранулематоз 12-перстной кишки и у одного больного – GIST малого сальника. Таким образом, во всех 7 случаях цитологический метод позволил диагностировать опухоли желудочно-кишечного тракта неэпителиальной природы.

В последствие при послеоперационном иммуногистохимическом исследовании всем больным был выставлен диагноз GIST.

Выводы

Цитологическая картина GIST неспецифична и позволяет высказываться лишь о неэпителиальной природе опухоли.

Учитывая высокий процент наличия GIST у больных со стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта, необходимо проведение иммуногистохимического исследования.

ТОТАЛЬНАЯ МЕЗОРЕКТУМЭКТОМИЯ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Ивко О.В., Карачун А.М.

«ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт Петербург.

Актуальность

Внедрение тотальной мезоректумэктомии (TME) в качестве стандарта хирургического лечения колоректального рака, проведение неоадъвантной терапии требует выполнения адекватного морфологического исследования препарата для установления контроля качества проведенной операции, определения эффективности неоадъювантной терапии.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужил анализ патологоанатомических отчетов 72 пациентов с колоректальным раком, прооперированных в НИИ онкологии им. Петрова в 2014 году с выполнением тотальной мезоректумэктомии (TME), с последующей патоморфологической оценкой качества TME. За основу были приняты стандарты Royal College of Pathologists.

Ключевые моменты исследования: локализация опухоли, максимальный ее диаметр, расстояние до ближайшего края резекции, градация плоскости хирургического выделения, гистологический тип опухоли и степень дифференцировки, степень местного распространения, края резекции (проксимальный, дистальныйи неперитонизированный край), статус лимфатических узлов, наличие экстрамуральной венозной инвазия, степень регрессии опухоли в результате неоадьювантной терапии.

Использовались три степени оценки TME: мезоректально – фасциальная плоскость выделения – оценка качества TME хорошее (Grade3), интрамезоректальная плоскость выделения – оценка качества TME удовлетворительное (Grade2), плоскость выделения по мышечной оболочке – оценка качества TME неудовлетворительное (Grade1) .

Результаты

Качество TME Grade 3 было отмечено в 44 случаях (61,1%), Grade2 – в 17 (23,6%), Grade 1– в 11 (15,3%).

Аденокарцинома G 1 была верифицирована в 22 случаях (30,6%), G2 – в 44 (61%), G3 – в 3(4,2%). У 3 пациентов (4,2%) – был подтвержден полный регресс опухоли после проведенной неоадъювантной химиолучевой терапии.

Распространенность опухолевого процесса оценивалась в соответствии с TNM классификацией злокачественных опухолей (UICC, 7 издание).

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от глубины местного распространения опухоли.

TNM	Абсол.	%
pT4	3	4,2
pT3	45	62,5
pT2	19	26,3
PT1	2	2,8
урT0	3	4,2
Итого	72	100

Вовлеченность циркулярного края резекции (хирургический клиренс ≤ 1 мм) отмечалась в 13 отчетах (18%). Были определены несколько причин позитивного CRM: метастатически пораженный лимфоузел – 2 (2,8%), периневральная и венозная инвазия – 6 (8,3%), выраженное местное распространение опухолевого процесса – в 3 (4,1%), а так же неполная TME – 2 (2,8%).

Хирургический клиренс ≤ 2 мм регистрировался в 8 случаях (11%) и был обусловлен: выраженным местным распространением опухоли – 4 (5,5%), периневральной инвазией – 1 (1,4%), метастатически пораженным лимфоузлом – 2 (2,7%), неполной TME – 1 (1,4%). В остальных 47 случаях хирургический клиренс составлял в среднем 8,4 мм. Дистальный край резекции был негативным в 100 % случаев. Метастатическое поражение апикального лимфоузла было выявлено в 2 случаях.

Таблица 2. Количество исследованных региональных лимфоузлов при колоректальном раке.

<table>
<tr><td>Кол-во случаев без метастазов / среднее кол-во исследованных лимфоузлов</td><td colspan="2">Кол-во случаев с метастазами / среднее кол-во исследованных лимфоузлов/ среднее кол-во метастатически пораженных лимфоузлов</td></tr>
<tr><td rowspan="3">43 (60%) / 10</td><td colspan="2">29 (40%) / 16 / 6,7</td></tr>
<tr><td>Проведена неоадъювантная ХЛТ</td><td>Неоадъювантная ХЛТ не проводилась</td></tr>
<tr><td>23 (31,9) / 7,2 / 1,7</td><td>6 (8,1%) / 18 / 8,7</td></tr>
</table>

В 23 случаях после проведения неоадювантной терапии были зарегистрированы следующие степени регресса опухоли: у 3 пациентов (13%) определялся полный регресс опухоли, у 7 (30%) – умеренные признаки регресса опухоли, у 13 (57%) – степень регресса была незначительной.

Выводы

Проведение подробных патологических отчетов при колоректальном раке дает возможность оценивать качество проведенного хирургического лечения, эффекты неоадъювантной химиолучевой терапии, более точно определять прогноз и дальнейшее лечение пациента.

РОЛЬ ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ЭКССУДАТИВНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ ПЛЕВРИТОВ

Клименко В.Н., Новик В.И., Иванов О.В.

ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. Кафедра онкологии, Санкт-Петербург. Россия

Актуальность

Дифференциальная диагностика опухолевых плевритов имеет определенные сложности. Для этих целей в последние годы применяется иммуноцитохимическое исследование, роль которого до настоящего времени полностью не изучена. В связи с этим проведено настоящее исследование.

Материалы и методы

В настоящее исследование включено 52 больных в возрасте от 30 до 75 лет, среди них 31 женщина и 21 мужчина, которые находились в НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова на обследовании по поводу опухолевого плеврита неустановленной первичной локализации. В поликлинике НИИО данным пациентам производился торакоцентез, эвакуация плеврального выпота с последующим его цитоморфологичеким и иммуноцитохимическим исследованием с помощью следующих антител: калретинин, виментин, мезотелин, цитокератин 5/6, 7, 20, РЭА, эпителиальный антиген, TTF-1, MOC-31.

Результаты

У 49 из 52 исследуемых удалось установить нозологию плеврита. Так, причиной экссудации явились как первичные опухоли – рак легкого (21), мезотелиома плевры (4), так и метастазы в плевру опухолей других локализаций – рака яичников (9), молочной железы (4), почки (3), тела матки (2), толстой кишки (2), поджелудочной железы (2), желудка (1), предстательной железы (1). У 3 больных опухолевые в плевральном экссудате присутствовали в недостаточном количестве для проведения иммуноцитохимии, и им для установления точного диагноза понадобилась диагностическая видеоторакоскопия. По результатам проведенного исследования диагностическая эффективность иммуноцитохимического метода в дифференциальной диагностике опухолевых плевритов составила 94,2%.

Выводы

Иммуноцитохимическое исследование является эффективным методом для дифференциальной диагностики причин опухолевых плевритов, позволяющим верифицировать диагноз без проведения биопсии плевры, в амбулаторных условиях. Этот метод является методом выбора в дифференциальной диагностике опухолевых плевральных выпотов.

НОВОЕ В КЛАССИФИКАЦИИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМ

1, 2 Константинова А.М.,
1, 3 Шелехова К.В.

1 Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)
2 Санкт-Петербургский Государственный Университет, Медицинский факультет
3 ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

В 2013 году, по результатам Международной конференции уропатологов, был принят ряд

поправок к действующей классификации ВОЗ почечно-клеточных карцином. В т.н. Ванкуверскую классификацию были включены пять новых нозологических единиц.

Материалы и методы

Исследование проведено на архивном материале СПбКНпЦСВМП(О) за период с 2012 по 2014 гг. Пересмотрены 119 случаев операционного материала удаленных образований почек, отобраны и реклассифицированы 102 случая почечно-клеточных опухолей. Исследовались срезы, окрашенные гематоксилином и эозином по стандартной методике. В некоторых случаях дополнительно проводилось иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с CK7, RCC, EMA, CAIX, CD10, SDH B, CD117, vimentin, PAX8, AMACR, SMA, S100, HMB-45, Melan A.

Результаты

Из 102 случаев почечно-клеточных опухолей, наиболее часто встречались светлоклеточные (71,5%), папиллярные (8,8%) и хромофобные (6,9%) карциномы почки и онкоцитомы (6,9%); реже – уротелиальная карцинома (2%). Кроме того, диагностированы один случай муцинозно-веретеноклеточной карциномы, одна злокачественная периваскулярная эпителиоидно-клеточная опухоль, один случай некласcифицируемой карциномы почки. Новые нозологические единицы на нашем материале не выявлены. Обнаружен один случай гибридной опухоли почки (гибрид онкоцитомы и хромофобной карциномы), впервые выделенной в Ванкуверской классификации в группе хромофобных карцином. Опухоль возникла спорадически, у женщины 54 лет. При морфологическом исследовании выявлены участки, имеющие строение хромофобной карциномы (при ИГХ-исследовании демонстрировали выраженную экспрессию CK-7 и фокальную CD117) и участки, имеющие строение онкоцитомы (при ИГХ-исследовании негативные к CK7 и экспрессирующие CD117).

По результатам исследования разработан алгоритм диагностики новых и реклассифицированных почечно-клеточных карцином, учитывающий клиническую картину, строение опухоли, анализ клеточных продуктов и молекулярно-генетические нарушения.

Выводы

Междисциплинарный принцип должен быть основой современной диагностики опухолей почки, требующий кооперации данных анамнеза пациента, локализации опухоли, особенностей ее морфологического строения, нередко иммуногистохимического и молекулярно-биологического профиля.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ КОСТЕЙ У ДЕТЕЙ

Красильникова Л.А., Новик В.И., Пунанов Ю.А., Сафонова С.А., Гафтон Г.И.

ФГБУ «НИИ онкологии им.Н.Н.Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Актуальность

Цитологический метод находит все более широкое применение в диагностике опухолей костей у детей благодаря малоинвазивным способам получения диагностического материала и его информативности. Цель исследования – анализ диагностики опухолей и опухолеподобных образований костей у детей.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов цитологической диагностики опухолей и опухолеподобных заболеваний костей у 330 детей в возрасте от 2 месяцев до 17 лет, проходивших обследование и лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова за период с 2005 по 2014 гг. Исследовался цитологический материал, полученный из очагов поражения костей и мягкотканного компонента опухолей путем пункционной тонкоигольной и трепанобиопсии. Всего выполнено 1302 исследования. Цитологически у 92 детей выявлены злокачественные первичные и метастатические опухоли костей, у 51 доброкачественные опухоли, у 35-воспалительные процессы, в 4 случаях высказано подозрение на злокачественную опухоль, у остальных 148 пациентов патологический процесс не был выявлен. В 137 наблюдениях произведены цито-гистологические сопоставления с пересмотром морфологического материала.

Результаты

Из 137 обследованных детей у 75 (54,7%) гистологически установлен злокачественный процесс, у 23 доброкачественные опухоли (16,7%), у 9 (6,5%) выявлены воспалительные процессы и у 30 детей, которые обследовались для исключения возможного метастатического поражения костей, опухолевый процесс не был обнаружен. При цитологическом исследовании, соответственно, злокачественный процесс установлен у 71 из 75 больных, у 3 заподозрен и у 1 пропущен. Точное определение гистологического типа злокачественной опухоли при цитологическом исследовании имело место в 68 наблюдениях (90,6%). Так, при остеогенной саркоме цитологический диагноз был точно уста-

новлен у 26 больных из 27, при саркоме Юинга цитологический диагноз этой опухоли определен в 28 наблюдениях из 29, злокачественная гигантоклеточная опухоль кости диагностирована точно в одном наблюдении, у 12 детей диагностированы метастазы: нейробластомы (9 случаев), рабдомиосаркомы (2). ретинобластомы (1). Из 2 наблюдений с неходжкинскими лимфомами цитологический диагноз этого процесса установлен в одном случае, во втором цитологический материал оказался неинформативным. Наибольшие диагностические трудности представляли хондросакомы. Всего их было 4. Одна из них, мезенхимальная хондросаркома, цитологически была расценена как злокачественная опухоль, без уточнения гистологического типа. У 3 больных с высокодифференцированной хондросаркомой процесс трактовался как хрящевая опухоль с неясным злокачественным потенциалом.

Группа доброкачественных опухолей (23 наблюдения) включала гистиоцитоз Лангерганса (10), хондробластому (4), хондрому (1), ГКО (2), АКК (3), капиллярную гемангиому (2), фиброзную дисплазию (1).Цитологический метод оказался наиболее эффективным в распознавании гистиоцитоза Лангерганса, хондробластомы, ГКО. Серьезные затруднения вызывала цитологическая диагностика фиброзной дисплазии. При капиллярной гемангиоме и АКК давались описательные заключения.

Выводы

Цитологический метод является высокоэффективным в диагностике новообразований костей у детей и подростков, позволяет идентифицировать различные гистологические варианты опухолей. Чувствительность метода составила 98,6%, специфичность – 100,0%.

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННОГО РАКА ПРОСТАТЫ

Тодоров С.С., Шевченко А.Н., Кит О.И.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает одно из лидирующих мест среди заболеваемости и летальности мужского населения. В этой связи предпринимаются многочисленные попытки изучения инициации и прогрессии РПЖ, в том числе нейроэндокринного, с описанием их молекулярно-биологических особенностей для уточнения лечения.

Материалы и методы

Изучено 1250 трепанобиоптатов простаты у мужчин в возрасте 45–70 лет на базе отделения онкоурологии за период 2012–2014 гг. Морфологическое исследование биоптатов включало фиксацию биоматериала в забуференном растворе формалина в течение 6–8 часов, после обычной проводки выполнялись гистологические срезы с окраской гематоксиином-эозином. Для оценки опухоли использовались критерии Gleason, состояние железистых структур, инвазия опухоли в фиброзную капсулу простаты, степень дифференцировки. Иммуногистохимическое исследование включало изучение рецепторов опухоли к эстрогену, прогестерону, андрогену, индекса пролиферации Ki-67, белка апоптоза p53, хромогранина А, синаптофизина, Е-кадгерина.

Результаты

Изучено 45 случаев нейроэндокринного рака простаты, что составило 0,36% всех наблюдений. Нейроэндокринные раки простаты характеризовались наличием солидных, солидно-криброзных структур, состоящих их мелких круглых клеток, с гиперхромными ядрами, мелкими ядрышками, нередко формирующими розеткоподобные структуры, широко инвазирующие в фиброзную капсулу. Периневральная инвазия, инвазия в фиброзную капсулу опухоли также была заметной в 75% наблюдений. Для детальной оценки молекулярно-генетических свойств нейроэндокринного рака простаты было проведено сравнительное иммуногистохимическое исследование. Нейроэндокринная природа рака простаты была подтверждена присутствием гранул хромагранина А, синаптофизина в цитоплазме опухолевых клеток. Следует отметить, что расположение данных гранул было дискретным или очаговым, без выраженной экспрессии во всех клетках опухоли. Индекс пролиферации Ki-67 в разных участках опухоли варьировал в пределах 10–18%, преобладал в солидном компоненте опухоли, в участках инвазии достигал значений более 25% ядер клеток. Белок апоптоза p53 имелся в единичных клетках опухоли. Гормональный «профиль» нейроэндокринного рака простаты характеризовался неравномерным преобладанием в отдельных участках опухоли рецепторов к андрогену, в то же время негативной реакцией клеток опухоли к рецепторам

эстрогена, прогестерона. Белок межклеточной адгезии Е-кадгерин экспрессировался в участках пролиферации клеток и зонах микроинвазивного роста опухоли.

Выводы

Нейроэндокринный рак простаты имеет ряд морфобиологических особенностей: 1) преобладают низкодифференцированные формы опухоли; 2) не все клетки опухоли одинаково экспрессируют гранулы хромогранина А, синаптофизина; 3) в опухоли имеются различные зоны роста и гормональной продукции.

РАЗДЕЛ 18. ПЕРФУЗИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЦИСПЛАТИНА ВО ВРЕМЯ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ (HIPEC) НА ОСНОВЕ МИНИМАЛЬНОГО ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО КОНТУРА

Беляев А.М., Соловьев И.А., Алексеев В.В., Васильченко М.В., Беспалов В.Г., Киреева Г.С.

ФГБ ВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Актуальность

Возможным путем улучшения результатов выполнения гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (HIPEC) у пациентов с перитонеальным карциноматозом является использование технической установки на основе минимального экстракорпорального контура (mecc).

Материалы и методы

В исследование вошли 10 пациентов с перитонеальным карциноматозом: у 6 был диагностирован рак яичников, у 2 – рак толстой кишки, у 1 – псевдомиксома брюшины, у 1 – рак желудка. Пациенты были рандомизированы на 2 группы по 5 человек: контрольная – HIPEC с цисплатином (200 мг); основная – HIPEC с цисплатином (200 мг) с использованием mecc. HIPEC выполнялась после циторедуктивной операции. В контрольной группе был использован перфузионный контур, состоящий из системы магистралей (2,5 м) (Maquet, Германия), водяной бани с металлическим теплообменником (LOIP, Россия), перистальтического насоса «Марс 2» (ЦНИИ РТК, Россия) и брюшной полости. В основной группе был использован mecc, состоящий из системы магистралей (1,5 м), микроэмболического фильтра (оба – Maquet, Германия), высокоэффективного теплообменника, центробежного насоса (оба – ЦНИИ РТК, Россия) и брюшной полости. Время перфузии – 60 минут. Образцы перфузата и периферической крови забирались на 10-й, 20-й, 40-й и 60-й минутах от начала HIPEC. Количественное определение цисплатина в пробах проводили на масс-спектрометре ICP-MS X Series II (Thermo Fisher Scientific, США).

Результаты

Концентрация цисплатина в перфузате во время проведения HIPEC у пациентов в контрольной группе снизилась до 46,2% к 60-й минуте перфузии. В свою очередь, у пациентов в основной группе концентрация цисплатина в перфузате снижалась менее значительно – до 70,8% к 60-й минуте перфузии. Более того, содержание цисплатина в перфузате во время HIPEC в основной группе пациентов было достоверно выше с 20-й по 60 минуты перфузии по сравнению с соответствующими значениями в контрольной группе. Таким образом, на момент окончания перфузии концентрация цисплатина в перфузате в основной группе

пациентов была почти на 20% выше по сравнению с контрольной. Следовательно, использование mecc может позволить увеличить время перфузии и время воздействия цитостатика на опухолевые клетки в брюшной полости без ассоциированного с этим увеличения системной токсичности. В контрольной группе пациентов, которым выполнялась HIPEC с применением роликового насоса «Марс 2», количество цисплатина в периферической крови постепенно увеличивалось на протяжении всей перфузии с 4,65 мг на 10-й минуте до 6,38 мг к 60-й минуте, что составляло соответственно 2,16% и 2,96% от общего количества цисплатина. В свою очередь, у пациентов основной группы, которым выполнялась HIPEC на основе mecc с применением центробежного насоса оригинальной конструкции, содержание цисплатина в периферической крови увеличивалось менее значительно: с 4,67 мг на 10-й минуте до 5,12 мг к 60-й минуте, что составляло соответственно 2,17% и 2,38% от общей дозы цисплатина. Причем, с 40-й по 60 минуты перфузии количество цисплатина, которое всасывалось в системный кровоток, было достоверно ниже в основной группе по сравнению с контрольной. Полученные результаты демонстрируют фармакокинетическое преимущество HIPEC на основе mecc с использованием центробежного насоса перед HIPEC, проводимой по общепринятой методике с использованием роликового насоса и перфузионных магистралей большей длины.

Выводы

HIPEC на основе mecc может позволить увеличить время перфузии, что обеспечит более длительный контакт цитостатика с оставшимися после операции карциноматозными узлами в брюшной полости без ассоциированного с этим увеличения системной токсичности.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МУЛЬТИМОДАЛЬНОГО ПОДХОДА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЛЕВРЫ

Левченко Е.В., Мамонтов О.Ю., Сенчик К.Ю., Барчук А.С., Гельфонд М.Л.

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

Актуальность

Несмотря на изученность вопроса в мировой литературе нет единого мнения относительно выбора эффективного варианта лечения злокачественных новообразований (ЗНО) плевры.

Материалы и методы

В исследование включены проспективные данные 54 больных со злокачественными новообразованиями плевры (39 случаев со вторичным ЗНО плевры и 15 случаев со злокачественной мезотелиомой плевры), получивших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2007 по 2014 гг. с использованием мультимодального подхода: максимальной циторедукции, интраоперационной фотодинамической терапии и гипертермической химиоперфузии плевральной полости. Контрольную группу больным со злокачественной мезотелиомой плевры (ЗМП) составил 21 пациент, которым проведено только консервативное лечение. Таким образом, анализу подверглись данные о 75 больных злокачественными новообразованиями плевры. Также после проведенных изысканий по стандартным методикам признано целесообразным выполнение дополнительной миниторакотомии в VIII межреберье, позволяющее оптимизировать доступ для манипуляций в реберно-диафрагмальном синусе.

Результаты

Использование двухторакотомного операционного доступа при хирургическом лечении больных злокачественными новообразованиями плевры имеет преимущества перед стандартной торакотомии по IV межреберью. В отличие от традиционного хирургического доступа в IV межреберье, дополнительная миниторакотомия в VIII межреберье отличалась значительно меньшей глубиной раны (42 мм против 210 мм), созданием адекватного угла операционного действия (70,7°) и угла отклонения оси операционного действия (61,7°). Данные результаты свидетельствуют об улучшении визуализации, как рёберно-диафрагмального синуса, так и купола диафрагмы при дополнительной мини-торакотомии в VIII межреберье ($p < 0.01$).

Применение мультимодального лечения сопровождается сравнительно низкой (1,85%) послеоперационной летальностью на фоне относительного высокого числа (79,6%) послеоперационных осложнений, легко купирующихся в раннем послеоперационном периоде. Использование мультимодальной терапии в лечении вторичных ЗНО плевры сопровождается медианой безрецидивной выживаемости в 11 мес. и медианой общей выживаемости – в 23 мес. Предлагаемое мультимодальное лечение, в сравнении с консервативными методами терапии ЗМП, повышает безрецидивную (12 мес. против 7,5 мес.) и общую (18,8 мес. против 10,2 мес.)

(p = 0,016) выживаемость. Показатель двухлетней общей выживаемости больных в группе мультимодального лечения составил 46,7%. Проведение дистанционной лучевой терапии после выполнения циторедуктивного оперативного вмешательства в объеме экстраплевральной пневмонэктомии способствует увеличению безрецидивной и общей выживаемости больных злокачественной мезотелиомой плевры. Медиана общей выживаемости составила 27,4 мес., а в контрольной группе больных, не получавших лучевую терапию – 11,9 мес. (p = 0,03)

Выводы

В результате исследования доказана принципиальная возможность эффективного использования предлагаемого подхода для лечения больных со злокачественными новообразованиями плевры. Статистический анализ полученных данных свидетельствует о несомненной эффективности мультимодального лечения этой патологии.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИЗОЛИРОВАННОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ ЛЕГКОГО ПО ПОВОДУ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ

Калинин П.С., Левченко Е.В., Мищенко А.В., Сенчик К.Ю.

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

Актуальность

Изолированная химиоперфузия легкого (ИХПЛ) – хирургическая процедура, в процессе которой происходит доставка высоких доз противоопухолевого препарата в легкое. Актуальной задачей является определение предикторов эффективности метастазэктомии в сочетании с ИХПЛ у пациентов с изолированным метастатическим поражением легких.

Материалы и методы

С 2007 по 2014 гг в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова 75 пациентам с изолированным метастатическим поражением легких была выполнена 101 метастазэктомия в сочетании с ИХПЛ: с мелфаланом (37,6%) или цисплатином (62,4%). Из 75 пациентов у 35 (46,70%) пациентов были выявлены метастазы эпителиального генеза, у 40 (53,30%) – неэпителиального.

С целью определения прогностической значимости оценивались следующие факторы: пол (мужской, женский), возраст (< 47, > 47 лет), disease free interval (DFI) (< 13, > 13 мес), гистологический генез (эпителиальные, неэпителиальные, количество метастазов в легких (< 3, > 3), максимальный размер метастаза в легких (<20, > 20 мм), средний размер метастазов (< 12, 12 мм), расположение в паренхиме (интралобулярное, субплевральное, смешанное), пальпаторная плотность (плотные, мягкие), метастатическое поражение внутригрудных лимфоузлов (нет, есть).

Результаты

В процессе наблюдения 56 (74,7%) пациентов живы, 4 (5,3%) умерли без признаков прогрессирования. Прогрессирование процесса выявлено у 42 (56%) пациентов, из которых 15 (20%) умерли от прогрессирования заболевания. Медиана выживаемости – 26 мес. Пятилетняя выживаемость – 75%. Рецидив метастатического поражения в легких выявлен у 31 пациента (41,3%).

Предикторами, значимо влияющими на показатели общей пострецидивной выживаемости пациентов, получивших комбинированное хирургическое лечение по поводу изолированного метастатического поражения легких, были: DFI (< 13, > 13 мес) (p < 0,047), пальпаторная плотность (плотный, мягкие) (p < 0,005), метастатическое поражение внутригрудных лимфоузлов (нет, есть) (p < 0,006). В результате применения многофакторного регрессионного анализа прогностических факторов было выявлено, что наиболее достоверными предикторами общей пострецидивной выживаемости являются DFI (< 13, > 13) (p < 0,045) и метастатическое поражение внутригрудных лимфоузлов (нет, есть) (p < 0,001).

Предикторами, значимо влияющими на показатели продолжительности безрецидивного периода в легких у пациентов, получивших комбинированное хирургическое лечение по поводу изолированного метастатического поражения были: количество метастазов в легких (< 3, > 3) (p < 0,044), расположение в паренхиме легких (интралобулярное, субплевральное, смешанное) (p < 0,024). В результате применения многофакторного регрессионного анализа прогностических факторов было выявлено, что наиболее достоверным предиктором продолжительности безрецидивного периода в легких является расположение метастатических очагов в паренхиме легких (интралобулярное, субплевральное, смешанное) (p < 0,279).

Выводы

Таким образом, факторами, позволяющими прогнозировать более высокую эффективность метастазэктомии в сочетании с ИХПЛ в лечении пациентов с изолированным метастатическим поражением легких являются: DFI более 13 месяцев, отсутствие поражения внутригрудных лимфоузлов, интралобулярное расположение метастатических очагов.

ОСНОВНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИЗОЛИРОВАННОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ ЛЕГКОГО ПО ПОВОДУ МЕТАСТАЗОВ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Калинин П.С., Левченко Е.В., Сенчик К.Ю., Мищенко А.В.

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

Актуальность

Изолированная химиоперфузия легкого (ИХПЛ) – метод противоопухолевого воздействия в зоне локализации метастазов. Актуальной задачей является определение осложнений после проведения ИХПЛ

Материалы и методы

В период с февраля 2007 года по декабрь 2014 года 75 пациентам с изолированным метастатическим поражением легких было выполнено 101 нормотермическая (37° С) ИХПЛ в сочетании с метастазэктомией, из которых 38 (37,60%) выполнены с использованием мелфалана (30 мг – 60 мг), 63 (62,40%) – цисплатина (100 мг – 300мг). Среднее время перфузии составило 29,70 ± 0,58 минут (от 15 до 30 мин). Средняя скорость перфузии составила 243,12 ± 49,72 мл/мин (от 110 мл/мин до 500 мл/мин). Из 75 пациентов у 35 (46,70 %) были выявлены метастазы эпителиального генеза, у 40 (53,30 %) – неэпителиального. Среди всех пациентов 35 (46,7 %) составили мужчины и 40 (53,3 %) – женщины. Средний возраст пациентов 44 ± 13,4 лет (от 18 до 73 лет).

Результаты

Отмечались следующие осложнения после выполнения ИХПЛ (n = 101): постперфузионный отёк легкого возникал в 33 (32,67%) случаях, из которых в 14 (13,86%) случаях сопровождались дыхательной недостаточностью различной степени тяжести, анемией – 15 (22,77%), тошнотой – 13 (12,87%), рвотой – 5 (4,95%), мерцательная аритмией – 10 (9,90%), пневмонией – 2 (1,98%), инфарктом легкого – 2 (1,98%), хилотораксом – 1 (0,99%), пневмотораксом – 29 (28,71%), эмфиземой мягких тканей грудной стенки 73 (72,28%). В послеоперационном периоде отмечался 2 (2,7%) летальных исхода, наступивших на 2 и 3 сутки после оперативного вмешательства в результате дыхательной недостаточности вследствие постперфузионного отёка лёгкого.

Выводы

Таким образом, ИХПЛ мелфаланом или цисплатином является процедурой воспроизводимой и относительно безопасной. Наиболее часто возникающими осложнениями в послеоперационном периоде после проведения ИХПЛ являются постперфузионный отёк легкого, пневмоторакс, эмфизема мягких тканей грудной стенки, анемия и тошнота.

РАЗДЕЛ 19. РАК ЛЕГКОГО И РАК ПИЩЕВОДА И СРЕДОСТЕНИЯ

ВИДЕОТОРАКОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ СРЕДОСТЕНИЯ

Мадиёров Б.Т., Расулов А.Э., Кротов Н.Ф.

Республиканский Онкологический Научный Центр, г. Ташкент, Узбекистан

Актуальность

Клиническая диагностика новообразований средостения крайне затруднительна, частота отдельных симптомов, варьирует от 20% до 80%. В числе многочисленных методов, успешно применяемых для диагностики новообразований средостения, особое место отводится видеоэндохирургическим операциям.

Материалы и методы

В период с 2000г по 2013г, в клинике РОНЦ МЗ РУз с образованием средостения, пролечено 480 больных, из них женщин – 200, мужчин – 280. Пациенты по возрасту распределены: до 19 лет – 99, с 19–44 лет – 253, с 45–59 – 91, с 60–75 лет – 35, старше 75 лет – 2. С целью гистологической верификации под конролем УЗД и КТ у 328 больных выполнена трансторакальная срезовая биопсия. В случаяе расположения основной массы опухоли за грудиной, когда не исключена возможность выполнения удаления образования 195 больным выполнены миниинвазивные вмешательства. Из них: диагностическая торакоскопия с биопсией в 70 (35,8%) случаях, удаление опухоли торакоскопическим путем у 15 (7,6%), VATS удаление у 20 (10,2%) пациентов. При больших размерах опухоли, интимном расположении к сосудам, торакотомным путем опухоли удалена у 62 (31,8%) пациентов, стернотомным доступом у 15 (7,6%), разрезом Кохера в сочетании с частичной стернотомией у 11 (5,6%), у двух (1,02%) выполнена циторедуктивное удаление опухоли.

Результаты. В 2 раза снижено время операции и кровопотеря. Рецидива и летальных исходов нет. Результаты морфологии: злокачественная тимома в 186 (38,7%), с клиникой миастении 12, доброкачественные 59 (12,3%), лимфомы 75 (15,6%), саркомы 88 (18,3%), нейробластомы 50 (10,4%) туберкулез в 17 (3,5%); саркоидоз 5 (1%)

Выводы: использование миниинвазивных методов в диагностике и лечении опухолей средостения, как для дифференциальной диагностики, так для постановки окончательного диагноза, позволяет избегать диагностических торако- и стернотомий, выполнять радикальные операции.

ТРАНСТОРАКАЛЬНАЯ БИОПСИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ УЗД И КТ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ СРЕДОСТЕНИЯ

Мадиёров Б.Т., Расулов А.Э., Кротов Н.Ф.

Республиканский Онкологический Научный Центр, г. Ташкент, Узбекистан

Актуальность клиническая диагностика новообразований средостения крайне затруднительна. Установление заключительного диагноза возможно только после морфологической верификации.

Материалы и методы

В период с 2000 г по 2013 г, в клинике РОНЦ МЗ РУз с целью гистологической верификации под конролем УЗД и КТ у 328 больных выполнена трансторакальная срезовая биопсия. Возраст от 4 до 75 лет (в среднем 39,5 года). Размеры опухоли составили от 1 до 3см в 30, от 3 до 6 см в 53, более 6см у 245 случае. В 90% случае распологалась в передне-верхнем средостении. При небольших по размеру опухолях трансторакальная срезовая биопсия выполнялась под контролем КТ. При размерах опухоли более 3 см, выполнялась под контролем УЗ аппарата

Mindray DR-3300. Срезовая биопсия проводилась с использованием игл BARD 18G, с длиной проникновения иглы 22 мм. В проекции патологического очага по верхнему краю нижележащего ребра вводилась игла, до вхождения иглы в плевральную полость выбиралось направление движения иглы, после чего игла внедрялась в центр тени образования. Рентгеновский и УЗ контроль развития возможных осложнений осуществлялся непосредственно после проведения пункции.

Выявлены следующие гистологические варианты: тимомы – 145, доброкачественные опухоли – 48, лимфомы – 52, нейробластомы – 39, саркомы – 40. В 4 наблюдения материал не получен. Осложнения у 5: в 2– пневмоторакс, в 1 – кровотечение из межреберной артерии, у 2-х коллапс. Лечение консервативным путем.

Выводы

трансторакальная срезовая биопсия является информативным и малоинвазивным методом, позволяющим выполнить морфологическую верификацию, для выбора дальнейшей тактики лечения, провести дифференциальную диагностику.

ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА

Агеев А.Г., Нечунаев В.П., Панасьян А.У., Дегтярёв И.В., Карпов В.М., Лазарев А.Ф.

Алтайский филиал ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул

Актуальность

Назначение комбинированных и комплексных методов лечения требует точного стадирования опухолевого процесса. Более точное стадирование рака пищевода возможно после оперативного лечения, сопровождающегося широкой лимфодиссекцией.

Материалы и методы

Нами проведён анализ 95 больных раком пищевода, которым были выполнены операции типа Льюиса. Все операции сопровождались двухзональной лимфодиссекцией D-2, 2-S. В 1 стадии проведено лечение 5 больным (5,3%), во IIa стадии – 29 (30,5%), IIb стадия – 7 (7,4%), III стадия – 27 (28,4%). IVa стадия – 27 (28,4%). К IVa стадии относились больные с местнораспространённым процессом. У этих пациентов в удаленных при лимфодисекции в чревных лимфатических узлах были обнаружены метастазы. 36 больным (37,9%) лечение было ограничено только операцией (контрольная группа). В 59 случаях (62,1%) был проведён послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на средостение ∑=40 гр. и 2–4 курса адъювантной химиотерапии цисплатин + 5 – фторурацил (основная группа). Больные контрольной и основной групп были однородны по полу, возрасту, патоморфологическим характеристикам и по стадиям.

Результаты

У больных, получивших только оперативное лечение (контрольная группа), медиана выживаемости составила 14,2 месяца. При этом медиана выживаемости уменьшалась при увеличении стадии опухоли (1–IIa стадия – 25 мес, IIb–III ст. – 9,5 мес, IVa ст. – 8 мес). В группе пациентов с комплексным лечением медиана выживаемости составила 23,3 месяца. Разница с контрольной группой статистически значима. Среди пациентов с I–IIa стадией медиана выживаемости после комплексного лечения составила 25,3 месяца. Разница статистически незначимая. Во 2–b – III стадиях медиана выживаемости увеличилась до 25,5 месяцев, в IVa стадии с послеоперационной химиолучевой терапией показатель выживаемости составил 19 месяцев, что статистически значимо выше медианы выживаемости в контрольной группе больных.

Выводы

Больные раком пищевода I–2a стадии показано оперативное лечение. Больным раком пищевода IIb, III, IVa стадий после операции показано проведение химиолучевой терапии, которая позволяет улучшить отдаленные результаты лечения.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПИЩЕВОДА

1, 2 Дворецкий С.Ю., 1 Левченко Е.В., 1 Тюряева Е.И., 1 Комаров И.В., 1 Семёнова А.И., 1 Хандогин Н.В.

1 ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург (директор – профессор А.М. Беляев).
2 ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Кафедра госпитальной хирургии №1 (заведующий кафедрой – академик РАМН Н.А. Яицкий).

Актуальность

Рак пищевода (РП) относится к опухолям с агрессивным течением и плохим прогнозом. Общая пятилетняя выживаемость не превышает 10%. Комплексный подход при лечении местнораспространенного РП является общепризнанным, однако вопросы о способах и дозах предоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ) остаются предметом дискуссии.

Материалы и методы

Для лечения РП применен метод неоадъювантной ХЛТ с использованием внутрипросветной брахитерапии (БТ). С 12.2007 г. по 11.2014 г. в исследование включён 51 пациент (средний возраст 56,9 ± 4,3 года). Плоскоклеточный рак – 47 пациентов, аденокарцинома – 3, мелкоклеточный РП – 1 пациент. Верхнегрудная локализация РП – 8 (16%) чел.; среднегрудная – 25 (49%) чел; нижнегрудная – 18 (35%) чел. Распределение больных по клиническим стадиям заболевания: I A – 2 (4%) чел.; I B – 13 (25%) чел.; II A – 9 (18%) чел.; II B – 8 (16%) чел.; III A – 17 (33%) чел.; III B – 1 (2%) чел.; IV – 1 (2%) чел. Протяженность опухоли меньше 6 см наблюдалась у 18 (36%) пациентов, более 6 см – у 33 (64%) пациентов (min – 45 мм; max – 130 мм). Комплексное лечение начиналось с эндоскопической аргоноплазменной реканализации опухолевого стеноза (2–4 сеанса), позволявшей обеспечить проведение БТ. Неоадъювантная ХЛТ включала в себя 3 сеанса БТ (7Gy X 3; q7d) и 2 цикла химиотерапии (PF; q28d). Через 40–45 дней после ХЛТ выполнялось хирургическое вмешательство. Операция типа Lewis выполнена в 29 случаях, транстрахеальная экстирпация пищевода – в 2-х, минимальноинвазивные эзофагэктомии – в 17 случаях.

Результаты

Неоадъювантная ХЛТ с использованием БТ сопровождалась развитием осложнений у 19(38%) пациентов. В 3 (6%) случаях (тяжелая внутрибольничная пневмония, желудочно-кишечное кровотечение, рубцовый стеноз пищевода) осложнения послужили причиной отказа от последующего оперативного лечения. После ХЛТ у 30 (62,4%) чел. отмечен полный или частичный регресс опухоли, стабилизация – 16 (33,5%), прогрессирование – 2 (4,1%) случаях. Количество больных с протяженностью опухоли меньше 6 см, увеличилось с 18 (36%) чел. до 32 (63%) чел. Длительность «открытых» операций Льюиса, выполненных абдоминоторакальным доступом, составляла 5 ± 0,5 часа. Продолжительность миниинвазивных эзофагэктомий с использованием эндовидеохирургических технологий была 6 ± 0,5 часа ($p < 0,05$). Осложнения в послеоперационном периоде развились у 22 (44%) больных. Послеоперационный летальный исход был у 1 (2%) пациента (острая сердечно-сосудистая недостаточность). Длительность послеоперационного периода в группе «открытых» операций составила 21 ± 2 дня, а в группе миниинвазивных операций – 15 ± 2 дня ($p < 0,05$). При патоморфологическом исследовании в 11 случаях (23%) выявлен полный регресс первичной опухоли. Среднее количество исследованных лимфоузов в группе «открытых» операций – 15 ± 2, в группе миниинвазивных эзофагэктомий – 13 ± 2 лимфоузлов ($p > 0,05$). Медиана наблюдения за больными после проведенного комплексного лечения составила 20 (min-1, max-78) месяцев. В течение этого периода от прогрессирования заболевания умерло 20(42,5%) пациентов. За время наблюдения медиана общей выживаемости, рассчитанная по методу Каплана-Мейера, составила 43 ± 15,9 месяца (95%CI 11,7–74,2).

Выводы

Таким образом, комплексный подход при лечении РП с использованием внутрипросветной БТ свидетельствует об эффективности предложенной методики. Данный подход позволил в 23% случаев достигнуть полного лечебного патоморфоза РП. Уменьшение размеров РП стало действенным фактором в улучшении непосредственных и отдаленных результатов лечения.

ПРИМЕНЕНИЕ VATS ПРИ ТРАНСХИАТАЛЬНОЙ ЭЗОФАГЭКТОМИИ

Кротов Н.Ф., Расулов А.Э., Сабиров Дж.Р., Мадиеров Б.Т.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ России, г.Санкт-Петербург, РФ.
РОНЦ МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан.
ВМФ при ТМА, г. Ташкент, Узбекистан.

Актуальность

В хирургическом лечении РП наиболее травматичным моментом является торакотомия. Исключение ее при ТХЭ значительно уменьшает травматичность оперативного вмешательства, уменьшает число осложнений и летальность. Однако при этом значительно снижается возможность адекватной лимфодиссекции из-за недостаточного визуального контроля.

Материалы и методы

За период с 2000 г по 2013 г выполнено 257 трансхиатальные эзофагэктомии с наложением эзофагогастроанастомоза (ЭГА) на шее. С 2005 г у 182 (70,8%) больных при ТХЭ мобилизация пищевода en blok с медиастинальной клетчаткой выполнялась с VATS у 81 (44,5%) мужчины и 101 (55,5%) женщины. Опухоль локализовалась в СГОП у 105 (57,7%) больных, а в НГОП у 77 (42,3%). Распределение больных по стадиям опухоли: IIa,b – 129 (70,9%), III – 53 (29,1%). Техника проведения VATS мобилизации пищевода при ТХЭ: после стандартного абдоминального этапа, производилась сагиттальная диафрагмотомия с мобилизацией НГОП. Дальнейшая мобилизация пищевода en blok с медиастинальной клетчаткой, лимфадиссекция выполнялась VATS техникой. Остальные этапы резекции пищевода с гастропластикой осуществлялись по стандартной технике с наложением ЭГА на шее по нашей разработке.

Результаты

Осложнений, связанных с VATS техникой мобилизации пищевода нами не отмечено. В 2 (1,1%) случаях отмечено наличие выраженной инфильтрации опухоли в непарную вену и в 2 (1,1%) в стенку грудной аорты, что потребовало переход на операцию McKeown. Среднее время мобилизации пищевода с медиастинальной лимфодиссекцией составило 35,9 мин (от 19 до 44 мин). Интраоперационная кровопотеря составила около 110+/-19мл. У 19 (10,4%) больных отмечена недлительная лимфоррея из средостения, которая ликвидировалась самостоятельно в период с 3 до 9 суток.

Выводы

Применение VATS техники при ТХЭ, упрощает мобилизацию пищевода en blok с медиастинальной клетчаткой, позволяет произвести визуальную лимфодиссекцию, уменьшает время проведения торакального этапа операции, минимизирует интра- и послеоперационных осложнений (потери крови, повреждение жизненно-важных структур средостения).

ВЫБОР МЕТОДА ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ РАКЕ ПИЩЕВОДА

Кротов Н.Ф., Расулов А.Э., Хайрутдинов Р.В., Сабиров Дж.Р., Мадиеров Б.Т.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ России, г.Санкт-Петербург, РФ.
РОНЦ МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан.
ВМФ при ТМА, г. Ташкент, Узбекистан.

Актуальность

До сих пор предметом жарких споров среди хирургов является целесообразность и онкологическая адекватность различных доступов, используемых для резекции при РП. В частности, по отношению к трансторакальному и трансхиатальному доступам существуют разные, в большинстве своем полярные, точки зрения, разделившие представителей различных школ.

Материалы и методы

За период с 2000г по 2013 г. выполнено 398 одномоментных резекций пищевода с лимфодиссекцией (ЛД) и гастропластикой при раке, у 187 (46,9%) мужчин и 211 (53,1%) женщин, в возрасте от 24 до 77 лет. Стадии опухоли: IIa,b – 275 (69,1%), III – 123 (30,9%). Опухоль локализовалась в верхнегрудном отделе пищевода (ВГОП) у 42 (10,6%) больных, среднегрудном (СГОП) у 205 (51,5%) и у 151 (37,9%) в нижнегрудном (НГОП). Операция McKeown выполнена 62 (15,6%) больным, операция Льюиса 79 (19,8%), а ТХЭ 257 (64,6%) больным. Из 257 больных у 182 (70,8%) мобилизация СГОП и ВГОП, медиастинальная лимфодиссекция во время ТХЭ выполнялась с применением видеоассистирования (VATS). В 219 случаях ТХЭ и 48 операции McKeown ЭГА на шее наложен «конец в бок» по предложенной нами методике.

Результаты

Ранние общие послеоперационные осложнения отмечены у 115 (28,9%) больных: после операции McKeown у 23 (37,1%) больных, опера-

ции Льюиса у 43 (54,4%) и ТХЭ у 49 (19,1%). Послеоперационная летальность отмечена у 26 (6,3%) больных: 2 (4,2%), 8 (9,7%) и 16 (6,02%) соответственно. Рубцовый стеноз ЭГА отмечен у 34 (8,5%) больных: 4 (7,01%), 9 (12,5%) и 21 (8,4%) соответственно. Наложение антирефлюксного ЭГА на шее по нашей методике позволило снизить частоту развития в позднем послеоперационном периоде рубцового стеноза с 33 до 5%.

Выводы

Правильный выбор оперативного доступа, применение VATS при ТХЭ позволяют уменьшить число интра- и послеоперационных осложнений. Формирование ЭГА на шее по нашей методике, позволяет избежать грозных осложнений резекций пищевода. Отдаленные онкологические результаты VATS ТХЭ сопоставимы с результатами операций Льюиса и McKeown.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭНДОВИДЕОХИРУРГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПИЩЕВОДА

Левченко Е.В., Дворецкий С.Ю., Хандогин Н.В., Комаров И.В., Тюряева Е.И., Семёнова А.И., Ивашикин Ю.М.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург (директор – профессор А.М. Беляев).

Актуальность

В настоящее время миниинвазивная эзофагэктомия в комплексном лечении рака пищевода (РП) стала активно использоваться во многих клиниках мира. Малая травматичность операции и снижение сроков послеоперационной реабилитации привлекает всё больше сторонников, однако в России данный метод пока не нашёл широкого распространения.

Материалы и методы

С 04.2012 г. по 12.2014 г. в исследование включено 54 пациента (муж. – 36 (66,6%); жен. –18 (33,4%); ср. возр. 59,8 ± 1,3 г). Плоскоклеточный РП – 50 (92,5%); аденокарцинома пищевода – 4 (7,5%) чел. Верхнегрудная локализация РП – 7 (13%); среднегрудная – 26 (48%); нижнегрудная – 21 (39%) чел. Стадия заболевания (7-я TNM, 2010): I –16 (29,6%); II – 11 (20,3%); III – 27 (50,1%) чел. Только хирургический метод лечения был использован у 17 (31,4%) чел. (ср. протяженность опухоли – 4,7 ± 0,6 см). Неоадъювантная химиолучевая терапии (НХЛТ) проведена 37 (68,6%) чел. (брахитерапия – 23 чел, дистанционная лучевая терапия – 14 чел) с местнораспространенным РП (ср. протяженность опухоли – 6,5 ± 0,4 см.; $p < 0,05$). После НХЛТ протяженность опухоли уменьшилась до 3,8 ± 0,5 см ($p < 0,05$). Гибридная миниинвазивная эфофагэктомия типа Lewis (лапароскопическая мобилизации желудка с формированием широкого желудочного стебля и анастомозом в куполе плевральной полости из правостороннего торакотомного доступа) выполнена 20 (37%) чел. Мининвазивная эзофагэктомия типа McKeown (торакоскопия + лапароскопия + цервикотомия с формированием анастомоза на шее) выполнена 34 (63%) чел.

Результаты

Продолжительность вмешательства при гибридной миниинвазивной эзофагэктомии типа Lewis составила 290 ± 7 мин. (конверсия доступа – 1 (5%) чел). Длительность этапа лапароскопической мобилизации желудка во время первых операций составляла 2,5–3 часа. С накоплением опыта продолжительность этого этапа эзофагэктомии сократилась до 1,5 часов. Торакотомический этап в большинстве случаев продолжался 3 ± 0,5 часа. Длительность нахождения в палате интенсивной терапии (ПИТ) – 3 сут. Осложнения в послеоперационном периоде развились у 7 (35,5%) из 20 больных (повторная операция – 1 чел.). Летальных исходов не было. Длительность послеоперационого периода составила 15 ± 2 суток. После освоения технологии гибридной миниинвазивной эзофагэктомии было начато внедрение торакоскопического этапа операции с целью выполнения эзофагэктомии полностью эндовидеохирургически. У 7 больных опухоль локализовалась в верхнегрудном отделе пищевода, что уже являлось показанием к выполнению эзофагэктомии с формированием анастомоза на шее Продолжительность миниинвазивной эзофагэктомии типа McKeown составила 360 ± 8 мин ($p < 0,05$). Длительность торакоскопического этапа операции в начале внедрения методики составляла 2–2,5 часа, в последующем – 1,5 ± 0,5 часа. Конверсия доступа потребовалась в 4 (11,7%) случаях. Длительность нахождения в ПИТ – 2 сут. Осложнения в послеоперационном периоде развились у 13 (38%) из 34 больных (повторные операции – 5 чел.). Летальные исходы – 3 (8,8%) чел. Длительность послеоперационого периода составила 16 ± 1,5 суток ($p > 0,05$). Общий уровень послеоперационных осложнений при использовании миниинвазивных технологий в комплексном

лечении РП составил 37%, уровень послеоперационной летальности – 5,5%. Полный местный регресс опухоли после НХЛТ по результатам патоморфологического исследования операционного материала был отмечен в 13(35%) из 37 наблюдений. Среднее количество исследованных лимфоузов в группе больных, перенесших гибридную миниинвазивную эзофагэктомию типа Lewis – 14 ± 1, в группе минимальноинвазивных эзофагэктомий типа McKeown – 12 ± 1 лимфоузлов (p > 0,05).

Выводы

Эндовидеотехнологии в комплексном лечении РП позволяют выполнять операции, соответствующие онкологическим требованиям. Использование данных технологий снижает травматичность операций и способствует ранней активизации больных. Непосредственные результаты применения миниинвазивных технологий и открытой хирургии РП сопоставимы.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РАКА

Сигал Е.И., Бурмистров М.В., Тикаев Э.Р., Латыпов А.Г.

Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан, г. Казань.

Актуальность

Кардиоэзофагеальный рак характеризуется как высоко злокачественная опухоль с лимфогенным метастазированием в лимфоколлекторы как брюшной полости, так и средостения. За последние 20 лет, на фоне некоторого снижения заболеваемости раком желудка, отмечен резкий рост заболеваемости КЭР.

Материалы и методы

В основу работы положен анализ результатов хирургического лечения КЭР у 369 пациентов в период с 1998 года по 2014 год на базе отделения хирургии пищевода Республиканского клинического онкологического диспансера г. Казани. Мужчин было 258 (70%), женщин – 111 (30%). В возрасте от 35 до 84 лет (средний возраст 62,1 ± 0,6 года). Согласно классификации J.R.Siewert все больные были подразделены на 3 группы. Каждая группа в свою очередь на подгруппы, в зависимости от вида доступа и операции: экстирпация пищевода трансхиатальным (ТХ) доступом с одномоментной пластикой изоперистальтическим «стеблем» из большой кривизны желудка и наложением эзофагогастроанастомоза (ЭГА) на шее; дистальная резекция пищевода трансторакальным (ТТ) (право- или левосторонним) доступом с проксимальной резекцией желудка и наложением внутриплеврального ЭГА (операции типа Льюиса или Гэрлока); гастрэктомия (ГЭ) по IIa или IV варианту профессора М.З.Сигала с резекцией нижней трети пищевода.

Результаты

В первую группу вошли 45 (12,1%) пациентов с аденокарциномой I типа (рак Барретта). Из них 19 (42,2%) произведена пластика пищевода ТХ доступом и 26 (57,8%) – ТТ подходом. Во второй группе было 172 (46,6%) пациента с аденокарциномой II типа, из них 48 (28,2%) оперированы ТХ доступом, 53 (30,8%) ТТ доступом и 71 (41%) больному выполнена ГЭ. В третьей группе было 152 (41,3%) пациента с аденокарциномой III типа. Из них 2 (1,3%) произведена ТХ экстирпация пищевода с ГЭ и пластикой пищевода толстокишечным трансплантатом, 25 (16,4%) ТТ доступом (операции типа Льюиса или Гэрлока) и 125 (82,3%) пациентам выполнена ГЭ.

В нашем исследовании преобладали пациенты с КЭР II типа (46,6%), а по характеру оперативного вмешательства доминировала ГЭ (53,2%).

Одними из основных и важных показателей хирургического лечения является анализ летальности и осложнений. Нами изучена летальность и ее причины после хирургического лечения КЭР.

Наименьшая послеоперационная летальность наблюдалась после ТХ операций (0,2%), а наибольшая после ТТ вмешательств (1,3%). Общая послеоперационная летальность в ходе хирургического лечения КЭР в нашем исследовании составила 2,6%.

Основной причиной послеоперационной летальности явилась несостоятельность анастомозов, острый инфаркт миокарда и тромбоэмболия легочной артерии.

Доминирующим послеоперационным осложнением была несостоятельность ЭГА на шее и в плевральной полости, которые были диагностированы у 11 (3%) и 8 (2,1%) пациентов соответственно. Данное осложнение стало причиной смерти у 3 больных.

В структуре поздних послеоперационных осложнений, после выписки пациентов

из стационара, лидировали стриктуры ЭГА на шее (3%) и стеноз эзофагоеюноанастомоза (2,7%), что потребовало в последующем эндоскопического лечения данной категории больных в условиях стационара.

Выводы

1. Самое низкое количество осложнений отмечено после гастрэктомий (10,3%), а отдаленные осложнения реже были после трансторакальных операций (2,6%).

2. Послеоперационная летальность превалировала после трансторакальных операциях и составила в сравнении с трансхиатальными 1,3% и 0,2% соответственно.

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РАКА

Сигал Е.И., Бурмистров М.В., Тикаев Э.Р., Латыпов А.Г.

Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан, г. Казань.

Актуальность

Кардиоэзофагеальный рак характеризуется как высоко злокачественная опухоль с лимфогенным метастазированием в лимфоколлекторы как брюшной полости, так и средостения. За последние 20 лет, на фоне некоторого снижения заболеваемости раком желудка, отмечен резкий рост заболеваемости КЭР.

Материалы и методы

В основу работы положен анализ результатов хирургического лечения КЭР у 369 пациентов в период с 1998 года по 2014 год на базе отделения хирургии пищевода Республиканского клинического онкологического диспансера Министерства здравоохранения Республики Татарстан г. Казани. Мужчин было 258 (70%), женщин – 111 (30%). В возрасте от 35 до 84 лет (средний возраст 62,1 ± 0,6 года). Согласно классификации J.R. Siewert все больные были подразделены на 3 группы. Каждая группа в свою очередь на подгруппы, в зависимости от вида доступа и операции: экстирпация пищевода трансхиатальным (ТХ) доступом с одномоментной пластикой изоперистальтическим «стеблем» из большой кривизны желудка и наложением эзофагогастроанастомоза (ЭГА) на шее; дистальная резекция пищевода трансторакальным (ТТ) (право- или левосторонним) доступом с проксимальной резекцией желудка и наложением внутриплеврального ЭГА (операции типа Льюиса или Гэрлока); гастрэктомия (ГЭ) по IIа или IV варианту профессора М.З. Сигала с резекцией нижней трети пищевода.

Результаты

В первую группу вошли 45 (12,1%) пациентов с аденокарциномой I типа (рак Барретта). Из них 19 (42,2%) произведена пластика пищевода ТХ доступом и 26 (57,8%) – ТТ подходом. Во второй группе было 172 (46,6%) пациента с аденокарциномой II типа, из них 48 (28,2%) оперированы ТХ доступом, 53 (30,8%) ТТ доступом и 71 (41%) больному выполнена ГЭ. В третьей группе было 152 (41,3%) пациента с аденокарциномой III типа. Из них 2 (1,3%) произведена ТХ экстирпация пищевода с ГЭ и пластикой пищевода толстокишечным трансплантатом, 25 (16,4%) ТТ доступом (операции типа Льюиса или Гэрлока) и 125 (82,3%) пациентам выполнена ГЭ. В нашем исследовании преобладали пациенты с КЭР II типа (46,6%), а по характеру оперативного вмешательства доминировала ГЭ (53,2%).

Основным критерием эффективности хирургического лечения у пациентов с ЗНО является их выживаемость. Учитывая убывание пациентов в группах с течением времени по причине их летальности, расчет выживаемости производился по формуле Каплана-Мейера. Нами была рассмотрена одногодичная, трех- и пятилетняя выживаемость пациентов в зависимости от вида доступа, но независимо от типа КЭР. Показатели выживаемости, независимо от типа КЭР, выше после ТТ операций на всех сроках наблюдения.

Нами была также проанализирована выживаемость пациентов при разных типах КЭР в зависимости от доступа.

При КЭР первого типа после ТХ операций в течение одного года наблюдалось 73,6% выживших пациентов, до трех лет 47,3%, до пяти лет – 36,8%. После ТТ операций – 65,3%, 53,8% и 46,1% больных соответственно.

При КЭР второго типа после ТХ операций в течение одного года наблюдалось 52,1% выживших пациентов, до трех лет 18,8% и до пяти лет – 16,6%. После ТТ операций – 81,1%, 35,8% и 32% больных соответственно.

В целом пятилетняя выживаемость больных после хирургического лечения КЭР в нашем исследовании независимо от типа опухоли и вида операции в целом составила 35,7%.

Выводы: 1. Наиболее высокая пятилетняя выживаемость наблюдалась после трансторакальных операций и составила 34,1%.

2. Трансхиатальный доступ является неоправданным с точки зрения онкологического радикализма, но учитывая низкую послеоперационную летальность – показан у пациентов с отягощенным анамнезом.

ТОРАКОСКОПИЧЕСКАЯ ЛОБЭКТОМИЯ С МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛИМФОДИССЕКЦИЕЙ – СТАНДАРТ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО В СТАДИИ T1-2N0M0.

Аллахвердиев А.К., Давыдов М.М., Давыдов М.И.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Актуальность

Большое число торакальных клиник мира в последние годы рекомендуют выполнение малоинвазивных хирургических вмешательств при ранних стадиях рака легкого. Данная методика способствует снижению количества послеоперационных осложнений, сокращает периода реабилитации пациентов, существенно не влияя при этом на отдаленные результаты лечения.

Материалы и методы

Данная работа посвящена изучению непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения больных оперированных в объеме торакоскопической лобэктомии при ранних стадиях рака легкого. С 2008 до 2015 годы в торакальном отделении Онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина выполнено 211 торакоскопических лобэктомий по поводу рака легкого. У всех пациентов на основании комплексного инструментального обследования диагностирована клиническая стадия болезни T1-2N0M0. Мужчин было 128 (60,6%), женщин – 83 (39,4%). Средний возраст больных составил 55,3 лет. Все больные оперированы «полностью» торакоскопически, миниторакотомия с кожным разрезом до 5 см выполнялась в конце оперативного вмешательства, лишь с целью извлечения удаленного препарата. Все оперативные вмешательства сопровождались выполнением лимфодиссекции корня легкого и средостения. Статистический анализ результатов проводился с использованием программы Statistic 6,0.

Результаты

Торакоскопическая лобэктомия с медиастинальной лимфодиссекцией выполнена у 180 (85,3%) пациентов, у 31 (14,3%) больного произведена конверсия в торакотомию. Послеоперационная летальность отсутствовала. Хирургические осложнения наблюдались у 8 (3,7%) пациентов. У 2 (0,9%) больных послеоперационный период осложнился внутриплевральным кровотечением, в обоих наблюдениях источником кровотечения явилась бронхиальная артерия, оба пациента экстренно оперированы в объеме реторакоскопии остановки кровотечения. У 6 (2,8%) больных отмечалось длительное продувание по плевральному дренажу. Двое из них оперированы в объеме реторакоскопии, ушивания легочной паренхимы, у 4 больных выполнен химический плевродез. Средняя продолжительность стояния плевральных дренажей составила 3 суток. Средняя продолжительность нахождения пациента в стационаре после оперативного вмешательства составила 7 дней. Отдаленные результаты после торакоскопических вмешательств у данной группы пациентов достоверно не отличались от результатов лечения больных перенесших открытые операции. Торакоскопическая лобэктомия с медиастинальной лимфодиссекцией при ранних стадиях рака легкого может являться альтернативой торакотомии.

Выводы

Методика является безопасной, соответствует онкологическим принципам радикализма, уменьшает частоту послеоперационных осложнений, снижает период социальной реабилитации пациентов, не ухудшая при этом отдаленные результаты.

ТОРАКОСКОПИЧЕСКИЕ АНАТОМИЧЕСКИЕ РЕЗЕКЦИИ ЛЕГКИХ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Багров В.А., Рябов А.Б., Пикин О.В., Амиралиев А.М., Вурсол Д.А., Бармин В.В.

Московский научно-исследовательский онкологический институт им П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский исследовательский центр имени П.А. Герцена», директор член-корр РАН А.Д. Каприн, Москва, Россия

Актуальность

Целесообразность использования методики торакоскопических анатомических резекций легких остается предметом дискуссий. Целью нашего исследования является изучить непосредственные, а в последующем отдаленные результаты торакоскопических анатомических резекций при злокачественных опухолях легких

Материалы и методы

В торакальном отделении МНИОИ им. П.А. Герцена за период с 2009 по 2014 гг. выполнено 112 анатомических резекций легких у больных с предполагаемым периферическим раком. Объем операций заключался в выполнении лобэктомии (105) и сегментэктомии (7). В ходе операции по поводу рака легкого выполняли стандартный объем медиастинальной лимфаденэктомии.

Результаты

Частота конверсий составила – 15 %. Летальных исходов не было. Осложнения возникли у 14 (12,5%) больных. Основные осложнения – негерметичность легочной ткани (> 3 дней) – у 8 больных; пневмония оперированного легкого у 2; несостоятельность культи бронха в ранний послеоперационный период у 1; ТЭЛА у 1; нарушение сердечного ритма у 1 и хилоторакс у одного больного. Длительность пребывания в стационаре после операции составила в среднем 8 суток (от 6 до 12). По результатам планового гистологического исследования из 112 больных, оперированных по поводу предполагаемого рака легкого (анатомическая резекция легкого), у 74 (66%) была подтверждена pT1N0M0, IA стадия. Метастазы в лимфатических узлах (N1) выявлены у 9 больных (8%), а N2 – у 7 (6%). Кроме этого выполнено 14 (13%) анатомических резекций легких по поводу солитарного метастаза различных опухолей и 8 (7%) у больных с доброкачественной патологией

Выводы

Показания к торакоскопическим анатомическим резекциям легких: периферический немелкоклеточный рак легкого, T1-2N0M0, I стадии или солитрный/единичные метастазы в легких. Медиастинальная лимфаденэктомия является необходимым компонентом торакоскопической лобэктомии при раке легкого с целью стадирования

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С ВРАСТАНИЕМ ОПУХОЛИ В ГРУДНУЮ СТЕНКУ

Бармин В.В., Пикин О.В., Трахтенберг А.Х., Рябов А.Б., Глушко В.А., Колбанов К.И., Амиралиев А.М., Вурсол Д.А.

ФГБУ «Московский научно-исследовательсткий онкологический институт имени П.А. Герцена» Министерства Здравоохранения РФ, Москва, Россия

Актуальность

У 5% больных периферическим раком легкого опухоль поражает париетальную плевру и грудную стенку. Пятилетняя выживаемость у данной группы пациентов по данным литературы не превышает 42 процентов. В связи с этим, актуальной задачей является изучение прогностических факторов и результатов хирургического лечения больных данной группы.

Материалы и методы

С 1980 года в МНИОИ им. П.А. Герцена проведено хирургическое лечение 68 больным немелкоклеточным раком легкого с врастанием опухоли в грудную стенку. По данным гистологического исследования у 34 пациентов не было метастазов во внутригрудные лиматические узлы (N0), у 9 пациентов были метастазы в лимфатические узлы корня легкого или бронхопульмональной группы (N1), 25 пациентов – в средостенные лимфатические узлы (N2). Хирургическое лечение в объеме лобэктомии с резекцией грудной стенки выполнено 50 больным, билобэктомии с резекцией грудной стенки – 2, пневмонэктомии – 16 больным. Операции паллиативного характера выполнены у 7 больных.

Результаты

5-ти летняя выживаемость больных после оперативных вмешательств по поводу немелкоклеточного рака легкого с врастанием опухоли в грудную стенку при N0, N1 и N2 статусах составила соответственно 41%, 18% и 7%. При паллиативном характере операции ни один пациент не пережил этот срок. Анализ прогностических факторов при немелкоклеточном раке легкого с врастанием опухоли в грудную стенку позволяет выделить наиболее значимые: состояние внутригрудных лимфатических узлов, а также характер выполненной операции («радикальная» или паллиативная).

Выводы частота развития рецидива заболевания коррелирует главным образом с состоянием внутригрудных лимфатических узлов и радикальностью резекции грудной стенки, но не зависит от возраста, клинической симптоматики и общего состояния больных.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕФИТИНИБА В ТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫХ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ АДЕНОКАРЦИНОМ ЛЕГКОГО, СОДЕРЖАЩИХ МУТАЦИЮ В ГЕНЕ EGFR

Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.И., Кабанов С.Н., Абрамова Н.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ России, г. Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность

Ранее было показано, что гефитиниб увеличивает частоту объективных ответов и выживаемость без прогрессирования по сравнению со стандартной химиотерапией у больных с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с активированными мутациями рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

Материалы и методы критерии включения – гистологически подтвержденная аденокарцинома легкого, наличие мутации EGFR, местнораспространенный или диссеминированный характер заболевания, общее состояние пациентов по шкале ECOG 0-3, удовлетворительные лабораторные показатели. Пациенты получали гефитиниб в дозе 250 мг/сут. внутрь до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Оценка эффективности лечения производилась с помощью критериев RECIST. Оценка токсичности производилась каждые две недели согласно критериям токсичности CTCAE v.3.0.

Результаты

Пролечено 15 больных с местнораспространенной и метастатической аденокарциномой легкого с мутацией в гене EGFR. У 13 пациентов выявлена делеция в ex-19 – del и у 2-миссенс мутация в 858 последовательности (L858R). Из них было 12 женщин и 3 мужчин, средний возраст 58,1 ± 4,7 лет. Все женщины и двое мужчин никогда не курили, один мужчина курил ранее. ECOG 1 было у 9 больных (60,0%), ECOG 2 – у 4 (26,7%), ECOG 3 – у 2 (13,3%). У всех пациентов в ходе лечения наблюдались побочные явления. Преобладали кожная токсичность I–III степени у 14 человек (93,3%) и диарея I–II степени у 9 пациентов (60,0%), которые хорошо поддавались медикаментозной коррекции и не потребовали отмены препарата. У 1 больной (9,09%) развилась интерстициальная пневмония, в связи с чем прием гефитиниба прерван и возобновлен через 1 месяц после нормализации состояния. Всего зафиксировано 4 полных (26,7%) и 7 частичных регрессий (46,7%), стабилизация процесса отмечена у 4 больных (26,7%). Объективный эффект у больных с кожной сыпью составил 73,3 (11 больных) против 26,7% (1 больной без сыпи и 3 пациента с кожной токсичностью) ($p < 0,05$), медиана общей выживаемости 15,8 против 6,5 месяцев ($p = 0,03$), медиана бессобытийной выживаемости 11 против 5,4 месяцев ($p = 0,27$) соответственно.

Выводы

У больных с аденокарциномой легкого с наличием мутации в гене EGFR частота объективных ответов при лечении гефитинибом составила 73,3% при благоприятном профиле токсичности по сравнению с системной химиотерапией, кожная токсичность может рассматриваться как клинический маркер его эффективности.

РОЛЬ ИПСИЛАТЕРАЛЬНОЙ БРОНХОПУЛЬМОНАЛЬНОЙ ЛИМФОДИССЕКЦИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Гильметдинов А.Ф., Потанин В.П.

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», г.Казань, Республика Татарстан, Российская Федерация

Актуальность

При хирургическом лечении рака легкого бронхопульмональные лимфатические узлы остающихся долей, как правило, не подвергаются биопсии или диссекции. При этом не исключается метастазирование и дальнейшее прогрессирование заболевания за счет поражения именно этих групп лимфоузлов.

Материалы и методы

Набор клинического материала произведен на базе торакального отделения №1 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», г. Казань. Для решения поставленных задач анализу подвергнуты стационарные и амбулаторные медицинские карты 1324 пациентов, находившихся под наблюдением ГАУЗ «РКОД МЗ РТ» и оперированных в торакальном отделении №1 в 2000–2009 гг. Сформированы группы со следующими условиями: объем операции (лобэктомия или пульмонэктомия), морфологический вариант (плоскоклеточный рак и аденокарцинома), стадия (I–IIIA), отсутствие осложнений в послеоперационном периоде, отсутствие неоадъювантного и адъювантного лечения. Рассчитана 5-летняя выживаемость в каждой группе пациентов в зависимости от объема хирургического лечения (лобэктомия, пульмонэктомия) методом Каплан-Майера и проанализирована зависимость этого показателя от факта ипсилатеральной бронхопульмональной лимфодиссекции, заведомо выполняемой при пульмонэктомии.

Результаты

5-летняя выживаемость при периферическом раке легкого после лобэктомии – 57,08 ± 4,55% (473 пациента), пульмонэктомии – 26,83 ± 9,79% (82 пациента). При центральном раке легкого 5-летняя выживаемость после лобэктомии – 55,14 ± 9,62% (107 пациентов), пульмонэктомии – 41,13 ± 5,86% (282 пациента). После лобэктомии показатели 5-летней выживаемости практически одинаковые в обеих группах. 5-летняя выживаемость пациентов после пульмонэктомии при центральном раке легкого значительно выше чем при периферическом.

Результаты выживаемости по стадиям заболевания отражают картину общих групп: показатели выживаемости для отдельных стадий заболевания после пульмонэктомии при центральной форме значительно превышают те же показатели при периферическом раке. Помимо этого, при центральной клинико-анатомической форме стадийная выживаемость после пульмонэктомии приближается к тем же показателям после лобэктомии, а при IIIA стадии заболевания даже превышает – 30,43 ± 11,08% после пульмонэктомии против 20,0 ± 40,0% после лобэктомии.

Выживаемость в зависимости от гистологического варианта также имеет определенную закономерность. Нет существенной разницы в выживаемости при периферическом раке всех гистологических вариантов и при центральной форме аденокарциномы легкого, чего нельзя сказать о центральном плоскоклеточном раке. После пульмонэктомии при плоскоклеточном центральном раке показатели выживаемости близки к тем же показателям, что и после лобэктомии: IB стадия – 50,57 ± 10,72% против 64,81 ± 13,00%, IIB стадия – 40,0 ± 10,33% против 50,0 ± 25,82%, IIIA стадия – 32,08 ± 12,82 против 25,0 ± 50,0%. Также при центральном плоскоклеточном раке легкого показатели выживаемости после пульмонэктомии существенно выше чем при периферической его форме: IB стадия – 50,57 ± 10,72% против 40,91 ± 21,46%, IIB стадия – 40,0 ± 10,33% против 11,11 ± 22,22%, IIIA стадия – 32,08 ± 12,82% против 16,67 ± 22,47%. С повышением стадии разница становится существеннее.

Выводы

Полученные результаты выживаемости после пульмонэктомии свидетельствуют о целесообразности ипсилатеральной бронхопульмональной лимфодиссекции оставшейся доли при лобэктомии. Наиболее существенна данная закономерность при центральной форме плоскоклеточного рака легкого.

НЕТРАДИЦИОННОЕ ФРАКЦИОНИРОВАНИЕ ДОЗЫ В ХИМИОЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Гоголин Д.В., Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Иванова И.Н., Рагулин Ю.А., Курсова Л.В.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Обнинск, РФ

Актуальность

Рак легкого занимает третье место (10,7%) среди злокачественных опухолей населения России (оба пола). В течение последних лет ежегодно заболевают более 56 тыс. человек. В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований наибольший удельный вес составляют опухоли трахеи, бронхов, легкого (17,4%).

Материалы и методы

В исследование включены 194 пациентов с верифицированным диагнозом немелкоклеточный рак легкого. Больные были разделены на три группы: в первую (контрольную) группу вошли 75 пациентов, лучевая терапия которым проводилась в режиме традиционного фракционирования с последовательными 2–4 циклами полихимиотерапии по схеме цисплатин совместно с этопозидом. Во вторую (промежуточную группу) вошли 66 пациентов, лучевая терапия которым проводилась в режиме ускоренного гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы на две фракции 1 Гр и 1,5 Гр до СОД 60–70 Гр с последовательными 2–4 циклами полихимиотерапии по схеме цисплатин совместно с этопозидом. В третью (основную) группу вошли 46 пациентов, лучевая терапия которым проводилась в аналогичном режиме ускоренного гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы на две фракции 1 Гр и 1,5 Гр до СОД 60–70 Гр, но с одновременными 2 циклами полихимиотерапии по схеме цисплатин совместно с этопозидом.

Результаты

Частота полного и частичного ответа составила 60,0% в контрольной группе, 89,4% в промежуточной группе и 76,0% в основной группе. Показатели пятилетней общей выживаемости составили 6,6%, 10,5%, 21,4% в контрольной, промежуточной и основной группах соответственно ($p < 0,05$). Показатели пятилетней безрецидивной выживаемости составили 12,9%, 13,7%, 22,5% в контрольной, промежуточной и основной группах соответственно ($p > 0,05$). Частота развития острого лучевого эзофагита 2 и 3 степени составила 26,6%, 2,6% в контрольной группе, 30,3%, 1,5% в промежуточной группе, 26,1%, 6,5% в основной группе. Частота развития острого лучевого пульмонита 2 и 3 степени составила 9,3% и 4,0% в контрольной группе, 7,5% и 3,1% в промежуточной группе, 13,1% и 8,7% в основной группе.

Выводы

Применение режима ускоренного гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы удовлетворительно переносится пациентами, позволяет улучшить непосредственные результаты лечения. Одновременная химиолучевая терапия с использованием режима ускоренного гиперфракционирования улучшает отдаленные результаты лечения.

БРОНХОПЛАСТИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ХИРУРГИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Левченко Е.В., Левченко Н.Е., Барчук А.С., Шутов В.А., Клочков М.В., Рыбас А.Н.

ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург
ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», Ставрополь

Актуальность

Использование бронхопластической техники в хирургии опухолей легкого позволяет избежать пневмонэктомии и расширить показания для выполнения лобэктомии, что имеет особое значение для пациентов с ограниченными функциональными резервами.

Материалы и методы

С 2006 по 2012 гг. выполнено 74 бронхопластических вмешательства, при поражение правого легкого – у 52 (70.7%) пациентов и левого – у 22 (29.3%). Мужчины составили 74.3% (55), женщины – 25.7% (19). Немелкоклеточный рак легкого был в 86.5%(64) случаев, карциноид – в 9.4% (7), метастатическое поражение бронхов при раке почки – в 1.3% (1), молочной железы – 1.3% (1), базалиомы – 1.3% (1). Во всех случаях выполнялась ипсилатеральная медиастинальная лимфдиссекция.

Результаты

11 (14.9%) пациентам выполнена билобэктомия, 61 (82.4%) – лобэктомия, 2 (2.7%) – изолированная резекция бронхов. Циркулярная резекция бронхов выполнена в 74.3% (55), клиновидная – в 25.7% (19). Комбинированные резекции выполнены 22 (29.3%) больным, в том числе: краевая резекция легочной артерии (ЛА) – 8, циркулярная резекция ЛА – 10, резекция перикарда – 3, резекция предсердия – 1, блок-резекция грудной стенки – 2. Во всех случаях межбронхиальный анастомоз формировался при помощи отдельных узловых швов викрилом. Анастомоз укрыт мышечным лоскутом в 6 (8.1%) случаях, плевризация выполнена у 17 (22.9%) больных. Двум больным с метастатическим поражением бронхов интраоперационно выполнена изолированная химиоперфузия легкого. В трех случая операции носили паллиативный характер: R2 – 1 (1.35%) и R1 – 2 (2.7%).

В раннем послеоперационном периоде осложнения возникли у 8 больных (10.8%) и были купированы при помощи консервативных мероприятий. Пневмония развилась в 4 (5.4%) случаях, внутриплевральное кровотечение – в 1 (1.3%), ТЭЛА – в 1 (1.3%), легочно-плевральный свищ без несостоятельности бронхиального анастомоза 2 (2.7%). В послеоперационном периоде умер один пациент вследствие острого коронарного синдрома (1.3%).

Выводы

Выполнение реконструктивных бронхопластических резекций в хирургии злокачественных новообразований сопровождается относительно безопасным послеоперационным течением и отличается низкой летальностью.

ПРОФИЛАКТИКА ПЕРВИЧНОЙ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ КУЛЬТИ ГЛАВНОГО БРОНХА ПОСЛЕ ПУЛЬМОНЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

Коновнин О.И.

ГАУЗ РТ «Больница скорой медицинской помощи» г. Набережные Челны, РФ

Актуальность

Первичная несостоятельность культи главного бронха (ПНКГБ) после пульмонэктомии является одним из наиболее грозных осложнений хирургического лечения рака легкого. Частота этого осложнения по различным данным варьирует от 3% до 40%, летальность при ПНКГБ достигает 5–70%.

Материалы и методы

В 2012–2013 г.г. на базе отделения онкологии ГАУЗ РТ «Больница скорой медицинской помощи» г. Набережные Челны выполнено 32 пульмонэктомии по поводу рака легкого. Мужчин было – 25 (78%), женщин – 7 (22%). Средний возраст – 63 ± 7,9 года. Правосторонняя пульмонэктомия выполнена у 21 (66%) пациента, левосторонняя у 11 (34%) больных. Распределение пациентов по стадиям заболевания: IIA–5 (15,6%); IIB–13 (40,6%); IIIA–12 (37,5%); IIIB–2 (6,3%). Распределение по объему вмешательства: пульмонэктомия – 8 (25%); расширенная пульмонэктомия – 11 (34,4%); комбинированная пульмонэктомия – 13 (40,6%). Главный бронх прошивался аппаратом УБ. Культя бронха и около культевое пространство укрывались гемостатической рассасывающейся текучей матрицей из свиного желатина в объеме 3–5 мл.

Результаты

При использовании метода укрытия культи главного бронха гемостатической рассасывающейся текучей матрицей из свиного желатина первичная несостоятельность культи не возникла ни в одном случае.

Выводы

Таким образом, применение гемостатической матрицы для укрытия культи главного бронха после пульмонэктомии может являться простым и надежным методом в комплексе профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития первичной несостоятельности культи главного бронха.

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА СОСУДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Крупнова Э.В., Шепетько М.Н., Михаленко Е.П., Чеботарева Н.В., Щаюк А.Н., Писарчик С.Н., Прохоров А.В.

ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси» УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность

Рак легкого является актуальной социальной проблемой и занимает первое место среди мужского населения. Наблюдается тенденция

к росту заболеваемости у женщин.Ангиогенез может быть значимым процессом в патогенезе рака легкого, зависит от экспрессии и полиморфизма гена VEGF, который может влиять на прогноз и течение заболевания.

Материалы и методы

В исследование вошли 202 пациента (147 мужчин и 55 женщин) с диагнозом немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ), находившихся на лечении в Минском городском онкологическом диспансере с 2003 по 2012 гг. В контрольную группу вошли 336 человек без онкопатологии (245 мужчин и 91 женщин), которые были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям с группой пациентов с раком лекгого. Диагноз устанавливался по результатам клинических признаков, анамнеза, бронхоскопии, рентгенологического исследования и компьютерной томографии, цитоморфологического исследования мокроты и биоптатов фрагментов опухолевой ткани. В группу немелкоклеточного рака лёгкого вошли гистотипы плоскоклеточный рак и аденокарцинома. Из видов лечения основным было хирургическое лечение в объеме лобэктомий – 65,1%, пневмонэктомий – 22,6% , резекции легкого – 7,0% случаев. Выделение тотальной ДНК из периферической крови выполняли методом Mathew. Генотипирование полиморфизмов C-634G (rs 2010963), C-2578A (rs 699947), C+936T (rs 3025039) гена VEGF осуществляли методом ПЦР-ПДРФ анализа, с использованием специфических праймеров и эндонуклеаз рестрикции.

Результаты

Исходя из полученных результатов, можно предположить, что в данной популяции нет связи между исследуемыми полиморфизмами гена VEGF и риском возникновения немелкоклеточного рака легкого, однако при анализе всех возможных комбинаций генотипов VEGF у пациентов с НМРЛ и в группе контроля, достоверно ассоциирован с риском возникновения НМРЛ генотип 634GG/2578CC/936CT. Так как, VEGF является основным медиатором ангиогенеза, то, вероятнее всего, полиморфизмы C-634G, C-2578A, C+936T гена VEGF будут больше влиять на фенотип и биологическое поведение опухоли, чем на риск возникновения данной онкопатологии. Проведенный анализ взаимосвязи трех полиморфизмов гена VEGF с размером опухоли показал, что у носителей генотипа – 2578CC большая степень распространения опухоли (начиная от T2 до T4) встречалась достоверно чаще, чем меньшая степень распространенности очага (T1), а у носителей генотипа – 2578CA наоборот чаще встречается мало идентифицированный неинвазивный рак (T1). Для – 2578CA варианта обнаружена значимая взаимосвязь в исследуемой популяции не только со степенью распространенности первичного очага, но и с исходом заболевания. Носители гетерозиготного генотипа – 2578CA достоверно (p = 0,021) чаще входили в группу наблюдения. Следует отметить, что такая же картина наблюдалась и для другого значимого полиморфизма – гетерозиготного варианта +936CT гена VEGF, локализованного в 3´ – не транслированном регионе. В нашем исследовании о влиянии полиморфизмов на исход заболевания в данной популяции, выявил, что носители генотипа – 2578C/A достоверно чаще встречались в группе «наблюдения», чем люди с другими полиморфными генотипами гена VEGF. Учитывая, что высокий уровень экспрессии VEGF связывают с высоким риском рецидива и снижением выживаемости людей с различными онкопатологиями, можно предположить вклад именно генотипа – 2578C/-, определяющего высокий уровень экспрессии соответствующего белкового продукта, в развитии НМРЛ.

Выводы

Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизмов C-634G, C-2578A, C+936T гена VEGF в популяции пациентов с раком легкого в Беларуси близка к частоте встречаемости в контрольной группе.Так как уровень экспрессии VEGF связан с риском рецидива и уменьшением выживаемости, вклад генотипа (– 2578C/–) VEGF определяет прогноз заболевания.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА С ЦИРКУЛЯРНОЙ РЕЗЕКЦИЕЙ КАРИНЫ ТРАХЕИ В ОНКОТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Левченко Е.В., Барчук А.С., Ергнян С.М., Шутов В.А., Рыбас А.Н.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия
ГУЗ Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер, Ставрополь, Россия

Актуальность

Одним из наиболее сложных видов хирургических вмешательств в онкоторакальной хирургии является циркулярная резекция и реконструкция бифуркации трахеи.

Материалы и методы

С 1998 по 2014 гг. в ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и Краевом Клиническом онкоди-

спансере г. Ставрополя выполнено 86 операций с циркулярной резекций бифуркации трахеи. Морфологически опухоль была представлена следующими типами: плоскоклеточный рак у 69, аденокарцинома – 9, диморфный рак –1 , карциноид – 4, аденокистозный рак – 1, мелкоклеточный рак – 1, светлоклеточный рак почки – 1.

У 80 диагностирован центральный рак легкого, у 4 периферический, у 1 – опухоль нижней трети трахеи, у 1 – метастазы рака в почки в бифуркационных лимфатических узлах. Регионарные метастазы обнаружены у 59,3% (51). Пневмонэктомия с резекцией карины трахеи выполнена у 67 (справа 64, слева 5). У 19 (22,1%) выполнены органосохраняющие вмешательства с сохранением легочной паренхимы: изолированная резекция с двухманжетной реконструкцией карины – 5, изолированная резекция карины с реконструкцией бронхолегочным сегментом правого легкого – 3, верхняя лоб (билоб)эктомия справа с двухманжетной реконструкцией карины – 11. У 39 (45,3%) пациентов наряду с бифуркацией трахеи произведена резекция других внелегочных анатомических структур.

Результаты

Послеоперационные осложнения составили 33,7% (29), летальность – 14,0% (12). Несостоятельность трахеобронхиальных анастомозов явилась причиной смерти у 6 больных. С 2002 г. для профилактики фатальной несостоятельности нами применялась первичная бронхомиопластика, вынужденное положение пациента с приведением подбородка, что позволило во втором периоде работы свести на нет летальность по причине «хирургических» осложнений. Общая 5-летняя выживаемость составила 28,1%, медиана жизни выписанных из стационара пациентов 24,2 + 2,3 мес. При многофакторном регрессионном анализе основным прогностическим фактором оказалось состояние регионарных лимфатических узлов (статус N). При стадиях N0\N1 5-летняя выживаемость существенно преобладала над таковой при стадиях N2\N3 (35,1% против 14,4%, $p < 0,05$). Медиана выживаемости достоверно различалась при множественном и одиночном метастазировании в лимфатические узлы (35 против 14 мес, $p < 0,01$). У больных с немелкоклеточным раком легкого комбинированная терапия позволяла улучшить отдаленные результаты лечения по сравнению с только хирургическим (5-летняя выживаемость 40,3% против 18,1%, $p < 0,1$).

Выводы

Операции с циркулярной резекцией карины трахеи обеспечивают удовлетворительные результаты лечения пациентов с местнораспространенным раком легкого. При отсутствии множественного поражения N2 целесообразно расширить показания к данному виду вмешательства, в том числе к выполнению «манжетных» резекций с сохранением легочной ткани.

СОСУДИСТО-ПРЕДСЕРДНЫЕ РЕЗЕКЦИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ГРУДНОЙ ПОЛОСТИ

Левченко Е.В., Ергнян С.М., Барчук А.С., Левченко Н.Е., Шабатуров Л.Ю., Клочков М.В., Вагнер Р.И.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Резекция крупных сосудов и левого предсердия позволяет радикально оперировать пациентов с местнораспространенными опухолями органов грудной клетки

Материалы и методы

С 2006 по 2014 гг. выполнено 126 комбинированных операций с резекцией крупных сосудов и левого предсердия при опухолях грудной полости (рак легкого, опухоли средостения, пищевода, метастатическое поражение легкого и медиастинальных лимфатических узлов). Средний возраст больных составил 59 + 1,8 лет. Выполнены резекции следующих анатомических структур: левого предсердия – 42, легочной артерии – 45 (18 циркулярных, 27 краевых) легочного артериального ствола – 7, верхней полой вены и плечеголовных вен – 21 (8 с протезированием), подключичной артерии – 2, адвентиции аорты – 19, нисходящей аорты (циркулярная) с протезированием – 1. Одномоментные трахеобронхопластические вмешательства выполнены у 34 из этих пациентов.

Хирургические доступы: боковая и переднебоковая торакотомия, стернотомия, стерноторакотомия.

Результаты

Большинство операций выполнено без кардиопульмонального шунтирования. Для протезирования сосудов использовались аллопротезы из политетрафторэтилена, аутопери-

кард. Средняя продолжительность пережатия сосудов для формирования анастомоза или протезирования составила 22 + 3,2 мин. Радикальные резекции составили 90,5%, нерадикальные – 9,5%. Послеоперационные осложнения составили 29,4% (37), летальность – 7,1% (9). Несостоятельность трахеобронхиальных анастомозов явилась причиной смерти у 2 больных. В одном случае причиной смерти явилось повреждение проводящих путей сердца при резекции левого предсердия. Осложнений со стороны сосудистых анастомозов и протезов (несостоятельность, тромбоз, кровотечение) не наблюдалось.

Выводы

Сосудисто-предсердные резекции в хирургическом лечении местнораспространенного рака легкого и других опухолей грудной полости обеспечивают удовлетворительные результаты лечения. Сосудистые анастомозы могут формироваться безопасно без применения искусственного кровообращения.

УРОВЕНЬ И ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ЛЕГКОГО, ТРАХЕИ И БРОНХОВ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Мерабишвили В.М., Атрощенко А.В., Харитонов М.В., Тарков С.А., Арсеньев А.И.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» Санкт-Петербург, Российская Федерация
ГБУЗ «Онкологический диспансер Московского района»,Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

Выявление закономерностей динамики демографических показателей заболеваемости раком трахеи, бронхов и легкого.

Материалы и методы

Данные популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга.

Заболеваемость населения Санкт-Петербурга злокачественными новообразованиями в 1990–2013 гг. возросла с 16300 до 20408 случаев. Среди них доля рака трахеи, бронхов и легкого в 2013 г. составила 8,9% (3 место в общей структуре онкологической заболеваемости; 1 место у мужчин – 15,5%; 9 место у женщин – 4,1%). Результаты

В 1990–2013 гг. отмечена тенденция к снижению заболеваемости раком трахеи, бронхов и легкого с 2415 до 1826 случаев за счёт уменьшения количества заболевших мужчин (с 1935 до 1360 человек) при практически неизменном числе случаев заболеваемости среди женщин. Так, если грубый показатель заболеваемости данной патологией у мужчин снизился с 85,6 до 59,4 на 100 000 населения, то у женщин он статистически незначимо колебался в диапазоне 17,5–17,9. Также и стандартизованный показатель заболеваемости в 1990–2013 гг. у мужчин снизился с 76,1 до 40,6, а у женщин был достаточно стабилен – 8,6–8,1.

Однако, при этом, на фоне общего снижения заболеваемости зафиксирован её рост у мужчин 45–50 лет (с 45,3 до 68,1) и 75–80 лет (с 247,4 до 345,3). Также выросла заболеваемость у женщин 30–35 лет (с 0,9 до 2,2), и старше 85 лет (с 44,4 до 119,6).

Выводы

При общей тенденции к снижению заболеваемости раком трахеи, бронхов и легкого, наибольший прирост заболеваемости наблюдается у нетипичных для этого заболевания демографических групп – женщин 30–50 лет и мужчин 45–50 лет, что требует коррекции диагностических мероприятий. Так же повышенного внимания требуют мужчины и женщины старше 80 лет.

ДИНАМИКА НАБЛЮДАЕМОЙ И ОТНОСИТЕЛЬНОЙ 5-ЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО, ТРАХЕИ И БРОНХОВ ТРЕБУЕТ СУЩЕСТВЕННОГО УСИЛЕНИЯ МЕР ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

Мерабишвили В.М., Атрощенко А.В., Харитонов М.В., Тарков С.А., Арсеньев А.И.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Российская Федерация
ГБУЗ «Онкологический диспансер Московского района», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

Определение зависимости выживаемости больных раком трахеи, бронхов и легкого от демографических показателей.

Материалы и методы

Данные популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга.

Результаты

Смертность от злокачественных новообразований в настоящее время занимает 2-е место после болезней системы кровообращения: в 2011 г. – 19,42% (n = 12 698) в общей структуре смертности, а в 2012 г. – 20,76% (n = 12815). При этом смертность от рака трахеи, бронхов и легкого в структуре онкологической смертности в 2012 г. заняла 1 место и составила 13,6% (1 место у мужчин – 21,9%; 5 место у женщин – 6,4%).

Контингент больных раком трахеи, бронхов и легкого с 2005 по 2013 гг. неуклонно увеличивается (с 3035 до 3967 человек). Одногодичная летальность при этом с 1990 по 2013 гг. остается относительно стабильной, находясь в зависимости от долей больных взятых на учет с IV стадией заболевания (20,9 и 25,5, соответственно). Завершенность радикального лечения больных раком трахеи, бронхов и легкого с 2000 г по 2013 г. существенно возросла.

Нами изучены закономерности наблюдаемой и относительной выживаемости больных раком легкого, учтенных в Популяционном раковом регистре Санкт-Петербурга за период с 1999 по 2012 год. Общее число наблюдений составило 32 244, в том числе 25269 мужчин и 6975 женщин. Период прослеживания от 1 до 10 лет. Популяционный раковый регистр Санкт-Петербурга, единственный в России, осуществляет расчеты наблюдаемой и относительной выживаемости по международным стандартам. Важно отметить, что уровни 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости больных раком легкого в Санкт-Петербурге несколько выше среднеевропейских, и составил для мужчин в 2006 году наблюдаемой 16,0%, относительной – 20,4%, для женщин соответственно 15,5% и 19,4%.

Злокачественные новообразования легких остаются ведущей патологией в структуре онкологической заболеваемости и смертности населения. На многих территориях России смертность от рака превышает заболеваемость. Это тяжелейшая форма ЗНО.

Выводы

За последние десятилетия показатели выживаемости больных практически сохраняются на одном уровне. Единственное возможное улучшение сложившейся ситуации – направить усилия на раннее выявление новообразований, но, главное, на первичную профилактику рака легкого на государственном уровне.

ДВУХЭТАПНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ КАРЦИНОИДАМИ БРОНХОВ С СОХРАНЕНИЕМ ВСЕГО ЛЕГКОГО

Пикин О.В., Рябов А.Б., Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Глушко В.А., Амиралиев А.М.

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена», (дир. – чл-корр. РАМН А.Д. Каприн), г. Москва, Россия.

Актуальность

Основной метод радикального лечения больных с карциноидами бронхов – хирургический. Благоприятное клиническое течение и меньшая склонность к рецидивированию при карциноидах позволяет выполнять щадящие органосохранные операции, такие, как изолированные резекции бронхов без редукции легочной ткани.

Материалы и методы

Торакальное отделение МНИОИ им. П.А. Герцена располагает опытом лечения 298

больных с карциноидами легких, из них типичные – у 184, атипичные – у 114. У 25 больных с карциноидами бронхов удалось выполнить изолированные резекции бронхов с моно- или полибронхильными анастомозами и сохранением всего легкого. Карциноид локализовался в левом главном бронхе у 5, правом главном – у 7, промежуточном у 7, устье верхнедолевого бронха справа – у 2, устье верхнедолевого слева – у 2, нижнедолевом бронхе справа – у 1 и напротив устья среднедолевого бронха – у 1 больного. Показанием к операции являлись типичные и умеренно дифференцированные атипичные карциноиды бронхов без признаков эндофитного роста и регионарных метастазов. На первом этапе у 20 (80,0%) больных нами выполнено эндобронхоскопическое удаление экзофитного компонента опухоли. Межбронхиальные анастомозы формировали непрерывными обвивными швами из неабсорбируемого материала. Снаружи анастомоз укрепляли мышечным или жировым лоскутом.

Результаты

После эндоскопического удаления экзофитного компонента опухоли всем больным удалось купировать воспалительные явления, ликвидировать ателектаз, тем самым подтвердить жизнеспособность легочной ткани и подготовить больных для второго этапа хирургического лечения. После эндоскопической реканализации у одного больного возникло кровотечение из основания опухоли, что потребовало выполнения экстренной операции – циркулярной резекции левого главного бронха. Послеоперационные осложнения второго этапа хирургического лечения (резекции бронха) диагностированы у 6 (33,3%), из них послеоперационная пневмония – у 4, фибрилляция предсердий – у 1 и нагноение послеоперационный раны – у 1 больного. Несостоятельности межбронхиального анастомоза не было. Летальных исходов также не было. Метастазы во внутригрудных лимфатических узлах при плановом морфологическом исследовании не были выявлены. Все больные, за исключением одного, живы в сроки от 8 до 276 мес. без признаков рецидива и прогрессирования опухолевого процесса. Один больной умер через 8 лет после операции от инфаркта миокарда в возрасте 56 лет. Общая 5 и 10-летняя выживаемость составила 100,0 и 96,0%, соответственно.

Выводы

Хирургическое лечение больных с типичными карциноидами бронхов (эндоскопическое удаление + изолированная резекция бронха) позволяет при строгом соблюдении показаний сохранить всю паренхиму легкого без ущерба радикальности оперативного вмешательства.

ГИСТОТОПОГРАФИЧЕСКИЕ И КОМПЬЮТЕРНОТОМОГРАФИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ВНУТРИОРГАННОГО ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА ЛЕГКИХ

Пиньчук С.В.

Оренбургский областной клинический онкологический диспансер. Оренбургский государственный медицинский университет. г. Оренбург. Российская Федерация.

Актуальность

Сегодня вопрос внутриорганного лимфогенного метастазирования первичного рака легких (РЛ) в литературе практически не освещен. Однако информация о состоянии ближайших к опухоли лимфоколлекторов позволила бы выявить прогностические факторы, изменить подходы к лечению, добиться улучшения выживаемости.

Материалы и методы

В исследование включено 46 мужчин и 8 женщин. Средний возраст составил 63,5 года. Всем пациентам выполнены лобэктомии со стандартным объемом корневой и медиастинальной лимфодиссекции. Для морфологического исследования использовались фронтальные срезы легких на различных уровнях опухолевого роста. Фиксацию проводили в растворе 10% формалина с последующей стандартной проводкой через спирты восходящей концентрации. Гистотопограммы изготавливали размером 10 – 8 см на 9 – 7 см с толщиной среза 20–30 мкм. Окраску производили гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону. Проводилось исследование расстояние внутрилегочных лимфатических узлов (л/у) от опухоли, их статус, площадь, количество и отношение к ближайшим внутрилегочным анатомическим структурам. Для определения возможности догоспитального выявления внутрилегочных лимфагенных метастазов РЛ полученные данные сопоставлены с компьютерными томограммами (КТ) легких тех же пациентов до операции.

Результаты

Центральный РЛ диагностирован у 33,3% пациентов, периферический – у 66,7%. Право-

сторонние локализации опухолей выявлены в 57,4% наблюдений, левосторонние в 42,6% случаев. Плоскоклеточный рак диагностирован у 50% пациентов, аденокарцинома у 44,4%, БАР выявлен у 3,7%, нейроэндокринный рак у 1,9% наблюдаемых. В 55,6% случаев в исследуемых гистотопограммах выявлено от 1 до 5 л/у, при этом их отсутствие в 44,4% наблюдений можно объяснить лишь тем, что л/у не попали в исследуемый гистологический срез. Среднее минимальное расстояние от опухоли до л/у составило 1,5 см, среднее максимальное – 1,7 см. В 14,8% случаев наблюдалось врастание опухоли в л/у. Средняя минимальная площадь л/у составила 0,15 см^2, средняя максимальная – 0,26 см^2. Анализу подвергся статус л/у. При этом если в интактных л/у угольный пигмент был расположен диффузно в ткани л/у, то при их опухолевом поражении он был строго локализован, а лимфоидные фолликулы не дифференцировались, что могло свидетельствовать о их опухолевом поражении. В 27,7% наблюдений выявлена деструкция капсулы внутрилегочных л/у, что подтверждало их метастатический статус. При анализе взаимоотношения опухолевой ткани после деструкции капсулы л/у с ближайшими внутрилегочными анатомическими структурами получены следующие данные. У 14,8% пациентов выявлена инвазия опухолевой ткани в ближайший бронх, в 5,6% наблюдений – в ближайший артериальный сосуд, а у 7,4% пациентов констатировано содружественное поражение бронха и сосуда.При сопоставлении полученных данных с данными КТ тех же пациентов внутрилегочные лимфатические коллекторы попросту не визуализировались, что не позволило провести корреляцию с полученными при гистотопографии данными.

Выводы

Таким образом, исследование больших гистотопографических срезов легких позволяет получить ценную информацию о состоянии внутрилегочных лимфатических коллекторов, а отсутствие корреляции с КТ данными должно подталкивать к более широкому применению больших гистотопограмм в диагностике РЛ

БРОНХОПЛАСТИЧЕСКИЕ РЕЗЕКЦИИ ЛЕГКИХ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ПНЕВМОНЭКТОМИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЕГКОГО

Попович А.Ю., Ладур А.И., Кондратюк Б.П., Кубышковский А.Л., Глазков А.В., Зыков Д.С.

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Республиканский онкологический центр, г. Донецк

Актуальность

В хирургическом лечении рака легкого функциональная переносимость операции играет важную роль. Выполнение бронхопластических операций с лимфодиссекцией в сочетании с химио-лучевой терапией позволяет расширить показания к оперативному лечению, когда пневмонэктомия непереносима или может привести к тяжелым функциональным нарушениям.

Материалы и методы

В Донецком противоопухолевом центре с 2001 года по настоящее время выполнено 2155 радикальных операций больным раком легкого. Из них 134 (6,2%) бронхопластических резекций легких и 415 (19,3%) пневмонэктомий. Бронхопластические операции при I стадии выполнены 47(35%) больным, II стадии- 45 (33,6%) больным, III стадии – 42 (31,3%) больным. Плоскоклеточный рак был у 90 (67,1%) больных, аденокарцинома у 19 (14,1%), другие формы рака у 25 (18,7%) больных. Бронхопластическую верхнюю лобэктомию справа выполнили 66 (49,2%) больным, нижнюю лобэктомию справа 3 (2,2%), верхнюю билобэктомию справа 9 (6,7%), нижнюю билобэктомию справа 3 (2,2%), среднюю лобэктомию справа 5 (3,7%), верхнюю лобэктомию слева 36 (26,9%) больным, нижнюю лобэктомию слева 12 (8,9%) больным. 13 (8,9%) пациентам были выполнены ангиобронхопластические операции. В одном случае с перерывом в 5 лет между операциями резецировано всего 12 сегментов, по поводу метахронных опухолей правого и левого легкого. В другом случае пациенту с перерывом в 3 года между операциями выполнены 2 бронхопластические операции-сначала была удалена верхняя доля слева,затем средняя доля справа.

Результаты

В двух случаях (1,5%) была клинически выявлена недостаточность швов межбронхиального анастомоза. После бронхопластических

операций умерли 4 (2,7%) больных, в 2 случаях вследствие эмпиемы плевры в результате альвеолярной фистулы, у 1 больного причиной смерти был острый инфаркт миокарда и еще в одном случае причиной смерти была ТЭЛА. Послеоперационные осложнения развились у 14 больных (9,5%). Рецидив в зоне межбронхиального анастомоза диагностирован через 8 месяцев у 1 больного – оперирован повторно, выполнена пневмонэктомия.

Больным с N+ и высоким риском развития рецидива в послеоперационном периоде проводилась химио-лучевая терапия. При IIIA стадии (N2) лечение начиналось с индукционной химиотерапии, в послеоперационном периоде продолжалось химио-лучевое лечение. Функциональные результаты после органосохраняющих операций значительно лучше, чем после пневмонэктомии, особенно справа. Общая 3-летняя выживаемость при бронхопластических резекциях составила 63,5%, при пневмонэктомиях-44%, различия недостоверны. Показатели 5-летней выживаемости изучаются.

Выводы

Бронхопластические операции позволяют расширить показания к радикальному комбинированному лечению рака легкого, увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больных.

ДИНАМИКА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЛЕГКОГО НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ

1 Серкова М.Ю., 1 Авалуева Е.Б., 2 Орлов С.В.

1 Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; 2 Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

У больных, получающих химиотерапию, частота выявления гастроинтестинальной токсичности достигает 90%. Проведено исследование, целью которого явилось изучить клинико-лабораторные особенности нарушений кишечного микробиоценоза у больных раком легкого, получающих химиотерапию и усовершенствовать способ их коррекции.

Материалы и методы

41 пациент с раком легкого, получающие первый цикл первой или второй линии химиотерапии. Пациенты основной группы (n = 21) в течение 28 дней от начала курса химиотерапии получали метабиотический комплекс, содержащий биологически активные метаболиты штамма Bacillus subtilis по 2 капсуле 2 раза в день. Пациенты контрольной группы (n = 20) получали только химиотерапевтические препараты. Пациентам до и после лечения были проведены исследования в следующем объеме: клиническое обследование, бактериологическое исследование фекалий, исследование метаболитов микроорганизмов в крови, оценка качества жизни. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «SPSS Statistics 17.0» (компания «SPSS Inc.», США), с помощью критерия Манна-Уитни и критерия x^2.

Результаты

Анализ субъективного обследования показал, что пациентов с раком легкого беспокоили жалобы, характерные для проявления астено-вегетативного синдрома и обусловленные эндогенной интоксикацией. В структуре гастроинтестинальных жалоб преобладали явления кишечной диспепсии. Нарушение регулярности акта дефекации, которое выражалось склонностью к запорам у 24 (58,5%) пациентов, 27 (65,8%) пациентов предъявляли жалобы на необходимость натуживания при дефекации, повышенное газообразование и вздутие живота беспокоили 17 (41,5%) пациентов. Среди жалоб со стороны верхних отделов ЖКТ преобладали тошнота – у 14 (34,1%) пациентов, отрыжка воздухом – у 15 (36,6%) пациентов, и ощущение горечи во рту – у 15 (36,6%) пациентов. По результатам оценки гастроинтестинальных жалоб с помощью опросника GSRS количество баллов по шкале суммарного измерения гастроинтестинальных симптомов составило 24,5 ± 5,6 баллов. Максимальное значение имели баллы по шкалам диспептического синдрома (7,2 ± 3,0 баллов) и синдрома запора (5,2 ± 1,9 баллов). Данные нарушения имели место на фоне выраженного уменьшения представителей как облигатной, так и факультативной составляющей микрофлоры кишечника и подтверждались общим снижением метаболической активности микроорганизмов. При оценке качества жизни с использованием опросника SF–36 у всех пациентов отмечались низкие показатели по всем шкалам. Наиболее низкие показатели выявлены по шкалам RP

(ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием) и RE (ролевое эмоциональное функционирование). После курса химиотерапии у пациентов с раком легкого на фоне сохранившихся общих жалоб, возросли диспептические проявления. Отмечено усугубление качественных и количественных изменений интестинального биотопа. После назначения метабиотической терапии у пациентов основной группы показатели представителей облигатной микробиоты (лактобактерий и бактероидов) преимущественно оставались на прежнем уровне, и наблюдалось статистически значимое уменьшение выраженности запоров по сравнению с контрольной группой (x^2=5,42, p=0,048). Сравнительная оценка качества жизни на 29-й день наблюдения выявила изменения показателей, не имеющие статистической значимости.

Выводы

Учитывая наличие сопутствующей гастроинтестинальной патологии и выраженные дисбиотические проявления, имеющие тенденцию к нарастанию по мере воздействия на организм цитостатических препаратов, рекомендуется пациентам с раком легкого назначать препараты с метабиотическим действием дополнительно к терапии основного заболевания.

МР-ТОМОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ С ПАРАМАГНИТНЫМ КОНТРАСТИРОВАНИЕМ В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РАКА ЛЕГКОГО

Усов В.Ю., Коломиец С.А., Лукъяненок П.И., Миллер С.А., Тузиков С.А., Рыжаков В.М., Лаптев В.Я.

НИИ кардиологии, Томск, Россия
Областной онкологический диспансер, Кемерово, Россия
НИИ онкологии, Томск, Россия
Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия.

Актуальность

В исследовании оптимизировали методику МРТ легких с синхронизацией с дыханием и ЭКГ и с контрастным парамагнитным усилением, оценили возможности МРТ легких с контрастированием в диагностике и оценке распространенности рака легкого, в том числе в динамике противоопухолевой терапии.

Материалы и методы

МРТ грудной клетки с синхронизацией по дыханию была выполнена с контрастным усилением у 19 пациентов (все мужчины 48 ± 6 лет), у которых по данным комплексного обследования было верифицировано наличие центрального (12) или периферического (7) рака легкого. По 3 пациента из каждой группы были прооперированы с выполнением расширенной пульмонэктомии, тогда как у остальных осуществлялось комплексное химиолучевое лечение в связи с неоперабельностью.

В качестве контрольной группы использовались данные 15 пациентов с ишемической болезнью сердца, которым исследование выполнялось по кардиологическим показаниям

МРТ грудной клетки с контрастным усилением была выполнена с внутривенным введением парамагнетика в дозе 0,1 ммоль/1 кг массы тела. До и спустя 12 – 15 мин после введениязаписывались Т1-взв. синхронизированные по дыханию спин-эхо сканы, при TR = 450–700 мс, TE = 15–20 мс, в матрицу 256 × 256 пикселей, при размере поля до 400 × 380 мм и толщине томосреза 7–8 мм (МРТ-сканеры Магнетом-Опен, Siemens Medical и Тошиба Титан Вантаж, Toshiba Medical). Рассчитывался индекс усиления изображения, как ИУ={(Инт. Т1-SEконтраст) / (Инт. Т1-SEисходн)}.

Результаты

У пациентов контрольной группы не было отмечено достоверного усиления интенсивности каких-либо структур в области корней легкого, средостения и плевральных полостей с величинами ИУ более 1,04.

МРТ грудной клетки с контрастным усилением поволила при зрительно-описательном анализе уверенно визуализировать опухолевые поражения лимфоузлов при из размере более 1 см за счет интенсивной аккумуляции контрастного препарата в толще опухоли, а также первичные опухолевые новообразования при их размерах более 15 мм для периферического рака и более 21 мм для случаев центрального рака. У 2 пациентов контрастированная МРТ позволила выявить 3 и 2 дополнительных, не выявленных при контрастированной СРКТ, очага бронхогенной диссеминации, а также у 3 из 19 обследованных гематогенные метастазы в головной мозг, и у 4 из 19 – в паренхиматозные органы и костный скелет.

Интенсивное накопление контраста-парамагнетика было отмечено в периферических отделах опухоли тогда как центральные отделы оставались практически неизменными. Показатели индекса усиления интенсивности Т1-взв.

спин-эхо изображения МРТ после парамагнитного контрастирования, для различных патологических структур, при раке легкого составили, соответственно (достоверность различия p – по сравнению с контрольной группой) :

Анатомическая область Индекс усиления

Периферические отделы опухоли 2,41 ± 0,32, p<0,002

Центральный отделы опухоли 1,18 ± 0,09, p<0,05

Пораженные лимфоузлы корня ипсилатерального легкого 2,26 ± 0,31 , p<0,005

Пораженные лимфоузлы корня контралатерального легкого 1,64 ± 0,24, p<0,01

Очаги бронхогенной диссеминации

1,52 ± 0,18, p<0,02

У пациентов с неоперабельным раком легкого прогноз жизни после проведения комплексного химиолучевого лечения зависел от снижения показателей индекса усиления: в случае уменьшения ИУ на 50% и более по сравнению с исходным значением до начала лечения средняя продолжительность жизни составила 10,8 ± 1,2 мес, тогда как при отсутствии снижения ИУ или снижении на 10–45% продолжительность жизни этих пациентов была лишь 6,7 ± 1,1 мес.

Выводы

МР-томография легких с парамагнитным контрастированием позволяет достоверно выявить первичную опухоль и пораженные лимфоузлы с превышающей 90% чувствительностью и специфичностью, оценить динамику опухолевого процесса в ходе терапии. Обоснованно использовать МРТ легких как метод уточняющей диагностики и оценки эффективности лечения.

РАЗДЕЛ 20. РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ПРОФИЛАКТИКА ДЛИТЕЛЬНОЙ ЛИМФОРЕИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ МАСТЭКТОМИИ ПО MADDEN ПО ПОВОДУ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Азаров Г.А., Мошуров И.П., Михайлов А.А., Васильев М.Б., Овсянников А.А., Запольская Е.Н., Гусев С.С., Мартынов А.К., Васильева М.М.

БУЗ ВО ВОКОД Воронеж, Россия

Актуальность

Стремление хирургов к улучшению отдаленных результатов радикальных мастэктомий в отношении состояния плечевого пояса и верхней конечности отразилось в разработанной J.L. Madden в 1965 году модифицированной радикальной мастэктомии с сохранением большой и малой грудных мышц.

Материалы и методы

Несмотря на постоянное совершенствование хирургического лечения рака молочной железы, частота ранних и поздних осложнений продолжает оставаться на высоком уровне (10–48%). Наиболее частым ранним послеоперационным осложнением аксиллярной лимфодесекции является длительная лимфорея. Подмышечная лимфодиссекция приводит к образованию полости, размеры которой влияют на объем и длительность лимфореи. Скопление жидкости в значительных количествах может привести к инфицированию раны, некрозу кожи, расхождению краев раны,что приводит к более длительному нахождению больного в стационаре,увеличению количества амбулаторных визитов к врачу, задержке начала следующего этапа лечения.

Наиболее эффективным методом профилактики длительной лимфореи у пациенток после радикальной аксиллярной лимфодесек-

ции является интраоперационная ликвидация «мертвого пространства».

Результаты

Для снижения частоты возникновения длительной лимфореи используются различные варианты закрытия «мертвого пространства» подмышечной области после выполнения лимфаденэктомии. Основное назначение данных методов – это подшивание мобилизованных лоскутов к грудной стенке. Таким образом, происходит уменьшение объема «мертвого пространства», и предотвращается отслаивание кожных лоскутов от грудной стенки во время дыхания. Данные методики приводят к снижению лимфореи.

В онкологическом отделении №10 Воронежского областного клинического онкологического диспансера проведена оценка длительности, объёма и частоты возникновения лимфореи после радикальных операций по поводу рака молочной железы путем использования методики пластики подмышечной области композитным мышечным компонентом (малая грудная мышца и часть широчайшей мышцы спины).

Операция проводится по следующей методике: пересекается малая грудная мышца у места прикрепления к ребрам, ротируется в подмышечную область, подшивается к внутренней поверхности латерального кожного лоскута. Порция широчайшей мышцы спины подтягивается в подмышечную область и подшивается к передней зубчатой мышце.

В онкологическом отделении №10 БУЗ ВО ВОКОД в период с ноября 2012 года, по апрель 2014 года выполнено 652 радикальных мастэктомий по Madden с миопластикой у больных 0-IIIстадией: 0–2,5%; I–27%; II–54%; III–16,5%. Сокращена длительность лимфореи до 5–7 дней. Снизилась длительность пребывания пациента в стационаре в среднем с 25 дней до 12 дней. Необходимость в амбулаторных перевязках отпала. Не упускались сроки начала последующих этапов комбинированного и комплексного лечения.

Выводы

Миопластика подмышечной области малой грудной мышцей и частью широчайшей мышцы спины – один из эффективных методов профилактики длительной лимфореи, приводящий к своевременному началу следующего этапа лечения, сокращению сроков пребывания пациента в стационаре, отсутствию необходимости амбулаторных перевязок после выписки из стационара.

РОЛЬ ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА 844INS68 ГЕНА CBS В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1, 2 Бурденный А.М., 1, 3 Логинов В.И., 1 Хоконова В.В., 2 Заварыкина Т.М., 4 Казубская Т.П., 1, 3 Брага Э.А.

1 ФГБНУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия;
2 ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия;
3 ФГБНУ Медико-генетический научный центр, Москва, Россия;
4 ФГБНУ Российский Онкологический Научный Центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия.

Актуальность

По оценкам экспертов ВОЗ, в мире ежегодно регистрируют от 800 тыс. до 1 млн. новых случаев заболевания раком молочной железы (РМЖ). Возможно, одной из причин возникновения этих опухолей, являются нарушения связанные с метаболизмом гомоцистеина и метионина, а именно гена цистатион-β-синтазы (CBS).

Материалы и методы

В работу включено 100 больных РМЖ (53 ± 12 лет), не получавших до забора крови лучевую или химиотерапию. В качестве популяционного контроля использовали сопоставимую по возрасту выборку онкологически здоровых женщин. Диагноз и гистологическая форма РМЖ устанавливались на основании гистологического исследования в НИИ КО РОНЦ РАМН, г. Москвы. ДНК, выделяли по стандартной методике. Определение генотипов полиморфного маркера 844ins68 гена CBS проводили с помощью ПЦР, с последующим разделением продуктов амплификации в 2%-м агарозном геле. У носителей аллеля Ins фрагмент ДНК имеет размер 443 п.н., а аллеля WT – 375 п.н. Математическую обработку результатов проводили с использованием закона Харди-Вайнберга и с помощью калькулятора находящегося на сайте http://gen-exp.ru/calculator_or.php. Комплексную оценку взаимосвязей между генотипами и риском заболевания проводили с помощью логистической регрессии, определяя отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал (CI95%), значение $p \leq 0,05$.

Результаты

Ген фермента цистатион-β-синтазы (CBS), отвечающего за трансульфурацию гомоцистеина в цистатион, расположен на хромосоме 21q22.3. В 8 экзоне этого гена описан полиморф-

ный маркер 844ins68, представляющий собой инсерцию (вставку) 68 пар оснований в позиции 844, которая вводит к формированию терминального кодона и уменьшению размера белкового продукта, как следствие к снижению его функциональной активности приводящее к развитию гипергомоцистеинемии и глобальному деметилированию ДНК.

Нами показано, что частота предрасполагающего генотипа (Ins/Ins) гена CBS в группе больных в 5 раза выше по сравнению с группой контроля (x^2 = 14,50), относительный риск развития РМЖ повышен в 5,4 раза (OR = 5,44, p = 0,0007). Следует отметить, что при сравнении частот распределения генотипов между группами больных с разными гистологическими типами РМЖ, было показано статистически значимое увеличение частоты Ins/Ins генотипа в 1,5 раза в группе больных с инфильтративно-дольковым РМЖ. Также нами было показано, что частота предрасполагающего генотипа Ins/Ins полиморфного маркера 844ins68 гена CBS в группах больных с более поздней стадией опухоли, большим размером опухоли и наличием метастазов в лимфатические узлы в 2–3 раза выше, чем у более благополучных больных. Относительный риск для этих групп больных составил соответственно – OR = 3,62, p = 0,0009; OR = 3,09, p = 0,02 и OR = 2,05, p = 0,03. При изучении влияния возрастного фактора, было отмечено, что риск развития РМЖ у лиц старше 53 лет, носителей предрасполагающего генотипа Ins/Ins гена CBS выше, чем в группе женщин до 53 лет (OR = 5,47, p = 0,001). Мы также исследовали распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера 844ins68 гена CBS в группах больных с трижды негативным РМЖ и без него, и показали статистически значимое увеличение частоты предрасполагающего генотипа в группе больных женщин с трижды негативным фенотипом в 3,7 раза по сравнению с контрольной группой. Относительный риск при этом оказался выше в 4,3 раза (OR = 4,37, p = 0,0008).

Выводы

Выявленные особенности могли бы быть использованы при разработке современных методов прогнозирования, профилактики и лечения рака молочной железы, а также для формирования групп риска среди пациентов московского региона.

К ВОПРОСУ О СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ АЛГОРИТМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОЧАГОВЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ НА ОСНОВЕ КРИТЕРИЕВ ШКАЛЫ BI-RADS

Трифан А.В., Парсаданян А.М., Абунагимов В.М., Мен И.В.

БУ «Сургутская окружная клиническая больница», онкологический центр маммологического профиля. г. Сургут, Российская Федерация

Актуальность

Классификация, или шкала, BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) Разработанная в конце 90-х гг., является обязательным при формировании заключений в США, странах ЕС, что позволяет существенно улучшить интерпретацию выявляемой патологии молочных желез и стандартизировать лечебно-диагностические алгоритмы.

Материалы и методы

Объектом исследования явились 510 пациенток, получавшие лечение по поводу новообразований молочных желез в Сургутской ОКБ, в период с 01.2013 по 10.2014 г. Были сформированы 2 группы. В 1 группу включены 263 пациенток (средний возраст 35,5 лет), которым выполнялось удаление образований молочных желез на аппарате «Маммотом». Критерии отбора: наличие образования (до 2-х см), в молочных железах, визуализируемого при УЗИ исследовании, либо маммографии как узловое, относящиеся 3 и 4 категории по шкале BI-RADS, с результатами дооперационной морфологической верификации – доброкачественные изменения, без признаков тяжелой дисплазии и атипии. Во 2 группу были включены 247 пациенток (средний возраст 38,7 лет), которым проведена секторальная резекция молочной железы со срочным гистологическим исследованием в условиях хирургического стационара. Критериии отбора: наличие образования в молочных железах, визуализируемого при УЗИ исследовании и/или маммографии, как узловое, относящиеся к 3, 4, 5 категории по шкале BI-RADS, после пункционной биопсии, не подтверждающей злокачественный характер.

Результаты

Согласно полученным данным в 1-й группе пациенток применение выбранных крите-

риев позволило в 262 случаях (99,62%) исключить злокачественный характер удаленных образований, подозрение на рак было выявлено в 1 случае (0,38%), в последующем данной больной проведена секторальная резекция молочной железы, по данным послеоперационного морфологического исследования данных за злокачественный процесс получено не было. Во 2-й исследуемой группе применение выбранных критериев позволило в 231 случае (93,52%) исключить злокачественный процесс, при этом диагноз РМЖ был морфологически верифицирован у 16 пациенток (6,48%), из которых в стадии 0–3 (18.7%), стадия I–8 (50%) ; стадия IIа –2 (12,5%); стадия II б–2 (12,5%); стадия IIIа–1 (6,25 %). Всем больным проведено радикальное хирургическое лечение.

Выводы

Полученные данные демонстрируют высокий уровень диагностических возможностей шкалы BI-RADS. Сочетание методов инструментальной диагностики (лучевые с применением шкаы BI-RADS, морфологическое исследование) и физикальный осмотр, позволяет оптимизировать подход к выбору дальнейшей лечебно-диагностической тактики.

АКТУАЛЬНОСТЬ ВИДЕОТОРАКОСКОПИЧЕСКОЙ ЛИМФОДИССЕКЦИИ ПАРАСТЕРНАЛЬНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Алимходжаева Л.Т., Махмудова Н.Э., Ходжаев А.В.

РОНЦ МЗРУз, г. Ташкент

Актуальность

С целью достоверной оценки стадий процесса и соблюдения принципа онкологического радикализма в клинике ОНЦ РУз с 2004 по 2006 г.г. 25 больным раком молочной железы центральной и внутренней локализации произведена радикальная мастэктомия в сочетании с одномоментной видеоторокоскопической парастернальной лимфодиссекцией (ВТСПЛ).

Материалы и методы

Возраст больных колебался от 27 до 62 лет. Опухоль локализовывалась в левой молочной железе у 14 больных, в правой у 11 больных. У 12 больных процесс установлен в стадии T2N1–2M0 и 13 больных в стадии T3N1–2M0. Центральная локализация опухоли обнаружена у 11 больных, медиальная у 14. Диагноз до операции гистологически верифицирован у всех 25 больных. Инфильтрирующий рак обнаружен у 4 больных, инфильтративно-протоковый у 8, инфильтративно-дольковый у 6, смешанно-дольково-протоковый у 5 и и тубулярный у 2 больных. Операция проводится в 2 этапа под общим обезболиванием. Легкие интубируются раздельно с помощью двухпросветной трубки типа Карленса. После выполнения радикальной мастэктомии с удалением подмышечных коллекторов производится поворот больной на здоровую сторону. По задней и перпендикулярной линиям в 3–5 межреберье устанавливается 3 торакопорта: 2 для манипуляторов и 1 для видеокамеры.

Результаты

С помощью эндохирургических инструментов рассекают париетальную плевру по латеральному и медиальному краю с первого по четвертое межреберье с моноблочным иссечением окружающей клетчатки вместе с лимфатическими узлами и коллекторами, и сосудами. Тщательный гемостаз. В плевральной полости устанавливается дренажная трубка через один из портов. После раздувания и расправления легких ушивается наглухо отверстие торакопортов. Продолжительность ВТСПП в среднем составила 40 минут. Интраоперационные осложнения возникли у 2 больных. При введении торакопорта возникло повреждение легкого. Послеоперационные осложнения развились у 3 больных, из них у 2 экссудативный плеврит и у 1 больного пневмония. Осложнения купировались консервативным путем. Летальных исходов не было. При морфологическом исследовании в удаленных материалах количество парастернальных лимфоузлов колебалось от 1 до 6. Из них метастазы в парастернальных лимфатических узлах обнаружены у 9 (36%) больных. Частота метастатических поражений парастернальных коллекторов была неодинаковой в зависимости от стадии процесса. Метастазы в стадии T2 обнаружены у 3 (25%) больных, при T3 у 6 (46,1%) больных. По локализациям достоверной разницы не выявлено. При центральной локализации метастазы обнаружены у 4 (36,3%) больных и при медиальной у 5 (35,7%). Мы отметили прямую корреляцию между поражением парастернальных и оксилярных лимфаколлекторов. У всех 9 больных, у которых обнаружены метастазы парастернальных лимфоузлов были

выявлены множественные метастазы в подмышечные лимфоколлекторы.

Выводы

Видеоторакоскопическая лимфодиссекция парастернальных лимфоузлов при РМЖ является необходимым элементом расширенной мастэктомии. ВТСПЛ отличается малой травматичностью, малым количеством осложнений. Более достоверно определяет стадии процесса и отвечает принципам онкологического радикализма.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ФГБУ «ПОЛИКЛИНИКА 2» С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕЖДУНАРОДНЫХ СТАНДАРТОВ ШКАЛЫ BIRADS.

Беляев Г.Ю., Тимофеева А.А., Хрупенкова-Пивень М.В.

Г. Москва, ФГБУ «Поликлиника №2» Управление Делами Президента РФ

Актуальность

Рак молочной железы (РМЖ) является актуальной проблемой современного здравоохранения, что связано со значительным ростом заболеваемости данной патологией. Прирост заболеваемости за последние 5 лет в России составил около 10%.

Материалы и методы

В нашей поликлинике система BIRADS внедрена в практику с 2013 г.

В 2013 г было обследовано 2319 женщин. BIRADS 4 по данным ММГ было дано в 10 случаях, из них РМЖ был подтвержден у 4 (0,2%), BIRADS 5 – в 7 случаях, из них РМЖ подтвержден у 6 (0,25%).

В результате за 2013 г выявлено с 1 ст. РМЖ выявлено 8 больных, что составило 80% от общего числа вновь диагностированных злокачественных заболеваний молочной железы. Со 2 ст. 1 случай (10%). С 3 ст. – 1случай (10%). 4 ст. за прошедший 2013 г. не выявлено.

В 2014 г обследовано 2222 женщин. Заключение BIRADS 5 дано 8 женщинам из них РМЖ был подтвержден у всех и составил – 0.4%, BIRADS 4–26 женщинам из них РМЖ подтвержден у 5 – 0,2%.

Контроль через 6мес. рекомендован 403 женщинам (BIRADS 3 – 17.2%). Доброкачественные изменения выявлены у 502 женщин (BIRADS 2 – 20.3%). Патологии не выявлено у 1008 женщин (BIRADS 1 – 45.4%). В исследовании выявлен высокий процент злокачественных новообразований и подозрительных на злокачественный процесс.

В 2014 г УЗИ молочных желез после ММГ с заключением BIRADS 0 было выполнено 157 женщинам, что составило 57% обследованных с данной категорией. Из них у 18 женщин по данным УЗИ выявлены фиброаденомы.

Результаты

Анализ результатов показывает, что происходит повышение точности диагностики РМЖ при ММГ с использованием международных стандартов описания и оценки по системе BIRADS.

В нашем исследовании у женщин после 40 лет определяется прямая зависимость роста числа случаев РМЖ. Наибольшая частота РМЖ зафиксирована в возрастной группе 50–59 лет. С увеличением возрастного периода процент выявления РМЖ увеличивается, что соответствует мировым статистическим и данным РФ.

При анализе материала выявилась закономерность между чувствительностью метода при наличии объемного образования и рентгеновской плотностью молочной железы. На фоне гетерогенного строения м \ ж и плотности больше 75% чувствительность снижается. Но при этом наличие атипичных микрокальцинатов позволило даже на фоне плотной ткани м \ ж выявить патологически злокачественные изменения.

Выводы

Таким образом, можно считать, что:

1. Маммография (ММГ) является основным объективным методом диагностики заболеваний молочных желез.

2. Внедрение системы BIRADS позволяет разграничить доброкачественность или злокачественность изменений при ММГ.

3. Критерии оценки BIRADS определяет группы пациентов, которым показана биопсия.

РОЛЬ МАММОЛИМФОСЦИНТИГРАФИИ В РАННЕЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Брянцева Ж.В., Канаев С.В., Криворотько П.В., Новиков С.Н., Черная А.В., Семиглазова Т.Ю., Труфанова Е.С.

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

Актуальность

Оценить возможность использования маммолимфосцинтиграфии (МЛСГ) с туморотропным радиофармпрепаратом (РФП) для ранней (после 2–3 циклов) оценки эффективности неоадъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) у больных с местно-распространенным раком молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы

У 123 больных РМЖ стадии cT1-4N0-3M0 выполнена МЛСГ до начала НАПХТ, после 2–3 курсов и/или после 4–6 курсов НАПХТ. Все пациентки были разделены на 2 группы: первая – 83 женщины, которым МЛСГ выполнялась до начала и после 2–3 курсов НАПХТ; вторая – 78 больных, которым МЛСГ выполнено до начала НАПХТ и после 4–6 курсов.Оценка проводилась сравнением данных сцинтиграфического регресса по данным МЛСГ и патоморфологического регресса удаленной опухоли.Истинно положительный ответ-нормальное поглощение РФП молочной железой (МЖ) или незначительное остаточное накопление в проекции ранее выявляемого патологического очага (4–5 степень сцинтиграфического регресса) и отсутствие опухолевых клеток в ткани удаленной МЖ по данным гистологического исследования (5 степень патоморфоза), при наличии сцинтиграфических и гистологических признаков опухолевого поражения, как истинно отрицательные. Ложноположительный результат – 4–5 степень сцинтиграфического ответа при гистологическом исследовании выявлялись опухолевые изменения, ложноотрицательный – отсутствии морфологических признаков поражения МЖ при 1–3 сцинтиграфическом регрессе.

Результаты

В первой группе больных получены следующие результаты: истинно положительные – 8, истинно отрицательные – 60, ложноположительные – 14 и ложноотрицательные заключения – 1. Целесообразность использования маммолимфосцинтиграфии в мониторинге клинической эффективности неоадъювантной терапии подтверждается полученными данными: чувствительность метода равнялась 88.8%, специфичность – 81%, диагностическая точность – 81.9%, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов – 36.3% и 98.3%, соответственно. При оценке сцинтиграфических изображений и результатов патоморфологического ответа удаленной опухоли во второй группе, получены следующие результаты: истинно положительные – 11, истинно отрицательные – 42, ложноположительные – 25 и ложноотрицательные заключения – 0. Таким образом, чувствительность метода – 100%, специфичность – 62,6%, диагностическая точность – 67,9%, предсказательная ценность положительного результата – 30,5% и предсказательная ценность отрицательного результатов – 100%.

Выводы

При выполнении МЛСГ после 2–3 курсов НАПХТ чувствительность, специфичность и общая точность метода сопоставимы с результатами, полученными при выполнении исследования после 4–6 курсов НАПХТ, что говорит о возможности более ранней оценки эффективности проводимого лечения.

МАММОЛИМФОСЦИНТИГРАФИЯ КАК МАРКЕР ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Брянцева Ж.В., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Семиглазова Т.Ю., Туркевич Е.А.

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

Актуальность

Изучить различия информативности маммолимфосцинтиграфии (МЛСГ) с тумотропным радиофармпрепаратом при оценке эффективности неоадъювантной химиотерапии (НАПХТ)

у больных местно-распространенным раком молочной железы (РМЖ) для различных биологических подтипов рака молочной железы.

Материалы и методы

У 78 первичных больных местно-распространенным РМЖ выполнена МЛСГ до начала и после 4–6 курсов НАПХТ. Оценка проводилась сравнением данных сцинтиграфического регресса опухоли по данным МЛСГ и патоморфологического регресса удаленной опухоли. При нормальном поглощении радиофармпрепарата тканью молочной железы (МЖ) или незначительном остаточном накоплении в проекции ранее выявляемого патологического очага в МЖ (4,5 степень сцинтиграфического регресса) и отсутствие опухолевых клеток в ткани удаленной МЖ по данным гистологического исследования (5 степень патоморфоза) результаты МЛСГ рассматривались, как истинно положительные, а при наличии сцинтиграфических и гистологических признаков опухолевого поражения МЖ, как истинно отрицательные. Ложноположительный результат – при 4–5 степени сцинтиграфического ответа при гистологическом исследовании выявлялись резидуальные опухолевые изменения, ложноотрицательный- отсутствии морфологических признаков поражения МЖ при 1–3 варианте сцинтиграфических изменений. Пациенты разделены на группы относительно принадлежности к гистологическому подтипу.

Результаты

Распределение пациентов относительно гистологического подтипа: люминальный А – 33 (42,3%), люминальный В – 15 (19,2%), HER2 ± 12 (15,4%), трижды отрицательный – 18 пациентов (23,1%).

Люминальный А подтип: истинно положительных (ИП) – 1, истинно отрицательных (ИО) – 22, ложноположительных (ЛП) – 10 и ложноотрицательных результатов (ЛО) – 0. Чувствительность – 100%, специфичность – 68,7%, общая точность метода – 69,6%.

Люминальный В подтип: ИП – 3, ИО – 7, ЛП – 5 и ЛО – 0. Чувствительность – 100%, специфичность – 58,3%, общая точность метода – 66,6%.

HER2+ подтип: ИП – 3, ИО – 5, ЛП – 4 и ЛО – 0. Чувствительность – 100%, специфичность – 55,5%, общая точность метода – 66,6%.

Трижды отрицательный подтип: ИП – 4, ИО – 8, ЛП – 6 и ЛО – 0. Чувствительность – 100%, специфичность – 57,1%, общая точность метода – 66,6%.

Выводы

Чувствительность, специфичность и точность метода не различаются у больных РМЖ различных гистологических подтипов.

ПРИМЕНЕНИЕ НАВИГАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ «DECLIPSESPECT» ДЛЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ «СИГНАЛЬНЫХ» ЛИМФОУЗЛОВ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Гладышев А.О., Кондратович В.А., Гурецкая С.Ф., Михальцова Ю.В., Писаренко А.М., Вареник А.А.

ГУ «МГКОД», г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность

Исследование сигнальных лимфоузлов при различных опухолях необходимо для определения показаний к выполнению лимфодиссекции. Навигационная система «DeclipseSPECT», основанная на изотоп-ассоциированном методе детекции, позволяет визуализировать сигнальные лимфоузлы в формате 3-D и добиться максимальной точности при их эксцизии.

Материалы и методы

В исследование включены 19 пациентов, оперированных в Минском городском клиническом онкологическом диспансере (МГКОД). Из них по поводу рака молочной железы (12), меланомы кожи (4), рака тела матки (2), рака вульвы (1). Их средний возраст составил 54,5 года. При дооперационном обследовании данных за метастатическое поражение регионарных лимфоузлов не получено. Для проведения исследования использовался изотоп технеция 99mTc-СЕНТИ-СЦИНТ, который вводили за 2 часа до операции в зону первичной опухоли. С помощью системы «DeclipseSPECT» интраоперационно выполнялась детекция сигнальных лимфатических узлов, после чего производилась их эксцизионная биопсия. Сигнальные лимфатические узлы были подвергнуты срочному цитоморфологическому исследованию.

Результаты

Визуализировать сигнальный лимфоузел удалось в 100% случаев, что было подтверждено сканированием удалённого лимфатического узла in vitro.Ложнонегативные результаты при раке молочной железы были получены в 3-х случаях из 12. Ложноположительных результатов не было. При меланоме кожи, раке тела матки и вульвы, данные срочного и оконча-

тельного исследования сигнального лимфоузла совпали в 100% случаев.

Выводы

Метод определения сигнальных лимфоузлов с помощью системы «DeclipseSPECT» является оправданным в диагностике их поражения при раке молочной железы, раке вульвы и тела матки, а также при меланоме кожи, так как обладает высокой точностью, чувствительностью и специфичностью (95,75%, 89,25% и 100% соответственно).

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гречишникова Т.В., Жандарова Л.Ф.

НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Саратов-II» ОАО «РЖД», г. Саратов, Россия

Актуальность

Рак молочной железы (РМЖ) в структуре смертности от онкологических заболеваний занимает 5 место в мире, составляя 10,9% от числа всех онкологических заболеваний. Одним из ведущих методов диагностики опухолей молочной железы является цитологический, благодаря простоте, быстроте, дешевизне и малотравматичности для больного.

Материалы и методы

Анализу подвергнуты результаты исследований операционного материала 215 больных в возрасте от 24 до 82 лет, проходивших лечение по поводу рака молочной железы в НУЗ ДКБ г. Саратова в 2014 году. В клинике разработана система этапной морфологической диагностики, включающая дооперационное, интраоперационное и послеоперационное исследование.

Результаты

Рак молочной железы верифицирован по результатам тонкоигольной биопсии на дооперационном этапе в 98,3% случаев. На этапе интраоперационной диагностики диагноз рака установлен у 1,5% больных, и в 0,2% случаев – при срочном интраоперационном гистологическом исследовании резицированного сектора молочной железы. Наблюдаемые нами больные распределены по степени дифференцировки и степени злокачественности, т.к. они являются одним из факторов агрессивности опухоли.

По нашим данным, у большинства больных диагностирована II степень злокачественности опухоли – 76,1%, III степень – у 19,8%, I – 4,1% Кроме того, степень злокачественности также влияет на частоту регионарного метастазирования и форму роста опухоли. При I степени злокачественности регионарные метастазы не выявлены, при II степени – диагностированы у 39%, при III – у 61%. При инфильтративной форме рака третья степень злокачественности опухоли встречалась в 60,4% наблюдений, при узловой форме роста в 28,8%, при смешанной – в 10,8%.

Высокая степень дифференцировки опухоли диагностирована у 68,2%, средняя – у 16,3%, низкая – у 15,5% больных. Кроме того, степень дифференцировки опухоли связана и с формой опухолевого роста. Низкодифференцированный рак встречался реже всего при узловой форме – 4,2%, при смешанной – 31,4%, а наиболее часто при инфильтративной форме – в 64,4%. При низкой степени дифференцировки наблюдалось более частое метастазирование в регионарные лимфатические узлы.

Выводы

Таким образом, степень дифференцировки и злокачественности опухоли оказывают влияние на частоту регионарного метастазирования рака, клиническую форму роста и, в совокупности, на прогноз заболевания.

МАММОЛИМФОСЦИНТИГРАФИЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЁННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Брянцева Ж.В., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф., Новиков С.Н., Криворотько П.В., Семиглазова Т.Ю.

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

Актуальность

Установить роль маммолимфосцинтиграфии (МЛСГ) с 99mTc – технетрилом для прогнозирования патоморфологического статуса регионарных лимфатических узлов (ЛУ) после проведения неоадьювантной полихимиотерапии (НАПХТ).

Материалы и методы

У 123 первичных больных местно-распространенным раком молочной железы стадии cT1-4N0-3M0 выполнена МЛСГ: до начала лечения и после 2–3 циклов НАПХТ у 63 пациенток; после 2–3 циклов НАПХТ и перед хирургическим лечением – у 5 больных и после 4–6 курсов НАПХТ – у 55 женщин. Все пациенты были разделены на 2 группы: в первую вошли 68 больных, которым МЛСГ выполнялась до начала и после 2–3 курсов НАПХТ; во вторую – 60 женщин, которым исследование выполнено до начала лечения и перед операцией. Анализ информативности МЛСГ при прогнозировании статуса регионарных ЛУ после окончания НАПХТ осуществлялся путем сравнения сцинтиграфических данных с результатами морфологического исследования удаленных ЛУ (pNx). При нормальном поглощении радиофармпрепарата в регионарных ЛУ после 2–3 и/или после 4–6 циклов НАПХТ и отсутствии опухолевых клеток в ЛУ по данным гистологического исследования (pN0) результаты МЛСГ рассматривались, как истинно положительные (ИП), а при наличии сцинтиграфических и гистологических признаков поражения ЛУ, как истинно отрицательные (ИО).

Результаты

У больных первой группы ИП результаты получены в 16, ИО – в 26, ложноположительные (ЛП) – в 16 и ложноотрицательные (ЛО) – в 10 случаях. Чувствительность, специфичность, общая точность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов составили 61,5%, 61,9%, 61,7%, 50% и 72,2% соответственно. При проведении МЛСГ после 4–6 циклов полихимиотерапии ИП результаты наблюдались у 17, ИО – у 18, ЛП – у 19 и ЛО – у 6 пациенток. Таким образом, чувствительность, специфичность, общая точность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов составили 73,9%, 48,6%, 58,3%, 47,2%, 75% соответственно.

Выводы

Чувствительность, специфичность и общая точность МЛСГ при предсказании патоморфологического ответа регионарных лимфоузлов на проводимую НАПХТ при выполнении исследования после 2–3 и 4–6 циклов НАПХТ достоверно не отличались.

РАДИКАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗ

Желанова И.В., Козлов С.В., Каганов О.И., Кочетков Р.И., Ткачев М.В.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер».

Актуальность

Реконструктивно-восстановительные операции на практике применяются в ограниченном объеме по нескольким причинам, одной из которых является недостаток информации у пациенток на догоспитальном этапе. Радикальная резекция молочной железы выполняется в нескольких вариантах в зависимости от расположения опухоли в молочной железе.

Материалы и методы

В отделении общей онкологии СОКОД за период 2012–2013 гг, выполнено 1640 хирургических вмешательств на молочной железе по поводу злокачественных новообразований. Из них радикальных резекций 77 (4,7%). По стадиям пациенты распределились следующим образом: 0–1 (1,3%), 1–46 (59,7%), II–30 (38,9%).Основными критериями для выбора этого варианта хирургического лечения являлись: размер опухоли до 3,0 см; по данным маммографии отсутствует мультицентричный или мультифокальный рост; желание пациентки получить удовлетворительный косметический результат, не прибегая к травматичным реконструктивно-восстановительным операциям (TRAM-лоскут, двухэтапная реконструкция). Расположение опухоли не является основным критерием для отказа в радикальной резекции. При локализации опухоли в наружных квадрантах выполняется удаление квадранта с продолжением разреза в подмышечную область для выполнения лимфаденэктомии.

Результаты

При локализации опухоли во внутренних квадрантах возможно выполнение квадрантэктомии, и через отдельный разрез выполнение подмышечной лимфаденэктомии. В отделении выполнено 31 (40,25%) операций при расположении опухоли в наружных квадрантах. При расположении во внутреннем квадранте – 18 (23,37%). При подобной локализации, пациенткам выполнялась клиновидная резекция молочной железы, с перемещением латерального контура, и сосково-ареолярного комплекса. Считается, что расположение

опухоли в центральном квадранте вызывает выраженную деформацию, а удаление соска и ареолы делает эстетический результат ниже. При такой локализации опухоли проведено 28 (36,38%) операций. Для восполнения объема молочной железы использовался гландулярный лоскут по Grizotti.

Любая радикальная резекция в обязательном порядке сопровождалась исследованием краев резекции. Радикальная резекция не выполнялась при «позитивном» заключении цитологического и гистологического исследований. За период наблюдения было 2 подобных случая. В плановом гистологическом исследовании в 7 (9%) случаях выявлены опухолевые эмболы в сосудах. План лечения этих пациенток был дополнен адъювантной химиотерапией.

Стандартом является облучение оставшейся части молочной железы с целью предотвращения местного рецидива. Лучевая терапия применялась у 74 (96,10%) пациенток. Не продлилось лечение у 1 пациентки с TisNOMO, и у 2 пациенток по сопутствующей патологии.

В послеоперационном периоде не было выявлено ни одного осложнения. Лимфоррея не превышала 16 дней. За время наблюдения развился один местный рецидив 1,3%, который привел к ампутации молочной железы с последующей пластикой эндопротезом. После проведенного радикального хирургического лечения, 65 (84,42%) пациенток оценивают результат как хороший и 12 (15,58%), как отличный.

Выводы

Выполнение органосохранной операции, в независимости от локализации опухоли в молочной железе, позволяет получить хороший косметический результат. При использовании этого варианта хирургического лечения не снижается социальная активность пациенток и возрастает эстетическая удовлетворенность результатами лечения.

ВИДЕОАССИСТИРОВАННЫЕ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Желанова И.В., Козлов С.В., Каганов О.И., Кочетков Р.И., Ткачев М.В.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»

Актуальность

Сегодня эндохирургические методики стали широко использоваться в лечении больных с новообразованиями различных локализаций. Лучшая визуализация анатомических структур через минимальный доступ делает привлекательным применение видеохирургии во время выполнения реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы.

Материалы и методы

Видеоассистированные реконструктивно-пластические операции (ВАРПО) были использованы у 5 пациенток раком молочной железы. Трем пациенткам во время второго этапа реконструкции молочной железы (замена экспандера на эндопротез), у одной пациентки в случае отсроченной пластики экспандером и у одной больной во время одномоментной реконструкции молочной железы эндопротезом. У первых четырех пациенток длина кожного разреза не превысила 5 см, доступ осуществлен через латеральную часть предшествующего разреза (преимущественно в подмышечной области). У последней больной разрез проходил по наружной трети субмаммарной складки, первоначально его длина также не превышала 5 см, но в последующем для осуществления адекватного доступа для подмышечной лимфодиссекции возникла необходимость в его продлении на 4 см вверх.

Результаты

Увеличение продолжительности оперативного вмешательства на 35 минут отмечено только у пациентки во время одномоментной реконструкции молочной железы, увеличение объема кровопотери не зарегистрировано. Послеоперационных осложнений не было. Использование видеоассистированной методики позволило прекрасно визуализировать все анатомические структуры и зоны оперативного вмешательства через минимальный доступ без совершения «лишней» мобилизации тканей, ранее применяемой при стандартном доступе. То есть ни разу не возникла необходимость в продлении разреза медиально, где, как правило, качество рубца значительно хуже, выраженностъ подкожной клетчатки меньше, что потенциально повышает вероятность развития послеоперационных осложнений и, в первую очередь, протрузии эндопротеза.

Выводы

Использование видеоассистированной реконструкции молочной железы у пациенток в случае отсроченного варианта целесообразно, но необходимо дальнейшее совершенствование методик ВАРПО при одномоментном восстанов-

лении железы на этапе мобилизации мастэктомических лоскутов и подмышечной лимфодиссекции.

ЭТАПНАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Желанова И.В., Козлов С.В., Каганов О.И., Кочетков Р.И., Ткачев М.В.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»

Актуальность

Реконструктивные операции на молочной железе в настоящее время является общепризнанным стандартом лечения рака молочной железы (РМЖ), а также доказано, что это и лучший способ комплексной реабилитации. Желание восстановить молочную железу в один этап для большинства больных РМЖ является основным моментом, определяющим способ реконструкции.

Материалы и методы

В основную группу вошли больные (n = 33), которым проводилисьсь одноэтапные реконструктивные операции (ОРО). Показаниями к (ОРО) – желание больных восстановить молочную железу в один этап, птоз 1–2 степени, объем железы не более 400 мл. Больным контрольной группы (n = 28) выполнялись двухэтапные реконструктивные операции (ДРО). Показаниями к ДРО стали невозможность получить эстетический результат за один этап, высокая адьювантного лечение. Во время первого этапа сохранялась ареола и сосок, при этом избытки кожного лоскута не иссекались, а деэпидермизировались с целью увеличения количества мягких тканей над экспандером. Экспандер раскачивался в первые два месяцев (во время первых трех курсов химиотерапии) на 20–25% больше номинала и оставался без изменения на этапе облучения. Второй этап выполнялся через 4–6 месяцев после завершения комплексного лечения. На втором этапе, при необходимости, производили капсулэктомию и ремоделирование субмаммарной складки. У больных выполнена корригирующая операция на противоположной молочной железе: мастопексия (n = 7), маторедукция (n = 9), эднопротезирование (n = 6).

Результаты

Продолжительность операции в основной группы было на 60–90 минут больше чем в контрольной. Послеоперационные осложнения возникли у четырех [больных основной группы (двум из них проведены проведены повторные операции по удалению гематом, а у двух отмечен частичный некроз кожного лоскута.) В контрольной группе у двух больных отмечен разрыв экспандера и рожистое воспаление. Протрузия протеза на втором этапе возникла у одной больной через 1,5 месяца после операции. Формирование фиброзной контрактуры 3–4 степени (постоянная болезненность, деформация протеза) зарегистрировано у 5 пациенток основной группы и только у одной из контрольной. Эстетические результаты через 6–12 месяце после завершения второго этапа оценены как отличные (n = 8), хорошие (n = 13), удовлетворительные (n = 7) у больных контрольной группы, в основной группе отличные (n = 3), хорошие (n = 10), удовлетворительные (n = 20).

Выводы

Таким образом, способ ДРО может быть рекомендован больным РМЖ как основной в случае предполагаемого специального лечения или для достижения более значимого эстетического результата.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЕТЧАТОГО ЭКСПЛАНТА ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

Желанова И.В., Козлов С.В., Каганов О.И., Кочетков Р.И., Ткачев М.В.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер».

Актуальность

Максимально возможное мышечное укрытие импланта молочной железы во время первичной реконструкции являлось теоретически обязательным условием неосложненного послеоперационного периода, фактором, снижающим частоту развития капсулярной контрактуры.

Материалы и методы

В 2013 году пятнадцати больным I–II стадией РМЖ после радикальной мастэктомии с сохранением соского-ареолярного комплекса выполнялась реконструкция молочной железы имплантом с использованием синтетического экспланта, вшиваемого между субмаммарной складкой и осеченной от нее большой грудной мышцей. Показаниями к использованию послужили птоз молочных желез 1–2 степени и объем молочной железы более 300 мл. Моби-

лизация передней зубчатой мышцы для укрытия импланта выполнена четырем больным при расположении опухоли в нижне-наружнем квадранте. Первым этапом фиксировали сетку к складке, начиная от медиального края отдельными узловыми швами. Далее размещали имплант и сшивали сетку по краю большой грудной мышцы отдельными матрацными швами. Нижний мастэктомический лоскут отдельно фиксировали к сетке. Дренажи удаляли на 4–6 сутки при объеме отделяемого менее 50 мл. У всех больных были установлены высокопрофильные протезы: 300–400 мл у шести пациенток,400–500 мл – у семи, 500–550 мл у двух.

Результаты

Ранних послеоперационных осложнений не было. Лимфорея в области экспланта к 14 суткам составляла в среднем 20 мл и обычно прекращалась через 2 недели. У одной больной произошла протрузия протеза на 2-м месяце на фоне курсов химиотерапии в связи с расположением кожного рубца непосредственно над сетчатым эксплантом. Эстетические результаты через 6–12 месяце после завершения хирургического лечения наблюдались как отличные (n = 5), хорошие (n = 8), удовлетворительные (n = 1). У восьми больных удалось восстановить птоз молочной железы, достигнув значительной симметрии без вмешательства на противоположной железе. Ни у одной пациентки не зарегистрировано формирование фиброзной капсулярной контрактуры 3–4 степени, напротив, отмечалась выраженная подвижность импланта в сравнении с больными, у которых выполнено полное мышечное укрытие эндопротеза.

Выводы

Таким образом, неполное мышечное укрытие импланта не приводит к увеличению числа послеоперационных осложнений. Использование сетчатого экспланта позволяет добиться более значимого эстетического результата за счет формирования птоза молочной железы и большей подвижности импланта.

СОХРАНЕНИЕ СОСКОГО – АРЕОЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ.

Желанова И.В., Козлов С.В., Каганов О.И., Кочетков Р.И., Ткачев М.В.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»

Актуальность

Выполнение реконструктивно-пластические операций (РПО) с сохранением сосково – ареолярного комплекса (САК) у больных на современном этапе развития пластической хирургии онкологически безопасны и позволяют значимо улучшить эстетический результат.

Материалы и методы

С 2010–2013 83 больным РМЖ (23–63 лет) выполнены радикальные мастэктомии (РМЭ) с сохранением САК и одномоментной реконструкцией. 1 стадия у 24 пациенток, 2 – у 45, 3 – у 14. Реконструкция собственными тканями (нижний эпигастральный (ТРАМ), торакодорзальный лоскут) произве дена 39 пациенткам, имплантами в один этап – 31, в два этапа – 13больным. Показания к сохранению САК: отсутствие клинического, инструментального и гистологического подтвержденного вовлечения САК в опухолевый процесс. Толщина оставляемого участка железистой ткани под соском не более 0,5 см. Доступы – радиарные разрезы до САК у 62 больных, субмаммарный у 21. РПО ТРАМ-лоскутом (37) выполнена на ипсилатеральной ножке, с частичной или полной деэпидермизацией, ТДЛ – 2 пациентки. Симметричная коррекция противоположной железы – 12 пациенток (маторедукция). РПО имплантами: полный мышечный карман – 18, сетчатый имплант – у 13 пациенток. Двухэтапная РПО имплантом – у 13 пациенток с высоким риском назначения адьювантной химио-лучевой терапии. Для достижения симметрии 5 больным выполнена мастопексия, у 13 маторедукция, у 11 – эндопротезирование.

Результаты

У 4 пациенток САК удален по результату гистологического исследования (срочное 3, плановое 1). Полных некрозов САК не было, частичный некроз – у 4 (4,8%) пациенток. Частичный некроз ТРАМ-лоскута – у 1 (1,2%) пациентки. Рецидив в подмышечной области возник у 2 (2,4%) пациенток, отдаленные метастазы у 2 (2,4%), рецидива в области САК не было. У 6 (7,2%) – ротация эндопротеза, у 4 (4,8%) развитие капсулярной контрактуры 3 степени, у 3 (3,6%) – образование липогранулем. Эстетические результаты оценивались после операции и через год. Отличный, хороший, удовлетворительный и неудовлетворительный результату 8/21/13/2 пациенток РПО имплантами, у 15/20/4/ – РПО собственными тканями. Через год треть пациенток с реконструкцией аутотканями нашли свои результаты более значимыми, а пациентки после РПО имплантами отнеслись к ним более критично.

Выводы

РПО с сохранением САК онкологически безопасны, РПО собственными тканями определяют более значимый эстетический результат.

ОСТЕОПРОТЕГЕРИН И ЕГО РОЛЬ В ОЦЕНКЕ ТЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Заброда С.И., Маслюкова Е.А., Корытова Л.И., Пожарисский К.М., Раскин Г.А., Корытов О.В.

ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Несмотря на значительный прогресс в исследовании РМЖ, разделения на молекулярные подтипы, механизмы образования метастазов у больных РМЖ остаются до конца не изученными, особенно, при наличии благоприятного прогноза. Изучение новых информативных прогностических маркеров по-новому представляет современные проблемы патологии РМЖ.

Материалы и методы

В исследование были включены 83 пациентки с местно-распространенным РМЖ (T2-4N0-3M0), получавшие лечение с 2003 по 2010 гг. Критериями включения являлись гистологически подтвержденный диагноз инвазивного рака молочной железы. С целью изучения уровня OPG (остеопротегерина) проводилось иммуногистохимическое исследование, которое выполнялось по стандартному протоколу на срезах биопсийного материала. Антитело к OPG использовалось фирмы GeneTex, было кроличьим поликлональным, разведение 1:1000, инкубация 30 минут. Система визуализации использовалась фирмы DAKO, Real EnVision, anti-rabbit. Оценка иммуногистохимического окрашивания осуществлялась путем подсчета числа позитивных клеток относительно общего числа опухолевых клеток.

Результаты

Экспрессия OPG более чем в 50% клеток расценивалась как высокая, менее 50% – низкая. По уровню экспрессии больные были разделены на две группы: первая – с высоким OPG (high), вторая группа – с низкой экспрессией OPG (low). В группу OPG(high) вошли 47, в группу OPG (low) – 36 пациенток. Не было отмечено каких – либо достоверных различий в отношении наличия или отсутствия пораженных регионарных лимфатических узлов, категории T и индекса Ki-67 в отношении экспрессии OPG. В группе с положительным эстроген прогестероновыми рецепторами OPG(high) встречались достоверно чаще, чем в группе с отрицательными рецепторами, $p < 0,05$. Анализ зависимости времени до возникновения метастазов от уровня экспрессии OPG показал достоверное уменьшение времени до прогрессирования заболевания при низкой экспрессии OPG(low) у больных РМЖ по сравнению с группой больных, с высокой экспрессией OPG (high) (рис.7). Cox's F-Test ($p = 0,03913$). Аналогичная закономерность наблюдалась при оценке общей выживаемости. Выживаемость больных, у которых опухолевые клетки имели высокую экспрессию OPG > 50%, была статистически выше, чем в группе больных, где выявлялась низкая экспрессия OPG < 50%. Достоверность различий между кривыми выживаемости подтверждалась тестами Gehan's Wilcoxon, $p = 0,01057$и Cox's F-Test, $p = 0,00849$.

Выводы

Определение уровня OPG в клетках опухоли дает дополнительную возможность прогнозировать течение РМЖ. Установлено различие в выживаемости и времени до прогрессирования (возникновения метастазов) у пациентов с низкой экспрессией OPG по сравнению с аналогичными показателями у больных с высокой экспрессией OPG.

РОЛЬ РЕЦЕПТОРА АКТИВАЦИИ НУКЛЕАРНОГО ФАКТОРА- КВ В ПРОГНОЗЕ ТЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Заброда С.И., Маслюкова Е.А., Корытова Л.И., Раскин Г.А., Пожарисский К.М., Корытов О.В.

ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург, Россия.

Актуальность

RANK – это трансмембранный белок, экспрессия которого первоначально была обнаружена только в дендритных клетках и зрелых остеокластах. Экспрессия RANK – маркера была обнаружена в здоровых тканях молочной железы, в клетках опухолей рака предстательной железы и РМЖ. Подтверждена роль RANK белка в развитии метастазов в кости.

Материалы и методы

В исследование были включены 83 пациентки с местно-распространенным РМЖ (T2-4N0-3M0), получавших лечение с 2003 по 2010 гг. Критериями включения являлись гистологически подтвержденный диагноз инвазивного рака молочной железы, возраст старше 18 лет, ECOG 0 или 1. Для анализа использовали иммуногистохимическое окрашивание первичной опухоли, полученное в результате биопсии. Клинический материал изучался ретроспективно. Оценка уровня RANK осуществлялась путем подсчета числа позитивных клеток относительно общего числа опухолевых клеток. Экспрессия более чем в 5% клеток расценивалась как высокая, менее 5% – низкая. По уровню экспрессии больные были разделены на две группы: первая – с высоким RANK (high), вторая группа – с низкой экспрессией RANK (low). В группу RANK (high) вошли 39, в группу RANK (low) – 44 пациенток.

Результаты

Уровень экспрессии RANK в опухолевых клетках колебался от 0% до 90%. Среднее значение уровня экспрессии RANK в опухолевых клетках РМЖ составило 18,7%, медиана – 5%. Минимальное значение – 0%, максимальное – 90%. Больные были разделены на две группы по уровню экспрессии: первая – с высоким уровнем RANK (high) (больше медианы), вторая – с низкой экспрессией RANK (low) (меньше медианы).

При анализе клинико-патологических характеристик больных РМЖ с учетом экспрессии RANK, не было отмечено каких – либо статистически значимых различий в отношении наличия или отсутствия пораженных регионарных лимфатических узлов, категории T и индекса Ki-67.

Анализ зависимости времени до возникновения метастазов от экспрессии RANK показал статистически достоверное уменьшение времени до прогрессирования заболевания при низкой экспрессии RANK(low) у больных РМЖ по сравнению с группой больных, с высокой экспрессией RANK(high). Cox's F-Test, p = 0,00015, Gehan's Wilcoxon Test, p = 0,00410. Выживаемость больных, у которых опухолевые клетки имели высокую экспрессию RANK, больше 5 %, была статистически достоверно выше, чем в группе больных, где выявлялась низкая экспрессия RANK – меньше 5%.

Выводы

Определение уровня RANK в клетках опухоли рака молочной железы дает дополнительную возможность прогнозировать течение РМЖ (выживаемость и время до прогрессирования).

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ Е-КАДГЕРИНА И АССОЦИИРОВАННЫХ С НИМ КАТЕНИНОВ ПРИ ИНВАЗИВНОМ ДОЛЬКОВОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Засадкевич Ю.М., Бриллиант А.А., Сазонов С.В.

ГАУЗСО Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург, Россия
ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

Актуальность

Снижение экспрессии Е-кадгерина в опухолевых клетках приводит к разрушению кадгерин-катенинового комплекса, приводящему к высвобождению молекул β- и p120-катенинов, в результате чего запускается ряд сигнальных путей, способствующих увеличению миграции и выживаемости клеток опухоли, а также их подвижности и инвазии в окружающие ткани.

Материалы и методы

Мы изучили 250 случаев инвазивного дольковой рака молочной железы (РМЖ) на наличие экспрессии Е-кадгерина и ассоциированных молекул β-катенина и p120-катенина. Исследование проводилось иммуногистохимическим методом с использованием автоматических систем окрашивания Ventana и DAKO. Для определения экспрессии Е-кадгерина использовались кроличьи моноклональные античеловеческие антитела E-cadherin (Clone EP700Y, Cell Marque, США), β-катенина – мышиные моноклональные античеловеческие антитела β-catenin (Clone 14, Ventana, США), p120 катенина – мышиные моноклональные античеловеческие антитела p120 catenin (Clone 98, Ventana, США). Оценка иммуногистохимического окрашивания осуществлялась полуколичественным методом. Экспрессия Е-кадгерина оценивалась как положительная при окрашивании ≥ 70% мембран исследуемых клеток. Цитоплазматическая транслокация β- и p120-катенинов определялась по окрашиванию цитоплазм опухолевых клеток, при этом мембранное окрашивание не учитывалось. Экспрессия β- и p120-катенинов считалась положительной

при цитоплазматическом окрашивании > 10% опухолевых клеток.

Результаты

Отсутствие экспрессии Е-кадгерина отмечалось в 17 (7%) случаях. Из них, 11 (64%) случаев относились к подтипу Люминальный В (HER-2 негативный), по 2 случая (12%) к подтипам Люминальный А, Люминальный В (HER-2 позитивный) и Erb-B2 сверхэкспрессирующий. Отсутствие экспрессии Е-кадгерина в случаях подтипа Люминальный В (HER-2 негативный) встречалось достоверно чаще, чем в случаях подтипа Люминальный А, Люминальный В (HER-2 позитивный), Erb-B2-сверхэкспрессирующий (на 18%) и Базальноподобный (на 22%, $p < 0,001$), а также в сравнении с группой, объединяющей все исследуемые случаи ($p < 0,001$).

Цитоплазматическое окрашивание β-катенина на клетках опухоли определялось в 151 (60%) исследованном случае. Число случаев с цитоплазматической экспрессией β-катенина было достоверно ниже в подтипе Люминальный В (HER-2 позитивный) по сравнению с остальными группами исследования ($p < 0,001$) и с общей группой, содержащей все случаи экспрессии β-катенина ($p < 0,001$). В подтипах Erb-B2-сверхэкспрессирующий и Базальноподобный число случаев с цитоплазматической экспрессией β-катенина было достоверно выше, чем в общей группе исследования ($p < 0,05$).

Было выявлено нарушение экспрессии p120-катенина в 181 (72%) из всех исследуемых случаев. Число случаев с цитоплазматической экспрессией β-катенина было достоверно ниже в подтипе Люминальный В (HER-2 позитивный) по сравнению с остальными группами исследования ($p < 0,001$) и с общей группой, объединяющей все случаи экспрессии p120-катенина ($p < 0,001$). В подтипах Люминальный А и Базальноподобный число случаев с цитоплазматической экспрессией p120-катенина было достоверно выше, чем в общей группе исследования ($p < 0,05$).

Обнаружена достоверно значимая положительная корреляционная связь средней силы между экспрессией β-катенина и p120-катенина ($V = 0,34$, $p < 0,05$). Кроме того, выявлена отрицательная корреляционная связь умеренной силы между экспрессией p120-катенина и степенью развития регионарных метастазов ($V = -0,33$, $p < 0,05$).

Выводы

При инвазивном дольковом РМЖ наблюдается нарушение межклеточной адгезии, связанное со снижением экспрессии Е-кадгерина на клетках опухоли и высвобождением молекул β- и p120-катенинов. При Люминальном В (HER-2 негативный) подтипе РМЖ наблюдается особый механизм развития опухоли, связанный с влиянием эстрогенового сигнального пути.

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ Р-КАДГЕРИНА ПРИ ИНВАЗИВНОМ ДОЛЬКОВОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Засадкевич Ю.М., Бриллиант А.А., Сазонов С.В.

ГАУЗСО Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург, Россия
ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

Актуальность

В зрелой нелактирующей молочной железе Р-кадгерин экспрессируется на мембране миоэпителиальных клеток и играет роль в регуляции их пролиферации. При раке молочной железы обнаружена гиперэкспрессия Р-кадгерина на клетках опухоли, что связано с дедифференцировкой клеток карцином и считается негативным прогностическим признаком.

Материалы и методы

Мы изучили 250 случаев инвазивного дольнового рака молочной железы на наличие экспрессии Р-кадгерина. Исследование проводилось иммуногистохимическим методом с использованием автоматических систем окрашивания Ventana и DAKO. Для определения экспрессии Р-кадгерина использовались мышиные моноклональные античеловеческие антитела P-cadherin (Clone 56C1, Monosan, Нидерланды). Наличие экспрессии Р-кадгерина определялось при мембранном окрашивании > 10% опухолевых клеток.

Результаты

В результате исследования обнаружена экспрессия Р-кадгерина в 205 (82%) случаях. При оценке экспрессии Р-кадгерина разных иммуногистохимических подтипов, мы получили результаты, представленные в таблице 1.

Таблица 1. Экспрессия Р-кадгерина на клетках опухоли в разных иммуногистохимических подтипах инвазивного дольнового рака молочной железы

Биологический подтип	Количество случаев	Экспрессия Р-кадгерина, n (%)
Люминальный А	50	46 (92%)*
Люминальный В (HER-2 негативный)	50	25 (50%)*
Люминальный В (HER-2 позитивный)	50	50 (100%)*
Erb -B2 сверхэкспрессирующий	50	40 (80%)
Базальноподобный	50	44 (88%)*

*p < 0,05, при сравнении с общей группой

При анализе полученных данных выявлено, что уровень экспрессии Р-кадгерина в подтипе Erb–B2 сверхэкспрессирующий не отличался от аналогичного показателя в группе исследования всех случаев (p > 0,05). Число случаев с наличием экспрессии Р-кадгерина в подтипах Люминальный А, Люминальный В (HER-2 позитивный) и Базальноподобный было достоверно выше, чем в общей группе исследования (p < 0,05). Наибольшее число случаев с наличием экспрессии Р-кадгерина отмечалось в подтипе Люминальный В (HER-2 позитивный) – 100%, наименьшее – в подтипе Люминальный В (HER-2 негативный) – 50%.

Выводы

Аберрантная экспрессия Р-кадерина различается в разных иммуногистохимических подтипах РМЖ, характеризующихся определенным статусом ER, PR, HER-2/neu и Ki-67 на клетках опухоли, и связана с нарушениями в регуляторном пути эстрогенового рецептора α, а также повышенной экспрессией HER-2/neu и высокой пролиферацией опухолевых клеток.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭРИБУЛИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО И МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Зеленков Н.П., Ахтямов Т.М.

ГОУЗ «Онкологический Диспансер» в г.Новочеркасске. Г. Новочеркасск. Ростовская область

Актуальность

Лечение больных метастатическим РМЖ требует частой схемы режимов химиотерапии, при этом необходимо учитывать как лечебный потенциал препаратов, так и необходимость сохранения качества жизни пациенток. Появление эрибулина в арсенале онкологов с успехом позволяет решить обе эти задачи

Материалы и методы

В 2014 году в ОД г. Новочеркасска химиотерапия препаратом эрибулин проведена троим больным. У двух больных отдаленные метастазы развились после первичного лечения опухоли молочной железы, еще у одной больной исходно был выявлен первично-метастатический процесс с поражением костей и головного мозга. Висцеральный метастазы выявлены до начала терапии эрибулином у двух больных (у одной – в головном мозге, у второй – в легких и печени), у третьей больной опухолевый процесс носил местно-рецидивирующий характер с мягкотканным компонентом в области послеоперационного рубца и поражением регионарных лимфатических узлов. Эрибулин вводился в монорежиме в стандартной дозе 1,4 мг в/в в 1-й и 8-й день 21-дневного цикла.

Результаты

двум больным с висцеральными метастазами эрибулин применялся в качестве 4-й линии терапии по поводу отдалённых метастазов. Одна из них – с метастазами в головной мозг – получала препарат в качестве «терапии спасения», однако после завершения 3-го курса отмечено ухудшение общего состояния, нарастание очаговой симптоматики, химиотерапия прекращена, больная погибла через две недели от полиорганной недостаточности. У второй больной – с метастазами в легкие и печень – проведено 6 циклов терапии эрибулином, достигнута стабилизация метастатических очагов, больная переведена на гормонотерапию препаратом Экземестан, в настоящее время наблюдается со стабилизацией опухолевого процесса. Третья больная – с мягкотканным рецидивом

и метастазами в регионарных лимфатических узлах – получала эрибулин в качестве терапии 2-й линии, проведено 7 циклов монотерапии в стандартной дозе, достигнута стабилизация процесса, в настоящее время находится под динамическим наблюдением, стабилизация на данный момент сохраняется в течение 5 месяцев. При проведении химиотерапии эрибулином серьезных побочных явлений не отмечено, наблюдалась гематологическая токсичность 1–2 степени.

Выводы

у сохранных больных с метастатическим и местно-рецидивирующим РМЖ применение нового препарата – эрибулин – позволило достичь достаточно длительной стабилизации опухоли при отсутствии тяжелых побочных явлений.

ОНКОПЛАСТИЧЕСКИЕ РЕЗЕКЦИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В МОДИФИКАЦИИ МЕТОДИКИ E.J. H-FINDLAY

Зикиряходжаев А.Д., Ермощенкова М.В., Сухотько А.С.

Россия, Москва, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена» Минздрава России

Актуальность

Хирургический метод является основным в комплексном лечении рака молочной железы (РМЖ). В эстетической хирургии молочной железы (МЖ) существуют различные методики редукционной маммопластики, используя которые в онкохирургии молочной железы, можно достичь лучшего косметического результата.

Материалы и методы

Объектом исследования явились – 26 больных РМЖ, средним возрастом – 54,1 лет. В 54,5% случаях имел место РМЖ – I стадии, в 36,4% – IIA стадии, в 9,1% – IIB стадии. У 1 пациентки диагностирован первично-множественный синхронный РМЖ. У 63,6% пациенток опухоль была локализована в верхне-наружном квадранте, у 18,2% – в верхне-внутреннем, у 18,2% – на границе верхних квадрантов. Неоадьювантную полихимиотерапию по схеме 4AC+4D с частичной регрессией опухоли получили 18,2% больных. Всем больным была выполнена разработанная в МНИОИ, адаптированная для онкохирургии, методика профессора Elizabeth Hall-Findlay, предложенная автором с целью редукционной маммопластики. В основе предлагаемого нами метода – использование для реконструкции МЖ противоположной к опухоли гландулярной или комбинированной гландулярной ножки с ее перемещением в зону удаленного сектора с опухолью с формированием молочной железы. В 73,1% больных выполнена лимфаденэктомия 2 уровней, у 26,9% больных – 3 уровней.

Результаты

Выполнена оценка ближайших и отдаленных результатов до 1 года. У 100% больных – отличные косметические результаты. В 1 случае имело место локальное расхождение швов на участке 1,5 см в области центра Т-рубца. Развития локорегионарных рецидивов не отмечено.

Выводы

Соответствие принципам абластики и пластической хирургии позволяют рекомендовать предложенную нами модифицированную методику Hall-Findlay для хирургического лечения рака верхних квадрантов МЖ при правильных критериях отбора пациенток для органосохраняющих операций.

СЛОЖНЫЕ СЛУЧАИ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТОРАКОДОРЗАЛЬНОГО ЛОСКУТА

Зикиряходжаев А.Д., Ефанов В.В., Исмаилова М.М., Усов Ф.Н., Ермощенкова М.В., Аблицова Н.В.

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва, Россия

Актуальность

Одномоментная реконструктивная операция после радикальной мастэктомии сопряжена с высоким риском развития осложнений, и может потребовать в последующем выполнения корригирующей операции для улучшения косметического эффекта. Одним из оптимальных вариантов является применение торакодорзального лоскута в сочетании с имплантатом.

Материалы и методы

В отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена с июля 2014 года выполнены 3 корригирующие реконструктивные операции с использованием торакодорзального лоскута и силиконового эндопротеза. Данной группе пациенток была проведена радикальная мастэктомия с одномоментной реконструкцией по поводу рака молочной железы. Сосково-ареолярный комплекс был сохранен у двух больных. В качестве одномоментной реконструкции применялись тканевый экспандер, установленный в 1-м этапе 2-х этапной реконструкции имплантатами, экспандер-эндопротез Bekker, а также силиконовый эндопротез и сетчатый имплантат. Одна из пациенток являлась носительницей мутации гена BRCA-2, в связи с чем, ей была выполнена профилактическая подкожная мастэктомия контрлатеральной молочной железы с 2-х этапной реконструкцией имплантатами. Одной больной одномоментно проводилась аугментация здоровой молочной железы для улучшения отдаленных косметических результатов. Корригирующие операции больным потребовались вследствие развития осложнения в виде инфицирования ложа имплантата.

Результаты

Оценка результатов корригирующих реконструктивно-пластических операций у больных проводилась по балльной шкале, включающей такие параметры, как симметрия молочных желез, отсутствие избытка или западения верхнего полюса, выраженность субмаммарной складки, состояние грудного холма и/или расположение сосково-ареолярного комплекса, состояние рубцов, оценка донорской зоны. У двух пациенток косметический эффект корригирующей операции признан хорошим, пациентки довольны своим внешним видом и результатом операции. Вследствие формирования капсульной контрактуры и небольшой дистопии эндопротеза к срединной линии косметический результат одной операции является неудовлетворительным, хотя в целом коррекция значительно улучшила эстетический эффект осложнившейся одномоментной реконструкции экспандер-эндопротезом Bekker.

Выводы

Торакодорзальный лоскут является универсальным пластическим компонентом, применимым для корригирующих реконструктивных операций. Сочетание использования аутоткани и эндопротеза позволяет добиться хорошего косметического эффекта. Для улучшения эстетического результата требуется коррекция контрлатеральной молочной железы.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ НАХТ БОЛЬНЫМ С ЛЮМИНАЛЬНЫМ В РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВАНИИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ОПУХОЛИ

Казанцева П.В., Слонимская Е.М., Литвяков Н.В., Цыганов М.М.

Томский НИИ онкологии, город Томск, РФ. НИ ТГУ, город Томск, РФ.

Актуальность

Применение НАХТ широко используется в комбинированном лечении РМЖ. Активно изучается предикторная значимость генетических маркеров. Появились данные об ассоциации эффекта НАХТ с определенными аберрациями числа копий ДНК. Однозначного мнения относительно предсказательной значимости изучаемых критериев, а также выбора схемы при РМЖ нет.

Цель. Разработать алгоритм персонализированного назначения НАХТ у больных люминальным В РМЖ на основании молекулярно-генетических характеристик опухоли.

Материалы и методы. В исследование включено 20 пациентов с люминальным В (Her2отр) РМЖ (T2-4N0-3M0) в возрасте от 29 до 61 лет. До начала лечения выполнялись гистологическое исследование биоптата, выделение ДНК опухоли с последующим ее исследованием с помощью микрочипов CytoScanTM HD Array (Affymetrix, USA). Показанием к назначению НАХТ являлось наличие делеции генов МЛУ (ABCB1-7q21.1, ABCB3-6p21.32, ABCC1-16p13.1, ABCG2-4q22, MVP-16p11.2), делеции 11q22.1 – 23.3; 18p11.21 регионов и амплификацией 1q23.2 – 43 региона. Выделение РНК опухоли с последующим проведением количественной ПЦР в реальном времени для оценки уровня экспрессии генов монорезистентности (TOP2a, TYMS). Эффект НАХТ оценивается по шкале ВОЗ.

Результаты

Из 20 пациентов, включенных в исследование делеция ABCB1 наблюдалась в 2, ABCB3 – в 4, ABCC5 – в 3, ABCC1 – в 1, MVP – в 1, ABCG2 – в 5, 18p11.21 региона – в 3, 11q22.1 –

23.3 региона – в 8 случаях. Амплификация 1q23.2 – 43 региона определялась у 10 пациенток. Наличие хотя бы одной ассоциированной с эффектом НАХТ хромосомной аберрации было отмечено только у 14 (70%) пациенток, которым в качестве первого этапа комбинированного лечения была рекомендована НАХТ. Остальные 6 пациенток начали лкчение с хирургического этапа. Схемы с включением антрациклинов назначались при амплификации Top2a (n = 6) и/или уровне экспрессии Top2a больше 4 (n = 10). Из них у 3 пациенток выявлен высокий уровень TYMS (> 2) и рекомендована схема с капецитабином, остальным 7 больным назначена схема FAC. При нормальном состоянии или делеции гена Top2a (n = 8) и уровне его экспресс меньше 4 (n = 4), были рекомендованы таксаны в монорежиме (n = 4). В настоящее время предоперационное лечение закончили 5 (36%) пациенток. ПМР отмечена в 1 случае, частичная регрессия с уменьшением размеров опухоли на 80% иболее – в 3, стабилизация – в 1 случае.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о том, что разработанный алгоритм позволяет персонализировано подойти к решению вопроса о целесообразности проведения НАХТ и в случае положительного решения, определиться с выбором схемы.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЕТЕКЦИИ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Кит О.И., Шатова Ю.С., Новикова И.А., Бахтин А.В., Никипелова Е.А., Габараева В.М.

ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность

Определение ЦОК является новым независимым прогностическим фактором прогноза РМЖ.Наиболее перспективным признан метод Cell Search. Большинство имеющихся в литературе данных касаются определения Цок при метастатическом РМЖ, и только единичные – при раннем РМЖ.

Материалы и методы

Для определения ЦОК мы применяли технологию анализа в системе Verydex II Cell Search™. В исследование были включены 36 пациенток, получавших первым этапом хирургическое лечение по поводу верифицированного РМЖ. Анализ выполнялся дважды: до операции и на 1-сутки после.Из них у 25 пациенток степень распространенности заболевания соответствовала стадии T2N0M0, у 4 – стадии T2N1M0, у 6 – стадии T2N2M0 и у 1 – стадия T3N2M0. У 17 пациенток определен люминальный В подтип, у 9 люминальный А, у 7 ТНР и у 3 HER2neu+. Только у 3 пациенток опухоль располагалась центрально, у остальных в верхне-наружном квадранте. 11 пациенток были моложе 45 лет и имели сохранный менструальный цикл (средний возраст – 39,6 лет), 11 больных находились в перименопаузе (средний возраст 48,2 года) и 14 – в постменопаузе (средний возраст 65 лет).

Результаты

У 8 больных из 36 были выявлены ЦОК, что составило 22,2% от общего числа. Большинство больных, у которых были выявлены ЦОК, относились к так называемой благоприятной группе с клинической точки зрения. У 7 – стадия заболевания соответствовала T2N0M0, и они находились в постменопаузе, и только у 1 больной со стадией T3N2M0 можно было говорить о местно-распространенном процессе. При этом, она относилась к группе перименопаузы. У 6 больных была инфильтрирующая карцинома, а у двух сочетание инфильтрирующей карциномы и тубулярного рака. У 4 определялся люминальный В подтип опухоли, у 2 люминальный А и у 2 ТНР. У больных HER2neu+ РМЖ ни в одном случае не были выявлены ЦОК. Из других подтипов наиболее часто ЦОК определялись у больных ТНР (33,3%). На 1 сутки после операции из 36 пациенток у 3 (9,7%) уровень ЦОК изменился. У 1 больной при исходном отсутствии ЦОК в периферической крови при повторном анализе они определялись в количестве 4. У 2 больных ЦОК определялись исходно, однако через сутки после операции их уровень повысился с 2 до 3 и с 2 до 4, соответственно. При этом ни в одном случае, ни до, ни после операции уровень ЦОК не превысил пороговое значение 5 клеток.

Выводы

ЦОК могут определяться у больных РМЖ и не имеющих клинико-рентгенологических признаков генерализации, а операция сама по себе может способствовать выбросу опухолевых клеток в кровеносное русло.

МАСТОРЕДУКЦИЯ У ПАЦИЕНТОК С ГИГАНТОМАСТИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ РАДИКАЛЬНУЮ МАСТЭКТОМИЮ С ПРОТИВОПОЛОЖНОЙ СТОРОНЫ

Козлов С.В., Каганов О.И., Савельев В.Н., Кочетков Р.И., Ткачев М.В.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер».

Актуальность

Современные представления о повышении качества жизни больных с заболеваниями молочных желез заставляют оценивать результаты лечения с точки зрения комплексного подхода, включающего в себя не только позиции онкологии, эстетики и психологической полноценности, но и ортопедические показатели отдаленных результатов.

Материалы и методы

С 2012 г. в отделении общей онкологии ГУЗ СОКОД выполнена 21 маторедукции у больных с гигантомастией, которым была проведена радикальная мастэктомия с противоположной стороны. У 11 женщин была первичная маторедукция, у 10 – отсроченная. Послеоперационные осложнения в виде воспаления послеоперационной раны возникли у одной пациентки, еще у одной пациентки диагностирована гематома. Консервативное лечение было эффективным и не повлияло на сроки и результат лечения.

Результаты

Согласно исследованиям травматолога – ортопедической службы Самарской области, у женщин с гигантомастией после радикальной мастэктомии в 90% случаев в течение первого года после операции развивается компенсаторная кифотическая, сколиотическая осанка или их комбинация. Для разработки математических моделей и оценки достоверности полученных результатов применяется подография, стабилометрия, электромиография, рентгенография и МРТ позвоночника. При планировании типа маторедукции учитывали ростовесовые показатели, индекс массы тела, возраст, индивидуальные антропометрические данные молочных желез. При выполнении первичной маторедукции ортопедические нарушения не проявлялись. У лиц, которым маторедукция была произведена в отсроченном периоде через 1,5–3 года после мастэктомии, отмечали следующие осложнения: у 9 пациенток сформировались спинно-мозговые грыжи и кифосколиотическая осанка.

Выполняя первичную маторедукцию, мы придерживались следующих положений: операция выполняется в один этап, без корреграирующих вмешательств; сосково-ареолярный комплекс перемещается в более высокое положение; грудь должна иметь естественный вид, сохраняются соски с ареолами, при необходимости их диаметр уменьшается. Первичная маторедукция выполнялась со следующими вариантами питающих лоскутов: верхне-нижний, верхне-боковой, нижний и боковой (наружный и внутренний).

Выводы

Первичную маторедукцию у больных с гигантомастией, перенесших радикальную мастэктомию с противоположной стороны, необходимо включить в стандарты планирования объема хирургического лечения.

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВТОРИЧНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО ОТЕКА ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОК С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Козловская Н.А., Шаповал Е.В., Третьяк И.Ю., Микулич Д.В.

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Актуальность

При местно-распространенных формах рака молочной железы развитие лимфедемы достигает 55–85%, что связано с необходимостью проведения послеоперационной лучевой терапии. Профилактика и лечение данного осложнения является важной проблемой реабилитации пациенток с раком молочной железы.

Материалы и методы

159 пациенткам с местно-распространенным раком молочной железы IIIB–IIIC стадий (МРРМЖ), получившим лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в 2011–2014 гг., выполнена радикальная мастэктомия, как компонент комплексного лечения. Новая хирургическая технология использована у 79 пациенток.

Разработанный метод характеризуется тем, что во время выполнения мастэктомии этап удаления регионарных лимфатических узлов подмышечной ямки осуществляют ретроградно путем превентивного удаления ключичной части большой грудной мышцы и грудинно-ключичной фасции, что позволяет исключить возможность последующего постлучевого фиброзирования тканей и сдавления подключичной вены. В контрольной группе со стандартной методикой регионарной лимфаденэктомии пролечено 80 пациенток.

Результаты

С использованием разработанного метода прооперировано 79 пациенток. Эффект предложенной методики оценен объемом конечности на стороне поражения через 1 год после операции у 56 пациентки. За период наблюдения выявлены 9 случаев (16%) послеоперационной лимфедемы верхней конечности на стороне операции. Из них у 6 пациенток отмечена лимфедема I степени (67%) и у 3 пациенток лимфедема II степени (33%). В сроки от 3 до 6 месяцев лимфедема возникла у 5 женщин (55%), у остальных осложнение развилось в более поздние сроки. В контрольной группе по стандартной методике регионарной лимфаденэктомии пролечено 80 пациенток. Оценка объема верхней конечности выполнена у 58 пациенток. За период наблюдения выявлены 15 случаев (25,8%) послеоперационной лимфедемы верхней конечности на стороне операции. Из них у 8 пациенток отмечена лимфедема I степени (53%) и у 7 пациенток лимфедема II степени (47%). В сроки от 3 до 6 месяцев лимфедема возникла у 10 женщин (67%), у остальных осложнение развилось после полугода наблюдения.

Таким образом, у пациенток, прооперированных с использованием новой хирургической технологии в меньшем проценте случаев встречалось развитие лимфедемы (16% пациенток основной в сравнении с 25,8% контрольной группы). Наряду с этим выявлено различие в сроках появления данного осложнения: в основной группе лимфедема у 50% женщин развилась в сроки от 3 до 6 месяцев, а у остальных пациенток возникла после полугода наблюдения, в то время как в контрольной группе в этот же временной интервал она развилась у 70 % обследованных.

Выводы

Лимфедема верхней конечности на стороне операции у пациенток, оперированных с использованием новой хирургической технологии, развивается реже и в более поздние сроки, чем у пациенток контрольной группы.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГЕНАХ МИКРОРНК ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1 Куревлев С.В., 1 Логинов В.И., 1 Брага Э.А., 2 Казубская Т.П.

1 ФГБНУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия;
2 ФГБНУ Российский Онкологический Научный Центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия.

Актуальность

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место по числу заболевших женщин в мире. Особая роль в процессе развития РМЖ отводится эпигенетическим изменениям, таким как, метилирование регуляторных участков в промоторных районах генов, что является характерной чертой опухолевых клеток.

Материалы и методы

Анализ метилирования промоторных CpG-островков генов микрорнк проводили в парных образцах ДНК (n = 58) взятых у одного и того же пациента (опухоль/гистологически нормальная ткань молочной железы), с использованием метода МС-ПЦР (метилспецифичная ПЦР и с использованием конвертируемой бисульфитом ДНК в качестве матрицы). Был использован резекционный материал с содержанием опухолевых клеток не менее 70% от пациенток, не подвергавшихся ранее лучевой или химиотерапии. В качестве дополнительного контроля использовали 10 образцов тканей молочной железы, полученных от доноров без онкологических заболеваний в анамнезе. Статистический анализ проводили с применением точного критерия Фишера. Уровень значимости принят равным 0,05. Расчеты проводили в системе для статистического анализа данных STATISTICA6.1 RUS.

Результаты

Показано, что частота метилирования промоторных районов генов микрорнк у пациенток с РМЖ составляет ~20%, в то же время метилирование промоторных районов генов RASSF1A и MGMT в образцах ДНК из гистологически нормальной ткани, прилежащей к опухоли, а так же из тканей молочной железы от 10 доноров без онкопатологии в анамнезе обнаружено не было ($p \leq 0.05$, по Фишеру). Высокая гетерогенность РМЖ делает принципиально важным изучение молекулярно-генетических изменений и клинико-прогностических параметров этого заболевания. В исследовании были изучены возможные корреляции между частотами

метилирования генов с основными клинико-морфологическими характеристиками РМЖ, такими как размер опухоли, стадия заболевания, степень дифференцировки опухоли и метастазирование. Выявлены статистически значимые корреляции частот метилирования для гена MGMT с размером опухоли и степенью дифференцировки опухоли (p = 1.87x10–6 и p= 0,0008), а для гена RASSF1A со стадией заболевания (p = 0,0349). Впервые показана связь частоты метилирования исследованных генов с тройным негативным РМЖ у жителей московского региона. Выявлено увеличение частоты метилирования генов RASSF1A и MGMT до 33% и 40%, соответственно.

Выводы

Выявленные особенности метилирования генов микрорнк могут найти клиническое применение для разработки современных подходов к прогнозированию, профилактике и выбору тактики лечения рака молочной железы у пациенток московского региона. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 14-15-00654.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭРИБУЛИНА У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (МРМЖ)

Чурилова Л.А., Маркосян С.И., Матяш О.А., Винцковская А.И., Кулеш А.С., Лазарев А.Ф.

Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул, Россия

Актуальность

В 2012 году в России для лечения метастатического и местно-распространенного РМЖ в качестве 3 и последующих линий химиотерапии был зарегистрирован эрибулин, достоверно увеличивающий общую выживаемость.

Материалы и методы

Представлено клиническое наблюдение лечения пациентов МРМЖ эрибулином.

Пациентка П. 52 лет находилась на лечении в КГБУЗ «АКОД» с апреля 2014 г. Диагноз: Рак правой молочной железы T3N1M1 (мультицентризм). Вторичная отечно-инфильтративная форма. Метастазы в печень. В процессе химиотерапии. Гистологический диагноз-инвазивная карцинома неспецифического типа, I степени злокачественности (5 баллов). ИГХ РЭ 0 , РП 0 , Her2-neu +++, Ki 67-30%.

С 29.04.2014 по 13.06.2014 проведено 2 паллиативных курса химиотерапии по CAF, регресс – 0%.

С 28.07.15 по 01.09.2014 прошла еще 2 курса химиотерапии доцетаксел с цисплатином, зарегистрирован продолженный рост опухолей.

Учитывая прогрессирование опухолевого процесса в правой молочной железе и печени после лечения антрациклинами и таксанами назначен эрибулин. Со 2.10.2014 по 20.02.2015 проведено 6 курсов химиотерапии эрибулином, в дозе 1,4 мг\м^2 внутривенно в течение 2–5 минут в 1,8 день 21-дневного цикла.

Результаты

Эффект от лечения эрибулином оценивали после 2,4,6 курсов химиотерапии. До лечения эрибулином при УЗИ в молочной железе узлы 27*30 мм, 18*17 мм, 13*13 мм, 12*10 мм, 12*12 мм, в печени 53*42 мм. После 2 курса химиотерапии при УЗИ в молочной железе узлы стали 27*20 мм, 18*15 мм, 6*5 мм и 5*4 мм, в печени 50*35 мм, после 4 курса при УЗИ в молочной железе узел 20*22 мм и 10*15 мм, в печени от 50 мм до 10 мм, после 6 курса в молочной железе 20*20 мм, в печени стабилизация процесса.

В процессе первого курса лечения эрибулином у пациентки наблюдали лейко- и нейтропению II ст, которые были коррегиррованы введением КСФ, в последующем гематологические осложнения не наблюдали.

Выводы

Представленное клиническое наблюдение показало эффективность эрибулина у больных МРМЖ, не чувствительных к антрациклинам и таксанам. Эрибулин позволил уменьшить опухолевые очаги и стабилизировать заболевание при отсутствии серьезных побочных эффектов.

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ КРОВИ (ЭКТК) НА ЛЕЧЕБНЫЙ ПАТОМОРФОЗ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Алимходжаева Л.Т., Нишанов Д.А., Асраров А.А.

РОНЦ МЗ РУз г. Ташкента

Актуальность

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее часто встречаемое онкологическое заболева-

ние, занимающее первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных заболеваний у женщин. В мире ежегодно регистрируются более 1,3 млн. случаев данного заболевания и погибают от него около 500.000 женщин.

Материалы и методы

Заболеваемость РМЖ в Узбекистане в 2013 г составило 9,0 на 100 тыс. населения. За последние годы, несмотря на рост заболеваемости, в Узбекистане отмечается та же тенденция что и в развитых странах: уменьшение смертности от опухолей этой локализации 2,9 на 100 тыс. населения, что объясняется с одной стороны – выявлением все большего числа пациенток на ранних стадиях новообразования, а с другой – применением системной лекарственной терапии. Всего под нашим наблюдением находилось 430 женщин в возрасте от 25 до 72 лет, которым проводилась полихимиотерапия по схеме FEC (5-ФУ 500 мг/m^2 ВВ день 1, Эпирубицин 100 мг/m^2 ВВ день 1, Циклофосфамид 500 мг/m^2 ВВ день1 каждые 3 недели) в различных комбинациях. Основным показателем эффективности проведенного лечения являлись непосредственные результаты, оцениваемые по степени регрессии опухоли. Использовали 4 градации изменения объема опухоли: 1– полная, 2 – частичная (уменьшение опухоли более 50% от исходного размера), 3 – стабилизация процесса – (уменьшение опухоли менее 50% от исходного размера) и 4 – прогрессирование опухоли.

Результаты

Согласно полученным данным, использование для неоадъювантной полихимиотерапии схемы FEC без дополнительной модификации, не сопровождалось полной регрессией опухоли ни в одном наблюдении, частичная регрессия определялась у 38,7% больных, стабилизация процесса у 61,3%. Прогрессирование опухолевого роста в период лечения в данной группе наблюдений не было обнаружено. Во второй группе больных, где применялась схема ПХТ FEC + ГГ, частичная регрессия обнаруживалась у 44,1%, стабилизация процесса у 55,9% при отсутствии признаков прогрессирования опухоли. В группе больных после лечения ПХТ FEC + циклоферон частичная регрессия наблюдалась в 46,9% случаях, а стабилизация процесса – в 53,1% случаях. Прогрессирование опухолевого роста в период лечения в данной группе наблюдений не обнаруживалось. В группе больных РМЖ после ПХТ FEC + ЭКТК полная регрессия определялась у 10,3%, частичная регрессия определялась у 55,2% больных, стабилизация процесса у 34,5%. Прогрессирование опухолевого роста в период лечения в данной группе наблюдений не было обнаружено.

Выводы

Сравнение традиционных и модифицированных схем лечения РМЖ выявило клиническое улучшение показателей лечебного патоморфоза у женщин, принимавших курс ПХТ по схеме FEC + ЭКТК.

ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПОДТИПА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЕ

Лалак И.А., Семиглазов В.В.

НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова.

Актуальность

Основной метод лечения ранних стадий рака молочной железы – хирургическое вмешательство, а именно мастэктомия или органосохраняющая операция (ОСО). Вместе с тем остается ряд нерешенных вопросов, касающихся риска рецидива после ОСО, в частности влияние молекулярно-биологического подтипа на показатели безрецидивной выживаемости.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова». Проанализирована база данных Канцер-регистра отделения опухолей молочной железы. Данное исследование содержит данные больных, получавших лечение с 2000 по 2010 года. Подтипы рака молочной железы были определены на основании данных иммунно-гистохимического исследования у 461 больной. Всем больным была выполнена органосохраняющая операция. Основываясь на уровне рецепторов эстрогеновов и прогестерона, экспрессии HER2/neu и степени гистологической злокачественности (G), выделено пять подтипов РМЖ Люминальный А – 220 больных (48%), Люминальный В-HER2-позитивный – 32 больных (7%), Люминальный В-HER2-негативный – 88 больных (19%), Трижды-негативный – 109 больных (23%), HER2-позитивный – 12 больных (3%). Для отличия люминального А подтипа от люминального В HER2-негативного, мы применяли значение степени гистологической злокачественности.

Результаты

При анализе результатов органосохраняющего лечения зарегистрировано достоверное влияние биологических подтипов на показатели выживаемости. Наибольшая частота местных рецидивов зарегистрирована при трижды-негативном подтипе (9,3%), в то время как при люминальных формах (А и В) она равнялась 1,8% и 5,9% соответственно. Показатели 10-летней общей выживаемости также коррелировали с биологическими подтипами. Наиболее высокие показатели отмечены при люминальной А форме (98%), наиболее низкие – при трижды-негативном раке (64%, p = 0,012).

Отмечено достоверное влияние биологического подтипа на сроки выявления отдаленных метастазов. Медиана времени до развития рецидива оказалась максимальной при люминальном А и люминальном В HER2 негативном подтипах (39 мес. и 52 мес. соответственно) и минимальной при HER2 – сверхэксперссирующием, люминальном В HER2 – позитивном и трижды-негативном подтипах (20 мес, 26 мес и 26 мес соответственно).

Выводы

Биологические подтипы РМЖ влияют на отдаленные результаты лечения при органосохраняющих операциях. Наибольшая частота местных рецидивов и наименьшие показатели общей выживаемости зарегистрирована при трижды-негативном подтипе.

ОСОБЕННОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ ПАТОЛОГИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Максимов Д.А., Тараканов Г.Ф., Асеев А.В.

Тверской областной клинический онкологический диспансер
ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России, город Тверь, Российская Федерация

Актуальность

Рак молочной железы занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин, последние десятилетия заболеваемость неуклонно возрастает. Несмотря на разработанную систему скрининга РМЖ и выявление опухолей на ранних стадиях,большинство женщин выявляют узловые образования молочных желез при самообследовании.

Материалы и методы

Цель исследования – оценить отношение медицинских работников к самообследованию молочгых желез (МЖ), частоту их обращения в лечебные учреждения для проведения маммографии (МГ), ультразвукового исследования (УЗИ), консультации маммолога.

Проведено анкетирование 110 женщин-медиков в возрасте от 22 до 60 лет (основная группа) с использованием оригинального опросника, который включал вопросы о самообследовании молочных желез, проведении УЗИ и МГ, посещении маммолога и приема тех или иных препаратов. Средний возраст составил 37,6 + 4,7 лет. Среди обследованных 53 были медицинскими сестрами, 57 – врачами. Работали в различных стационарах 37 женщин, а 73 – в амбулаторно-поликлинических учреждениях. Группу сравнения составили 103 женщины, не связанные по профессии с медициной. Средний возраст составил 34,1 + 5,8 лет. При сравнении основной и контрольной групп по возрастному признаку значимого отличия не выявлено, P < 0,05.

Результаты

В основной группе 72 женщины (65,5%) проводили самообследование МЖ; 32 (29,1%) – делали УЗИ МЖ; 65 (59,1%) – МГ; 47 (42,7%) – были хотя бы 1 раз на приеме у маммолога, но 29 женщин (26,4%) после самостоятельного обнаружения уплотнения в МЖ не спешили на прием к маммологу или на обследование, ссылаясь на загруженность своего рабочего дня и бытовые проблемы, обращение произошло в сроки более 3 месяцев от момента обнаружения опухоли. Тактика динамического наблюдения использована у 24 женщин (21,8%) основной группы, негормональное лечение, как правило, мастодиноном применено у 34 (30,1%); гормональные методы лечения – у 13 (11,8%); хирургические вмешательства – у 39 (35,5%). В контрольной группе 59 женщин (57,3%) проводили самообследование МЖ, остальные ссылались на недостаточность опыта и на непонимание того, что они делают; 39 (37,9%) – делали УЗИ МЖ; 68 (66,1%) – МГ; 61 (59,2%) – посещали маммолога. Обратились за мед. помощью в сроки более 3 месяцев от момента появления жалоб 16 женщин (15,5%), основным объяснением этому был страх обнаружения «злокачественного новообразования МЖ». В контрольной группе тактика динамического наблюдения использована у 21 женщины (20,4%); негормональное лечение применено у 38 (36,9%) (более часто использовали кламин,

маммоклам, вобэнзим); гормональные препараты принимали 27 (26,2%); хирургические вмешательства проведены у 38 женщин (36,9%). Таким образом, в основной группе самообследование МЖ проводили не всегда, но чаще, чем в контрольной группе, что, возможно, обусловлено более ответственным подходом к проф. осмотрам среди мед. работников. Использование инструментальных методов исследования МЖ,было примерно одинаковым в обеих группах. Настораживает факт большего числа запоздалого обращения за мед. помощью среди мед. работников, что, вероятно, в современных условиях обусловлено феноменом профессионального выгорания, безразличием, в том числе, к своему здоровью. Небезынтересно более широкое использование консервативных методов лечения в контрольной группе, в том числе использование гормональных препаратов. Мед. работники более консервативны, предпочитают выжидательную тактику и использование однотипных препаратов. Немаловажной чертой оказываются экономические факторы выбора более дешевых препаратов среди пациенток основной группы.

Выводы

Выявление патологии МЖ среди медицинских работников имеет ряд особенностей. Понимая важность профилактических осмотров, они более часто занимались самообследованием МЖ. Однако, они же считали себя «профессионалами», способными позаботиться о своем здоровье без чьей-либо помощи, в связи с чем реже и позднее обращались за медицинской помощью.

РОЛЬ ПАЛЛИАТИВНОЙ СЕКТОРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Максимов Д.А., Тараканов Г.Ф., Асеев А.В.

Тверской областной клинический онкологический диспансер
ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России, город Тверь, Российская Федерация

Актуальность

Понятие паллиативная хирургия при раке молочной железы (МЖ) очень дискутабельная тема и предполагает много различных точек зрения на эту проблему. Это отдельные фонды страхования, таким больным нужно: отдельная палата, особое внимание мед.персонала, дорогостоящее лечение.

Материалы и методы

Цель: изучить значение паллиативной секторальной резекции при раке молочной железы у пожилых и соматически ослабленных больных.

Наблюдали 18 женщин в возрасте старше 70 лет, у которых был выявлен клинически и подтвержден при цитологическом исследовании аспирата из опухоли диагноз рака МЖ I–II стадии (на момент выявления опухоли) и у которых радикальное хирургическое лечение было невозможным из-за сопутствующих заболеваний. Основной причиной отказа в операции были последствия перенесенных инфаркта миокарда или ОНМК. Давность опухолевого анамнеза была до 7 лет. У 8 женщин ранее проводили гормонотерапию тамоксифеном, а у 2 аримидексом – на фоне лечения продолжался рост опухоли.

Результаты

На момент принятия решения о проведении паллиативной секторальной резекции молочной железы под местной анестезией размер опухоли был менее 2 см у 4 (22,2%) женщин, от 2 до 5 см – у 8 (44,4%), более 5 см – у 6 (33,4%) пациенток. Распад и изъязвление опухоли наступили у 5 (33,4%) человек, массивные кровотечения из распадающейся опухоли наблюдали у 3 (16,7%) женщин. За время предшествующего наблюдения увеличение подмышечных лимфатических узлов отмечено только в одном случае, у одной женщины выявлены злокачественные опухоли обеих молочных желез. Боль, кровотечения, зловонный запах, факт наличия неудаленной первичной опухоли снижали качество жизни женщин. С паллиативной целью проведено хирургическое лечение под местным обезболиванием: у 16 (88,9%) – в объеме секторальной резекции молочной железы (квадрантэктомия), у 2 – ампутации молочной железы.С учетом возраста и характера сопутствующих заболеваний хирургическое вмешательство проводили в условиях стационара. Средняя длительность госпитализации была 2,3 суток: 1 койко-день – у 7 (38,9%) женщин, 2 койко-дня – у 9 (50,0%), у 2 (11,1%) женщин по бытовым показаниям длительность госпитализации была 8 койко-дней (до снятия швов). Во время операции осложнений не было. Последующие перевязки и лекарственную терапию проводили амбулаторно. У 5 пациенток проведена антибактериальная терапия в связи с распадом опухоли. Раны зажили первичным натяжением. Для продолжения лечения и наблюдения больные

направлены в онкологический диспансер. При наблюдении в течение 3 лет локальные рецидивы опухолевого роста не выявлены. В результате проведенного лечения получены следующие положительные результаты.

• Удалена первичная опухоль, что снижает риск последующего метастазирования, повышает эффективность терапевтического лечения.

• Повышено качество жизни женщин за счет психологического эффекта удаления явной опухоли и прекращения кровотечений, зловонного запаха при распаде опухоли.

Выводы

При невозможности проведения радикального хирургического лечения по поводу рака МЖ из-за возраста и сопутствующих заболеваний возможно выполнение паллиативных операций под местной анестезией. В результате удаления первичной опухоли молочной железы повышается эффективность последующей противоопухолевой терапии и качество жизни женщин.

ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВТО-РИЧНО-ОТЕЧНОЙ ФОРМОЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Максимов Д.А., Тараканов Г.Ф., Асеев А.В.

Тверской областной клинический онкологический диспансер
ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России, город Тверь, Российская Федерация

Актуальность

Вторично-отечная форма рака молочной железы (РМЖ) является одной из прогностически неблагоприятных клинических форм РМЖ. В таких ситуациях традиционное радикальное хирургическое лечение невозможно, обычно используется длительное консервативное (химиотерапевтическое, гормональное, лучевое) лечение.

Материалы и методы

Говоря об эффективности консервативного лечения (полихимиотерапия, гормонотерапия), они всегда более эффективны при небольших размерах опухолевого очага и не оказывают значимого влияния на большую первичную опухоль. В этой связи уместным является вопрос о проведении паллиативных операций при вторично-отечной форме рака молочной железы, которые позволяют избавить больную от местных проявлений первичной опухоли (хотя и не излечивают от отдаленных метастазов), повышают эффективность последующей химиотерапии. Одним из препятствий для проведения таких паллиативных (санитарных) мастэктомий является образование большого дефекта мягких тканей, который невозможно закрыть местными тканями посредством простого ушивания. Мы наблюдали 12 больных в возрасте от 42 до 64 лет. Среди них у 8 на фоне предшествующей химиотерапии отмечено прогрессирование со стороны первичной опухоли, ее распад, изъявление. Остальные женщины отказались категорически от проведения химиотерапии. При проведении УЗИ печени и рентгенологическом исследовании легких признаки отдаленных метастазов не выявлены.

Результаты

Выполняли мастэктомию по Холстеду или по Маддену под интубационным наркозом в положении на спине электроножом. Производили разрезы, окаймляющие молочную железу на расстоянии около 5 см от видимых глазом изменений кожи молочной железы. Разрезы проходили: медиально – по срединной линии, вверху – отступя 3 см от ключицы, латерально – в 2 см от края большой грудной мышцы, внизу – ниже подмаммарной складки. В соответствии с объемом поражения молочную железу удаляли одним блоком с регионарной подмышечно-подключично-подлопаточной клетчаткой и грудными мышцами. Для закрытия дефекта мягких тканей грудной стенки,использовали пластический прием, применяемый для реконструкции молочной железы после мастэктомии по Heidenhain. Мобилизовали полноценный торакоэпигастральный лоскут на питающей сосудистой ножке из лопаточных сосудов необходимой длины и шириной до 15 см, который перемещали на дефект мягких тканей грудной клетки без значительного натяжения. После фиксации лоскута производили мобилизацию кожи передней брюшной стенки, достаточную для ушивания раны эпигастральной области. В послеоперационном периоде проводили терапию фраксипарином, эндолимфатическое введение цефазолина до 10 дней (1 гр. Цефазолина разводили в 5 мл полиглюкина и вводили в клетчатку первого межпальцевого промежутка кисти на стороне операции1 раз в три дня).

Из ранних послеоперационных осложнений следует отметить частичный краевой некроз пересаженного лоскута, который развился

у первых двух больных на «верхушке» лоскута и не превышал по размерам 2 х 5 см. Особенностью сосудистой системы кожи передней брюшной стенки является слабое развитие сети анастомозов между правой и левой половинами. В последующем за счет отсутствия чрезмерного натяжения, модификации расположения лоскута (недопущение перехода за среднюю линию живота), терапии антикоагулянтами краевые некрозы перемещаемого лоскута не наблюдали. У 8 больных, получавших до операции химиотерапию, с 11 суток после операции планировали очередной курс химиотерапии. Мы считаем такой режим оправданным, несмотря на худшее заживление послеоперационной раны.

При сроке наблюдения 5 лет выявлено 2 (16,7%) случая продолженного роста, у 2 (16,7%) женщин выявлена генерализация процесса, у 1 – опухоль другой локализации, безрецидивное течение в 58,3% наблюдений.

Выводы

Хирургическое лечение,после/без неоадьювантной химиотерапии, без явного клинического эффекта от химиотерапевтического лечения у больных с местно распространенным раком и вторично-отечной формой РМЖ позволило добиться значительного повышения качества жизни ввиду ликвидации болевого синдрома, гнилостного мокнутия и кровоточивости.

ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРА СТВОЛОВЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК АЛЬДЕГИДДЕГИДРОГЕНАЗЫ ПЕРВОГО ТИПА (ALDH1) В БИОПСИЙНОМ МАТЕРИАЛЕ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ)

Маслюкова Е.А., Заброда С.И., Корытова Л.И., Пожарисский К.М., Раскин Г.А., Корытов О.В.

ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Несмотря на прогресс в лечении РМЖ с учетом морфологических данных, отдаленные метастазы могут развиться у 30–90% пациентов с первичным РМЖ, даже на ранних его стадиях. По одной из версий, которые могли бы, по крайней мере, частично объяснить неэффективность лечения является теория раковых стволовых клеток.

Материалы и методы

В исследование были включены 83 пациентки с местно-распространенным РМЖ (T1-4N0-3M0), получавших лечение с 2005 по 2009 гг. Критериями включения являлись гистологически подтвержденный диагноз инвазивного РМЖ, возраст старше 18, ECOG 0 или 1. С целью обнаружения стволовых раковых клеток проводилось иммуногистохимическое исследование ALDH1 в 83 гистологических образцах, полученных при биопсии у больных РМЖ. Иммуногистохимическое исследование выполнялось по стандартному протоколу. Антитело к ALDH-1 использовалось фирмы Epitomics, было кроличьим моноклональным (клон EP1932Y), разведение 1:200. Оценка осуществлялась путем подсчета числа позитивных клеток относительно общего числа опухолевых клеток. Количество окрашенных клеток больше 1% относилось к группе с высоким содержанием стволовых опухолевых клеток (группа 1), меньше 1% – с низким содержанием (группа 2). В группу 1 вошли 16, в группу 2–67 пациенток. По течению заболевания пациенток разделили на группу благоприятного прогноза – 20 больных, которые не имели метастазов в течение 5 лет, и 63 – группа не благоприятного прогноза, у которых метастазы возникли в течение 5 лет.

Результаты

Большинство больных в обеих группах (80,7%) имели гормоноположительные опухоли и относились к типу люминальный А и люминальный В. Индекс Ki-67 в группе благоприятного прогноза колебался в интервале от 2% до 50%, среднее значение составило 13,6%. В группе больных неблагоприятного прогноза минимальное значение Ki-67 составило – 2%, максимальное – 80%, среднее – 20,4%. В группе больных, где метастазы не возникли в течение 5 лет низкие значения пролиферативного индекса (Ki-67 <14) встречались достоверно чаще, чем в группе плохого прогноза ($p = 0,0123$). В группе больных с благоприятным прогнозом (метастазы не возникли в течение 5 лет) стволовые опухолевые клетки не были выявлены ни в одном случае. В группе пациенток с неблагоприятным прогнозом (у всех в течение 5 лет появились отдаленные метастазы) высокое содержание ADHL1 установлено в 16 образцах опухолевой ткани, взятой при биопсии. Это свидетельствует о прогностической значимости данного маркера, $p = 0,0121$.

При анализе клинико-патологических характеристик больных РМЖ с учетом экспрессии стволовых раковых клеток ALDH1 (+) и ALDH (-) не было отмечено каких-либо статистически значимых различий в отношении наличия или отсутствия пораженных регионарных лимфатических узлов, категории Т, субпотипа РМЖ и индекса Ki-67. Однако, выявлена следующая закономерность: высоко и умеренно дифференцированные опухоли чаще встречались в группе ALDH1 (-), тогда как низкодифференцированные в группе ALDH1 (+), p = 0,006. Анализ зависимости времени до возникновения метастазов от экспрессии ALDH1 показал статистически достоверное уменьшение времени до прогрессирования заболевания при экспрессии ALDH1 (+) у больных РМЖ по сравнению с группой больных, у которых стволовые опухолевые клетки не определялись ALDH1 (-), p < 0,05. Выживаемость больных, у которых опухолевые клетки не имели экспрессии ALDH1, была статистически выше, чем в группе больных, где выявлялся селективный маркер стволовых опухолевых клеток – ALDH1 (+). Достоверность различий между кривыми выживаемости подтверждалась Gehan's Wilcoxon и Cox's F-Test.

Выводы

Определение ALDH1 в опухолевых клетках несет дополнительный прогностический потенциал для предсказания течения заболевания у больных РМЖ.

Настоящее исследование подчеркивает важность статуса ALDH1 в исследовании стволовых раковых клеток и определяет ALDH1 как потенциальный прогностический маркер для больных РМЖ.

СЕЛЕКТИВНАЯ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНАЯ ПОЛИХИМИО И ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФОРМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Маслюкова Е.А., Корытова Л.И., Одинцова С.В., Жабина Р.М., Поликарпов А.А.

ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург, Россия.

Актуальность

Воспалительный рак составляет приблизительно 5 % всех случаев РМЖ. Женщины с ВРМЖ (воспалительным раком молочной железы), как правило, уже имеют отдаленные метастазы при постановке диагноза. В последние 10 лет способы лечения пациентов с ВРМЖ включают химиотерапию, операцию и облучение. Однако, стандартов лечения ВРМЖ не установлено.

Материалы и методы

С 2000 по 2014 гг. проведено лечение у 179 пациенток с ВРМЖ. В исследуемой группе – селективная внутриартериальная полихимиотерапия в неоадъювантном режиме с последующей радикальной лучевой терапией была проведена у 67 (37,4%) пациенток с первично-неооперабельным (Т4в) ВРМЖ. Контрольную группу составили 112 (62,6%) пациенток ВРМЖ. В исследуемой группе проводили масляную химиоэмболизацию (ХЭ) (n = 43) или химиоинфузию (ХИ) (n = 24) внутренней и\или наружной грудных артерий с использованием 50 мг метотрексата, 1000 мг 5-фторурацила, смешанных с 2–5 мл липиодола (n = 36), в другой группе 80–100 мг таксотера и 4 мл липиодола (n = 31). Через 1 сутки после ХЭ или ХИ начинали лучевую терапию (ЛТ). Облучение проводилив режиме среднего фракционирования (3 Гр) до суммарной дозы на основание МЖ 45–48 Гр, регионарных лимфоузлов 36–39 Гр. Через 2–3 недели после окончания ЛТ проводили СХТ по схеме CMF или по схеме АТ (также 5 циклов). В контрольной группе проводили неоадъювантную ПХТ, с последующей операцией, если больные переходили в операбельное состояние. В контрольной группе самостоятельная ЛТ проводилась у 46 пациенток, послеоперационная ЛТ у 49.

Результаты

Все больные исследуемой группы завершили терапию в установленные сроки. Лучевые реакции в ходе проведения лучевой терапии были умеренно выраженными (I–II степени) и купировались применением салфеток колетекс-димексид, колегель с инкорпорированными лекарственными препаратами с деринатом и лидокаином, а также Колетекс-СМЧ с мочевиной на текстильной основе. Следует отметить, что салфетки колетекс применялись для профилактики с первого дня и месяц после окончания лучевой терапии. Из осложнений ангиографии, следует отметить, осложнение, возникшее у 33 летней пациентки, при введении контраста. Наблюдался спазм сонных артерий, повлекший за собой такие симптомы, как динамическое нарушение мозгового кровообращения: головокружение, выпадение полей зрения. Данное состояние купировалось введением дексаме-

тазона, спазмолитиков, химиоэмболизация не проводилась.

В исследуемой группе радикальная мастэктомия была выполнена у 25 пациенток в контрольной у 66. Ответ на неоадъювантную терапию (по данным операционного материала): полный ответ в исследовательской группе достигнут у 16 (64%), частичный у 9 (36%) больных. В контрольной группе: полный ответ у 24 (36%), частичный у 42 (64%) пациентов, $p < 0,05$. Пятилетняя выживаемость в группе с ангиографией не зависела от выполнения мастэктомии. По нашему мнению, это связано с тем, что часть пациенток, у которых был достигнут полный ответ на проведенное лечение (ангиография + лучевая терапия) отказались от операции. В контрольной группе отмечалась такая же тенденция. Не было выявлено различий между группой химиотерапия плюс операция и группой химиотерапия плюс лучевое воздействие.

Годичная выживаемость в исследуемой группе составила 99%, 2 года – 92,3, 3 года – 80,7%, 5 лет – 66,8%. Годичная выживаемость в контрольной группе составила 95,3%, 2 года – 83,7%, 3 года – 65,9%, 5 лет – 38,8%. Для оценки отдаленных результатов лечения использовали метод Каплана-Мейера для расчета актуриальной выживаемости. Умершие больные кодировались как законченный случай, остальные цензурировались по дате последнего обращения к врачу. Выживаемость больных, в исследуемой группе была достоверно выше, чем в контрольной ($p < 0,05$).

Выводы

1. Комбинированное химиолучевое воздействие с использованием химиоэмболизации/химиоинфузии – безопасный и высокоэффективный метод лечения больных ВРМЖ.

2. При ВРМЖ лучевая терапия в сочетании с химиоэмболизацией приводит к высокой выживаемости на протяжении 5 лет среди пациентов ВРМЖ, успешно завершивших курс запланированного лечения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МУЖЧИН В РОССИИ И СЗФО

Мерабишвили В.М.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность. Злокачественные новообразования молочной железы мужчин – явление редкое. На основе популяционных данных изучить распространенность РМЖМ в России и СЗФО, исчислить ряд аналитических показателей, в том числе наблюдаемую и относительную 5-летнюю выживаемость.

Материалы и методы

Материалом для оценки распространенности РМЖМ явились данные официальной государственной отчетности ф. №7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями», данные Госкомстата, ф. №51 «Умершие от злокачественных новообразований (ЗНО)» и сведения о больных базы данных Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга. Расчеты показателей (грубых и стандартизованных) осуществлялись по международным стандартам, за основу взят мировой стандарт распределения численности населения.

Результаты

В 2013 году в России на 11 административных территориях не зарегистрирован ни один случай РМЖМ, на 7 учтен только один случай РМЖМ.

По данным Госкомстата, в 2013 году от РМЖМ в России умерло 205 человек. Индекс достоверности учета составил – 0,35, а в 2011 – 0,68. Существенное снижение данного индекса связано прежде всего с более четкой регистрацией первичных случаев РМЖ среди мужского населения.

Другие аналитические показатели можно исчислять только по базе данных раковых регистров.

Важно обратить внимание на нежелание врачей – маммологов более детально характеризовать локализацию РМЖ с учетом четвертого знака МКБ – 10. Так, код С50.9 – «молочная железа неуточненной части» – использован в 91,9% для характеристики РМЖМ (56 наблюдений из 61) и в 80,4% РМЖЖ (8921 наблюдений из 11090). Среди мужского населения код С50.1 – центральная часть молочной железы – использована в 4,9%, код С50.4 – ЗНО верхне -наружного квадрата использован для характеристик ЗНО молочной железы женщин в 11,7%, остальные локализации отмечены от 0,0 до 1,3 – коды С50.6 и С50.8. Уровень морфологически верифицированных учтенных РМЖМ возрос за 2 периода наблюдения с 80,5% до 84,8%.

Ежегодно в России регистрируется более 500 случаев РМЖМ(591 – 2013 г., или 0,66 0/0000). Наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости зарегистрированы в 2013 году в Ленинградской области – 6,14 0/0000, 2,32 0/0000 в Псковской области.

Выявлен рост стандартизованного показателя заболеваемости мужчин РМЖ, как в целом по России, так и СЗФО, что может быть связано со становлением учета; установлен относительно высокий уровень морфологической верификации.

Выводы

Необходимо более тщательно классифицировать больных ЗНО РМЖ у мужчин с учетом четвертого знака МКБ – 10.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ (МРТ) В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Петрова А.С., Комяхов А.В., Бусько Е.А., Мищенко А.В., Семиглазов В.В., Семиглазова Т.Ю.

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

Актуальность

Неоадъювантная химиотерапия (НАХТ) является одним из этапов комплексного лечения при верифицированном раке молочной железы. МР-данные, полученные у пациентов с НАХТ, имеют стабильную корреляцию со степенью лечебного патоморфоза, что позволяет рассматривать их как критерии эффективности лечения.

Материалы и методы

В исследование включено 38 пациенток с верифицированным раком молочной железы. Каждой пациентке проводилась МРТ до начала специализированного лечения, в середине НАХТ и непосредственно перед операцией. На данный момент 14 пациенток подверглись хирургическому этапу лечения (в объёме радикальной мастэктомии по Patey). МР-данные были сопоставлены с патоморфологическими заключениями.

В настоящее время 24 пациентки продолжают НАХТ, с комплексной оценкой эффекта химиотерапии включающее МР-исследование молочных желез. МРТ молочных желез выполняется на высокопольном аппарате с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл и градиентами 30 мТл/м с использованием специальной поверхностной катушки и внутривенным динамическим контрастным усилением. При анализе изображений производится постобработка с построением динамических кривых для оценки степени васкуляризации образования до начала, во время и после окончания проведения НАХТ.

Результаты

При исследовании в середине НАХТ оценивали наличие или отсутствие ответа опухоли на терапию по критериям уменьшения васкуляризации опухоли и ее размеров по критериям RECIST 1.1. По результатам МРТ перед операцией у 4 из 14 (28,6%) пациенток выявлен полный ответ на лечение в виде остаточной резидуальной ткани и отсутствия васкуляризации. У 7 из 14 (50%) пациенток частичный ответ на лечение в виде уменьшения суммы наибольших диаметров целевых образований > 30%, а так же снижения степени их васкуляризации. После химиотерапии пик накопления контрастного препарата образованием соответствовал 5 минуте исследования; тогда как до начала лечения в среднем 1 минуте. У 2 из 14 (14%) пациенток – стабилизация в виде отсутствия изменений размеров и степени васкуляризации образований, у 1 из 14 (7%) – прогрессирование, в виде увеличения размеров ранее выявленных опухолевых образований и появления новых.

При дальнейшем анализе материала было отмечено, что на точность МР-оценки эффективности лечения НАХТ влияют биологические подтипы опухоли. Ложноположительная оценка степени лечебного патоморфоза наблюдалась у двух пациенток с трижды негативной и HER2 позитивной опухолью, что коррелирует с литературными данными. В этих случаях наблюдалось завышение размеров опухоли по данным МРТ в сравнении с патоморфологическим размером опухоли (в среднем 8 ± 3 мм, $p < 0,05$).

Выводы

МРТ может рассматриваться как перспективная методика в оценке полного ответа опухоли на проведенное лечение, а так же в выявлении остаточной опухолевой ткани. Однако в некоторых случаях по данным МРТ наблюдалась недооценка степени лечебного патоморфоза, что связано с особыми биологическими подтипами опухоли.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ БУРЯТИЯ

Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Перинов Д.А., Панферова Е.В.

ФГБУ «НИИ онкологии» Сибирского отделения РАМН, г. Томск, Российская Федерация
ГБУЗ «Бурятский республиканский онкологический диспансер», г. Улан-Удэ, Российская Федерация
ГБУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер», г. Иркутск, Российская Федерация

Актуальность

ЗНО молочной железы являются одной из важнейших медицинских и социально–экономических проблем, занимая ведущие позиции в структуре злокачественных новообразований женского населения, а также в связи с ростом заболеваемости и высокими показателями смертности. Приоритетом противораковой борьбы является профилактика заболевания.

Материалы и методы

Использованы статистические методы, рекомендованные МЗ РФ при эпидемиологических исследованиях. Материалом послужил банк данных о больных с впервые выявленным раком молочной железы (РМЖ), формируемый в Томском НИИ онкологии на основе медицинской документации онкологических диспансеров региона. Заболеваемость РМЖ изучалась за 2000–2013 г.

Результаты

С 2000 по 2013 г. в республике Бурятия 17 816 женщинам впервые в жизни был поставлен диагноз злокачественного новообразования, из них в 3 268 случаях был выявлен РМЖ, т.е. у каждой пятой. Число заболевших в 2013 г. в 1,5 раза больше, чем в 2000 г. Максимальное число заболеваний (67,0%) приходится на возраст 45–69 лет. В структуре онкологической заболеваемости женского населения РМЖ занимает первое место, его удельный вес увеличился с 16,1% в 2000 г. до 19,8% в 2013 г. Республика принадлежит к числу территорий Сибирского федерального округа с низким уровнем показателей заболеваемости РМЖ. Однако, интенсивный показатель заболеваемости который в 2013 г. составил 55,4 ± 7,0 на 100 тыс. населения, увеличился по сравнению с 2000 г. на 54,8%, а стандартизованный показатель, который был равен 38,9 ± 2,4 0/0000, за 14-летний период вырос на 30,2%. Рост обусловлен увеличением заболеваемости у женщин 60 лет и старше, так в 60–64 года показатель увеличился в 2,1 раза, в 65–69 лет в 2,3 раза ($p < 0.05$). Наблюдается и рост среднего возраста больных: с 54,6 года в 2000 г. до 55,6 года в 2013 г. При условии сохранения этой тенденции можно прогнозировать к 2017 г. дальнейшее увеличение заболеваемости РМЖ у женского населения Бурятии. Показатели заболеваемости у женщин, проживающих в г. Улан-Удэ (44,1 ± 2,1 0/0000), столице республики, в среднем за период наблюдения в 1,6 раза выше, чем у остальных жительниц (28,2 ± 1,4 0/0000) ($p < 0,05$). Более высокие показатели заболеваемости РМЖ наблюдались в северных (41,2; ДИ 35,7–47,2 0/0000) и центральных (45,9; ДИ 41,9–50,1 0/0000) районах республики, к югу заболеваемость снижалась (31,4; ДИ 27,6–35,5 0/0000) ($p < 0,05$). На юго-западе располагаются территории с самой низкой заболеваемостью: Тункинский (24,8 0/0000) и Окинский районы (7,4 0/0000). Проблема рака молочной железы для населения Республики становится весьма актуальной в связи с ростом заболеваемости.

Выводы

Для улучшения показателей ранней диагностики заболевания необходимо проводить широкую санитарно-просветительную работу среди населения, повышать качество профилактических осмотров в общей лечебной сети и квалификацию врачей первичного контакта в плане ранней диагностики, как ЗНО, так и предраковых заболеваний.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Седаков И.Е., Бутенко Е.В., Алиева С.О., Кульков С.К.

Донецкий областной противоопухолевый центр, г. Донецк, Украина

Актуальность

В 2013 году заболеваемость женского населения раком молочной железы (РМЖ) в Украине составила 72,5 на 100 тысяч женского населения. Смертность в 2013 году от РМЖ у женщин в Украине составляет 32,2%. Не прожили одного года из числа впервые заболевших – 10,9%.

Материалы и методы

В основу данного исследования положены сведения о 1496 пациентах, в возрасте от 18 до 65 лет, получавших неоадъювантную внутриартериальную полихимиотерапию (ВАПХТ), по разработанной в клинике методике, в плане

комплексного лечения в ДОПЦ за период с 2000 по 2012 год. У всех пациенток диагностированы первично неоперабельные формы РМЖ (T4a-dN0-3M0). На первом этапе выполнялась катетеризация внутренней грудной артерии через верхнюю надчревную артерию. Пациенткам проводилось 4–6 циклов ВАПХТ по схеме ACMF, курс лучевой терапии по радикальной программе на молочную железу и пути лимфооттока. После объективной оценки эффективности неоадъювантного лечения следовало оперативное вмешательство, с последующей адъювантной терапией.

Результаты

Частота полных и частичных морфологических регрессий опухоли составила 24,4 ± 2,9%. Радикальные операции выполнены у 88,6% пациентов, в структуре вмешательств преобладали функционально-щадящие мастэктомии по Маддену – 85,5%. Показатель трехлетней выживаемости составил 63,5% и достиг к пятому году – 58,1%, также подсчитана 7 летняя и 10 летняя выживаемость, которые соответственно составили 41,2 % и 37,3 %. У пациентов с Her-2\neu позитивным РМЖ применение неоадъювантной ВАПХТ позволило добиться отдаленных результатов, сравнимых с литературными данными о применении системной терапии в комбинации с таргетной терапией.

Выводы

Неоадьювантная внутриартериальная полихимиотерапия в сочетании с лучевой терапией позволила перевести в операбельное состояние 88,6% пациентов с местно-распространенным РМЖ, обеспечила высокий уровень общей и безрецидивной выживаемости.

СОВРЕМЕННАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПЛЮСЫ И МИНУСЫ

Семиглазов В.Ф.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

В настоящее время установлено, что применение тамоксифена до 10 лет у пациенток любого возраста с ER+ РМЖ и ингибиторов ароматазы в течении 5 лет после пятилетнего лечения тамоксифеном снижает угрозу рецидива заболевания и смертность от РМЖ.

Материалы и методы

Пока нет прямых сравнительных исследований относительной эффективности этих двух долгосрочных видов адъювантной эндокринотерапии. Точно так же нет прямых доказательств продолженной терапии ингибиторами ароматазы более 5 лет, хотя косвенные данные свидетельствуют о возможной пользе такого лечения.

Фулвестрант – антагонист рецепторов эстрогенов, который связывает, блокирует и усиливает деградацию ЭР. Первоначально он классифицировался как «чистый антиэстроген». Сейчас фулвестрант считается прототипом селективных «разрегупяторов» (downregulator) рецепторов эстрогенов. Важной задачей сейчас считается идентификация тех пациентов, которые наиболее вероятно получат пользу от долгосрочной (10 лет) эндокринотерапии.

Новые подходы к эндокринотерапии РМЖ включают прежде всего использование нового класса лекарственных препаратов – в частности фулвестранта (Фазлодекса).

Результаты

Принимая во внимание, что подавляющее большинство больных с рецептор-положительными (ЭР+/ПР+) опухолями получают адъювантную эндокринотерапию или тамоксифеном в течение 5 лет, или ингибиторами ароматазы в течение 2–5 лет, единственным эффективным препаратом выбора в случае наступления рецидива заболевания остается фулвестрант (Фазлоденс).

Новым подходом для повышения эффективности эндокринотерапии является применение комбинированной эндокринотерапии (например, фулвестрант + ингибитор ароматазы).

Фулвестрант возможно будет более подходящим агентом для эффективной терапии HER2 позитивного РМЖ в комбинации с «таргетными» препаратами, такими как трастузумаб.

Предварительные данные свидетельствуют о том, что молекулярный подход, включая платформы генной экспрессии, такие как ROR – PAM50, могут добавить ценную прогностическую информацию к классическим клиническим параметрам при планировании системной терапии РМЖ.

Выводы

Благодаря успехам молекулярной генетики и открытию биологических подтипов РМЖ становятся более понятными причины резистентности к гормонотерапии. Среди них адаптивное нарастание экспресии HER2 (коэкспресиия ER и HER2), активация mTOR-патогенетическиого пути, гиперактивация циклин-зависимых липаз (CDK) 4 и 6.

РОЛЬ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В РЕГУЛЯЦИИ ГОРМОНАЛЬНОГО ОТВЕТА КЛЕТОК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Семина С.Е., Красильников М.А.

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» НИИ канцерогенеза, г. Москва, Россия

Актуальность

Цель работы – исследование роли межклеточных взаимодействий в развитии гормональной резистентности опухолей, в частности – в распространении резистентности «горизонтальным» путем, от клетки к клетке, за счет продукции специфических факторов или через собственно межклеточные контакты.

Материалы и методы

На моделях клеток эстрогензависимого рака молочной железы (MCF-7) и резистентной субпопуляции (MCF-7/T), полученной путем длительного культивирования клеток MCF-7 с антиэстрогеном тамоксифеном, исследована возможность изменения гормональной чувствительности этих клеток при их ко-культивировании in vitro. Для решения этой задачи необходимо было получить стабильные GFP-продуцирующие гормонрезистентные сублинии, присутствие GFP в которых позволило бы отличить эти клетки от гормоночувствительных при их совместном культивировании.

Была проведена трансфекция гормонрезистентных клеток MCF-7/T GFP-содержащей плазмидой с последующей селекцией GFP-позитивных клонов. В итоге нам удалось получить стабильные клоны MCF-7/T с содержанием GFP-позитивных клеток не менее 98%. Для изучения влияния совместного культивирования клеток на чувствительность к тамоксифену родительские клетки MCF-7 (GFP-негативные) прекультивировали в течение 10 суток с резистентными (GFP-позитивными) клетками, затем клетки инкубировали с тамоксифеном и определяли эффективность торможения роста для каждого типа клеток.

Результаты

В экспериментах по совместному культивированию родительских клеток MCF-7 (GFP-негативных) с резистентными (GFP-позитивными) клетками MCF-7/T/ GFP +/ и последующему определению чувствительности обеих линий к тамоксифену мы обнаружили, что ко-культивирования этих двух линий в течение 10 сут достаточно для развития частичной резистентности к тамоксифену у родительских клеток MCF-7. Примечательно, что уровень гормональной чувствительности резистентных клеток MCF-7/T/ GFP +/ в этих условиях по-прежнему оставался низким.

Далее, из GFP-негативных клеток MCF-7, прошедших ко-культивирование с резистентными клетками MCF-7/T/ GFP +/, были клонированы отдельные клетки и проанализирована чувствительность полученного клеточного клона к тамоксифену. Оказалось, что такая культура (MCF-7/clone R) действительно характеризуется относительной резистентностью к тамоксифену, которая сохраняется в течение не менее 60 сут при культивировании в стандартных условиях.

Дальнейшие исследования показали, что добавление в общую культуральную среду ингибитора PI3K вортманнина предотвращает развитие подобной резистентности, что свидетельствует о важной роли эффекторов PI3K/Akt сигнального пути в развитии и распространении гормональной резистентности.

Мы рассматриваем полученные результаты как свидетельства возможного участия межклеточных взаимодействий в реализации гормонального ответа, и рассчитываем, что дальнейшее продолжение этих исследований позволит установить механизм этого эффекта и его значение в формировании гормонрезистентного фенотипа злокачественных опухолей.

Выводы

Полученные результаты показывают, что ко-культивирование эстрогензависимых и резистентных клеток рака молочной железы приводит к снижению гормональной зависимости чувствительных клеток. Подобный гормональный ответ осуществляется за счет межклеточных взаимодействий, в том числе с участием эффекторов PI3K/Akt сигнального пути.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ И ФАКТОР РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ (VEGF) КАК ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ)

Федоров В.Э., Захарова Н.Б., Чебуркаева М.Ю., Попыхова Э.Б.

ГБОУ ВПО СаратовскийГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Актуальность

Определение уровней онкобелков, СА 15-3, СА-125, РЭА, и VEGF в сыворотке крови у больных РМЖ могут быть использованы не только для раннего выявления доклинических рецидивов или метастазов, но и при разработке персонализированной тактики лечения заболевания после оперативного вмешательства.

Материалы и методы

Всего проведено обследование 93 женщинам. Из них 31 человек составили контрольную группу, 62 больные РМЖ проходили лечение НУЗ ДКБ г. Саратова. Пациентки были разделены на группы: I группа – 11 больных с I стадией заболевания (T1NOMO). II группа – 22 больные IIA стадией без поражения регионарных лимфоузлов (T2NOMO). III группа – 18 больных IIB стадией с местнораспространенным метастатическим процессом (T2N1MO, T2N2M0). IV группа – 11 больных III–IV стадией заболевания (T3N0MO, T3N1M0, T3N2MO, T4N0MO, T4N1M0). Диагноз РМЖ, помимо клинических обследований, поставлен на основании УЗИ молочных желез, маммографии, тонкоигольной аспирационной пункционной биопсия новообразования молочной железе. Больным РМЖ проведено лечение: мастэктомия по Маддену 33 (53,2%) больным РМЖ, квадрантэктомия с лимфодиссекцией 29 (46,8%) пациенткам. Дополнительно до и после оперативного вмешательства было проведено количественное определение в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа СА 15–3, СА–125, РЭА, VEGF.

Результаты

При анализе результатов установлено, что содержание исследованных биомаркеров до оперативного вмешательства у больных РМЖ было связано со стадией заболевания. У больных I и II группы уровень биомаркеров находился на верхней границе нормы или отмечалось незначительное повышение показателей. У пациенток III и IV группы показатели уровня онкобелков превышали нормы в 65% случаях, уровень VEGF – 85%. В послеоперационном периоде (через 6 месяцев) все больные РМЖ разделены на 2 группы: I группа – не имеющие рецидива заболевания на момент контроля; II группа – с рецидивом заболевания. В I группе содержание онкомаркеров снижалось до верхней границы нормы в 60%, у остальных пациенток оставалось незначительное повышение показателей. Уровень VEGF снижался незначительно. Наиболее высокие показатели VEGF, СА 15-3, СА-125, РЭА наблюдались у больных II группы. Различия в изменениях содержания биомаркеров и VEGF у больных РМЖ в послеоперационном периоде, по-видимому, связаны с эффективностью проведенного оперативного лечения. В случае полного удаления опухолевых клеток, несущих в себе измененный генетический материал, уровень биомаркеров и VEGF снижался. При сохранении очагов опухолевого роста сохраняется повышенные уровня биомаркеров и высокая активность процессов опухолевого ангиогенеза. Следствием этого становится выявляемые в сыворотке крови пациентов РМЖ в послеоперационном периоде повышенного количества биомаркеров и VEGF.

Выводы

У больных РМЖ количественное определение уровня биомаркеров и VEGF в сыворотке крови может быть использовано в качестве ранней доклинической диагностике рецидивов заболевания и регионального метастазирования.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕРМАТОГЛАНДУЛЯРНОЙ РОТАЦИИ В СОЧЕТАНИИ С ТРЕУГОЛЬНИКАМИ BUROW (SUPERIOR AND INFERIOR ROTATION FLAPS) ПРИ ОРГАНОСБЕРЕГАЮЩИХ ОПЕРАЦИЯХ НА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Чиж И.А., Телишевский А.В., Виноградов И.А., Бессонов А.А., Коларькова В.В.

Клинический Научно-практический Центр Специализированных Видов Медицинской Помощи (онкологический), СПб, Россия

Актуальность. Косметические результаты органосберегающих операций при локализа-

ции злокачественной опухоли молочной железы во внутренних квадрантах – чаще всего не удовлетворительные. После стандартных иссечений происходит натяжение ткани железы, кожи и смещение сосково-ареолярного комплекса ,дефицит объема приводит к сокращению кожи и железы

Материалы и методы

В положении пациентки стоя и лёжа выполняется разметка в виде разнонаправленных треугольников на молочной железе (в области анатомической проекции опухоли) и в подмышечной области (треугольники Burow), линия разреза, соединяющая основания треугольников, проходит по верхнему краю молочной железы или по субмаммарной складке. После удаления сектора молочной железы, разрез продолжается до следующего треугольника Burow. Сам треугольник в подмышечной области может быть полностью иссечен или деэпидермизирован (и в дальнейшем использован для композитной пластики и замещения дефектов после лимфодиссекции). После проведения подкрыльцовой лимфаденэктомии производится ротация ткани молочной железы в медиальном направлении для закрытия образовавшегося дефекта.

Результаты

Проведение операций с использованием алломаммопластики верхним и нижним ротационным лоскутами (дермогландулярная ротация в сочетании с треугольниками Burow) применяется на отделении маммологии КНПЦСВМПо с сентября 2013 года, за это время пролечено 107 пациенток. Данная методика позволила добиться хороших косметических результатов без ущерба для радикальности операции и возможности выполнения адекватной лимфодиссекции. Неоднократно эту методику оперативного вмешательство мы комбинировали с интраоперационной лучевой терапией и миопластикой подкрыльцовой области композитными мышечными лоскутами.

Выводы

Техника «rotation flap» позволяет адекватно и радикально удалить опухоль, выполнить лимфодиссекцию и добиться хороших косметических результатов при локализации опухолей во внутренних квадрантах молочной железы, не приводит к смещению соска, не увеличивая времени проведения операции и сроков пребывания пациентов в стационаре.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ РЭ/РП+HER2+ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Моисеенко Ф., Бужинский И., Александров А., Богданов А., Елисеев И., Дубина М.

Клинический Научно-практический Центр Специализированных Видов Медицинской Помощи (онкологический), СПб, Россия

Актуальность

РЭ/РП+HER2+ рак молочной железы (РМЖ) составляет 10–15% от всех случаев опухолей этой локализации. В связи с неудовлетворительными результатами лечения с использованием таргетных антиHER2 препаратов, эндокринотерапии, а также цитостатической терапии, можно предположить наличие нескольких различных по патогенезу молекулярных подтипов в пределах РЭ/РП+HER2+ РМЖ.

Материалы и методы

Изучены возможности использования комплексных полногеномных методов молекулярно-генетического анализа для идентификации новых признаков молекулярной гетерогенности в рамках гомогенных групп злокачественных опухолей. Были рассмотрены 1178 клинических записей больных РМЖ, из которых были отобраны 76 пациентов РЭ/РП+HER2+ РМЖ, включенных в исследование полногеномного экспрессионного профилирования. В ходе полногеномного транскриптомного анализа были получены данные экспрессии 6.9 миллионов олигонуклеотидов. Математический анализ полученных результатов включал независимую иерархическую самокластеризацию экспрессионных данных 46 образцов. Был проведен корреляционный анализ клинических характеристик и результатов кластеризации, исследование ключевых биологических особенностей образцов в пределах каждого из полученных кластеров.

Результаты

Иерархическая самокластеризация полученных экспрессионных данных выявила распределение экспрессионных профилей на два кластера. В ходе корреляционного анализа не было выявлено статистически значимых связей между кластером и любой из проанализированных клинических характеристик, что говорит о невозможности дифференцировать кластеры на основании клинических различий. Для образцов, распределенных на кластеры, был проведен анализ безрецидивной и общей

выживаемости. Данные о показателях выживаемости были доступны для 40 из 46 больных. Медиана времени наблюдения составила 1357,5 дней (346–3405). Медианы безрецидивной и общей выживаемости в исследуемой группе больных достигнуты не были. Несмотря на то, что статистически значимых различий в безрецидивной выживаемости больных, относящихся к разным кластерам, выявлено не было (p = 0.123), присутствовала тенденция к большему безрецидивному интервалу у больных, отнесенных в результате анализа к одному из кластеров, характеризовавшегося повышенной экспрессией интерферон-связанных генов.

Выводы

Выявленная экспрессионная гетерогенность может определять неудовлетворительные результаты недифференцированного подхода к выбору терапии у РЭ/РП+HER2+ РМЖ. Работа проведена при финансовой поддержке государства в лице Минобрнауки России, уникальный идентификатор прикладных научных исследований: RFMEFI60414X0070.

РАЗДЕЛ 21. РЕАБИЛИТАЦИЯ

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ В СИСТЕМЕ РЕАБИЛИТАЦИИ

Чулкова В.А.

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Профессиональная психологическая помощь является составной частью психологической реабилитации онкологических больных. В онкологических учреждениях страны привлекаются к работе медицинские психологи. В этой связи становится актуальным осмысление профессиональной психологической помощи больным.

Материалы и методы

С середины 70-х прошлого века в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова проводились психологические исследования онкологических больных с различными локализациями опухолей (рак желудочно-кишечного тракта, рак молочной железы, онкогинекологические, лимфопролиферативные заболевания и другие) на разных этапах лечения и заболевания. Использовались клинико-психологический и экспериментально-психологический методы, направленные на исследование особенностей личности онкологического больного, его отношения болезни и способов приспособления к ней. Также проводилось психологическое консультирование и психотерапия выше перечисленных групп больных. Использовались кризисная интервенция, различные арт-терапевтические техники, релаксация, гештальт-терапия, направленное воображение, внутренний диалог, когнитивно-поведенческая терапия, техники психосинтеза, нарративная терапия, экзистенциальная терапия, ролевые игры, групповое обсуждение и другие.

Результаты

Опыт психологической работы с онкологическими пациентами позволил выявить определенные закономерности адаптации больного к ситуации заболевания, которые необходимо учитывать при оказании профессиональной психологической помощи. Сила и содержание переживаний онкологического больного определяют ситуацию онкологического заболевания как кризисную и экстремальную. Наряду с общими признаками, характерными для данных ситуаций, онкологическое заболевание имеет специфические признаки, оказываю-

щие влияние на психическое состояние пациента. Высокий уровень психоэмоционального напряжения больного создает угрозу психической травматизации. Процесс адаптации включает бессознательные психологические защиты больного и его копинг-стратегии, которые, как показали исследования, различаются у пациентов с разными локализациями опухолей и обусловлены специфичностью отношения к болезни в зависимости от этапов лечения. На возможность больного жить в условиях болезни независимо от ее течения влияет большое количество факторов как личностных, так и средовых. Однако определяющим является способность больного принять злокачественный характер заболевания не только на когнитивном (информирование), но и на эмоциональном уровне, что требует от больного душевной работы: мучительных переживаний и страданий. В целях определения психологического состояния пациента и оказания ему адекватной психологической помощи выделена 3-х фазная модель динамики адаптации к заболеванию. Каждая фаза характеризуется необходимостью решения больным психологических задач: от выражения и осознания пациентом своих чувств, принятия болезни и себя в ней, расширения навыков адаптации, до переосмысления своей жизненной ситуации и личностной интеграции. Не разрешение этих задач приводит к дезадаптации пациента. Большое значение в этом процессе имеет психологическая помощь профессионального медицинского психолога/онкопсихолога.

Выводы

Таким образом, онкологическое заболевание является для больного экстремальной ситуацией и жизненным кризисом; профессиональная психологическая помощь, ориентированная на модель динамики адаптации к заболеванию, должна осуществляться подготовленными в области онкопсихологии медицинскими психологами.

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Вагайцева М.В., Чулкова В.А.

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Психологическая реабилитация является неотъемлемой частью в лечении всех онкологических больных. Особенное значение она имеет для пациентов с хорошим прогнозом заболевания при эффективном лечении, в частности, для больных раком предстательной железы.

Материалы и методы

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и Хосписе №1 было исследовано 107 мужчин после простатэктомии, находящихся на разных этапах заболевания. Использовались клинико-психологический и экспериментально-психологический методы, направленные на изучение отношения к болезни и особенностей личности пациентов: методика для диагностики типов отношения к болезни (ТОБОЛ), Я-структурный тест Аммона, тест уровня субъективного контроля (УСК), тест семантического дифференциала времени (СДВ). Также использовался метод оценки психического здоровья (МОПЗ), разработанный в институте им. В.М. Бехтерева и предназначенный для диагностики функционирования личности в условиях болезни. Под психическим здоровьем понимается достаточная для оптимального функционирования личности адаптация к среде, позволяющая в максимальной степени реализовывать имеющийся психический потенциал.

Результаты

Исследование показало, что у всех пациентов отмечается нарушение способности к контролю межличностной дистанции и недостаточная согласованность эмоционального опыта, а также снижение самооценки. На поведенческом уровне это проявляется в виде склонности к избеганию конфронтации и общей подавленности. У них отмечается снижение общей и сексуальной активности, что компенсируется рационализацией происходящего. На поведенческом уровне это выражается в подавлении негативных переживаний по поводу изменений, связанных с заболеванием. Неблагополучная картина психического здоровья (МОПЗ) характерна для 37,7% пациентов. Пациентам с неблагополучной картиной психического здоровья свойственна относительная сохранностью «Я-функций» личности с достаточным уровнем компенсации психической активности (тест Аммона). Для них характерны снижение активности, выраженной в неспособности постоять за себя, снижении самооценки, тенденции обижаться и чувствовать себя недооцененными (УСК). Пациенты с неблагополучной картиной психического здоровья в большей степени стараются контролировать свою жизнь в сфере неудач, оценивают свое прошлое в целом и с точки зрения реализации задуман-

ного значительно ниже, чем пациенты с благополучной картиной психического здоровья (СДВ). Для пациентов с неблагополучной картиной выявлена тенденция сензитивного отношения к болезни (ТОБОЛ). Такие пациенты могут стесняться своего заболевания, подозревать в причинах своего заболевания других людей. Для них характерна раздражительная слабость и перекладывание ответственности за себя на окружающих.

Выводы

Таким образом, для 37,7% исследованных пациентов свойственна неблагополучная картина психического здоровья, которая оказывает влияние на их восприятие заболевания и лечения. Это необходимо учитывать при составлении программ психологической реабилитации больных раком предстательной железы.

ОТНОШЕНИЕ К БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОК С ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ

Пестерева Е.В.

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

Актуальность

Лечение гинекологического рака связано с агрессивными методами терапии, что приводит к физическим и психологическим страданиям пациенток, которые формируют их отношение к болезни, влияющее на качество жизни как в процессе лечения, так и после него.

Материалы и методы

Была исследована 41 женщина с онкогинекологической патологией в возрасте от 18 до 45 лет, находящаяся на лечении в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Больные распределились в две группы: до операции, после операции. Использовались клинико-психологическая беседа, направленная на выявления особенностей личностного реагирования пациентки на болезнь и другие значимые отношения в связи с заболеванием, и методика для диагностики типов отношения к болезни (ТОБОЛ).

Результаты

Клиническая беседа показала, что переживания пациенток обусловлены особенностями восприятия ими болезни в зависимости от этапа лечения. На этапе до операции 60% больных признают злокачественный характер болезни, среди них преобладают те, которые проходят или прошли предоперационное лечение. В связи с предстоящей операцией они отмечают страхи возможной беспомощности (20%), боли (13%) и кастрации (40%). При этом 33% больных указывают на недостаточную информированность о заболевании. На этапе после операции 73% пациенток признают злокачественный характер заболевания, исключением являются те, которые после операции ждут результатов гистологии. Отношение пациенток к лечению, следующему за операцией, характеризуется страхами беспомощности (23%), изменения внешности (19%), но 50% из них считают, что «главное, что лечат». Изучение отношения к болезни (ТОБОЛ) показало преобладание дезадаптивного отношения как до операции (60%), так и после операции (73%). До операции в структуре отношения к болезни наиболее выражены эргопатический (стремление, несмотря на болезнь, сохранить свой профессиональный статус), ипохондрический и тревожный компоненты, после операции – эргопатический, ипохондрический и дисфорический. Дисфоричность в отношении к болезни проявляется в виде раздражительности, гневливости, мрачного настроения. Пациентки отмечают чувство зависти к здоровым, выражают недовольство тем, что лечение не приносит отчетливого и быстрого результата. Женщины, осознающие свою повышенную раздражительность, объясняют свое настроение климактерическими проявлениями после операции. Страдание, отражающееся на психическом уровне, независимо от его физиологической составляющей (например, гормональная перестройка.) – это всегда душевная боль, которая, не имея конструктивного выхода, создает у пациентки внутреннюю напряженность и может проявляться в общении с врачом, влиять на отношение к лечению, к болезни и жизни в целом.

Выводы

Таким образом, пациентки с онкогинекологической патологией имеют высокий риск психической травматизации, так как заболевание и лечение сопряжено со страхами и сопровождается сильными переживаниями. Пациенткам для снижения психоэмоционального напряжения необходима психотерапевтическая работа.

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ В СИСТЕМЕ РЕАБИЛИТАЦИИ

Чулкова В.А.

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Профессиональная психологическая помощь является составной частью психологической реабилитации онкологических больных. В онкологических учреждениях страны привлекаются к работе медицинские психологи. В этой связи становится актуальным осмысление профессиональной психологической помощи больным.

Материалы и методы

С середины 70-х прошлого века в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова проводились психологические исследования онкологических больных с различными локализациями опухолей (рак желудочно-кишечного тракта, рак молочной железы, онкогинекологические, лимфопролиферативные заболевания и другие) на разных этапах лечения и заболевания. Использовались клинико-психологический и экспериментально-психологический методы, направленные на исследование особенностей личности онкологического больного, его отношения болезни и способов приспособления к ней. Также проводилось психологическое консультирование и психотерапия выше перечисленных групп больных. Использовались кризисная интервенция, различные арт-терапевтические техники, релаксация, гештальт-терапия, направленное воображение, внутренний диалог, когнитивно-поведенческая терапия, техники психосинтеза, нарративная терапия, экзистенциальная терапия, ролевые игры, групповое обсуждение и другие.

Результаты

Опыт психологической работы с онкологическими пациентами позволил выявить определенные закономерности адаптации больного к ситуации заболевания, которые необходимо учитывать при оказании профессиональной психологической помощи. Сила и содержание переживаний онкологического больного определяют ситуацию онкологического заболевания как кризисную и экстремальную. Наряду с общими признаками, характерными для данных ситуаций, онкологическое заболевание имеет специфические признаки, оказывающие влияние на психическое состояние пациента. Высокий уровень психоэмоционального напряжения больного создает угрозу психической травматизации. Процесс адаптации включает бессознательные психологические защиты больного и его копинг-стратегии, которые, как показали исследования, различаются у пациентов с разными локализациями опухолей и обусловлены специфичностью отношения к болезни в зависимости от этапов лечения. На возможность больного жить в условиях болезни независимо от ее течения влияет большое количество факторов как личностных, так и средовых. Однако определяющим является способность больного принять злокачественный характер заболевания не только на когнитивном (информирование), но и на эмоциональном уровне, что требует от больного душевной работы: мучительных переживаний и страданий. В целях определения психологического состояния пациента и оказания ему адекватной психологической помощи выделена 3-х фазная модель динамики адаптации к заболеванию. Каждая фаза характеризуется необходимостью решения больным психологических задач: от выражения и осознания пациентом своих чувств, принятия болезни и себя в ней, расширения навыков адаптации, до переосмысления своей жизненной ситуации и личностной интеграции. Не разрешение этих задач приводит к дезадаптации пациента. Большое значение в этом процессе имеет психологическая помощь профессионального медицинского психолога/онкопсихолога.

Выводы

Таким образом, онкологическое заболевание является для больного экстремальной ситуацией и жизненным кризисом; профессиональная психологическая помощь, ориентированная на модель динамики адаптации к заболеванию, должна осуществляться подготовленными в области онкопсихологии медицинскими психологами.

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Бланк М.А., Бланк О.А., Рудницкий С.Б., Мясникова Е.М., Денисова Д.М.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербургский институт информатики и автоматизации Российской академии наук, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

В известных нам психологических исследованиях в онкологии, посвящённых изучению количественных показателей психологического статуса, мы не встретили данных о характере их распределения. Как правило, исследователи ограничиваются расчётом среднего и дисперсии. Восполнить этот пробел явилось целью нашей работы.

Материалы и методы

В ходе выполнения плановой научной работы РНЦРХТ и СПИИРАН, мы сформировали достаточно большую компьютерную базу данных, в общей сложности 444 исследования, включавшую оценку показателей Интегративного теста тревожности (ИТТ). Все обследованные относились к 4 группам: 1 – контрольная (99 человек, 103 исследования), 2 – контрольная (171 беременная женщина, 196 исследований), 3 – онкологические больные, находящиеся в процессе лечения (23 человека, 39 исследований), 4 – больные, введённые в длительную клиническую ремиссию (42 человека, 79 исследований). Интегративный тест тревожности позволяет количественно оценить как личностную тревожность, так и ситуативную тревогу. Поскольку целью нашего исследования явилось установление характера распределения этих показателей по группам, в работе были использованы соответствующие статистические подходы: пакет Statistica 6.0 и функция dip.test пакета R.3.00.

Результаты

В результате было установлено, что во всех 4 группах показатели личностной тревожности распределялись согласно бимодальному закону. Обнаруженный феномен мы объясняем гетерогенностью типов психологической акцентуации в популяции здоровых и больных людей. Одним типам присущи низкие значения тревожности, другим типам – более высокие. Такая трактовка базируется на результатах исследований, проведённых много лет назад в НИИ Онкологии им. проф. Н.Н. Петрова выдающимся психологом А.В. Гнездиловым, одной из ярких научных находок которого явилось установление закономерностей взаимоотношений «врач-пациент» в зависимости от типа психологической акцентуации врача и пациента.

Оценка распределения показателей ситуативной тревоги выявила аналогичную картину, за исключением только одной группы. Только в группе онкологических больных, находящихся в процессе лечения, это распределение носило ярко выраженный унимодальный характер, что подтверждено статистически. Такую картину мы объясняем феноменом усреднения показателей ситуативной тревоги, вероятно обусловленным разделением пациентом ответственности за свою судьбу с медицинским персоналом. Возможно, аналогичная унимодальность может наблюдаться и у других контингентов больных, страдающих заболеваниями, представляющими угрозу для жизни, и находящихся в процессе длительного лечения. Таким образом, статистические подходы, основанные на априори нормальном законе распределения показателей, неприемлемы для анализа количественных характеристик тревожности больных и здоровых людей. Результат этих исследований лишний раз подтверждает, что ориентация на среднестатистического человека при анализе данных гетерогенных выборок приводит к формированию ошибочных представлений и выводов.

Выводы

1. Во всех группах распределение показателей личностной тревожности носит бимодальный характер.
2. Показатели ситуативной тревоги в 1, 2 и 4 группах распределены бимодально.
3. Только в 3 группе распределение показателей ситуативной тревоги унимодально.
4. Ни в одной из групп распределение названных показателей не носит нормальный характер.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ, КАК ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Бурмистрова С.А., Яшков А.В., Сивохина Т.А.

ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», г. Самара (Россия) ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ», г. Самара (Россия) НИИ Восстановительной медицины и реабилитации СамГМУ, г. Самара (Россия) Кафедра медицинской реабилитации, спортивной медицины, физиотерапии и курортологии ИПО СамГМУ, г. Самара (Россия)

Актуальность

Основным побочным эффектом большинства хирургических методов лечения рака предстательной железы является недержание мочи, крайне негативно отражающееся на качестве жизни. Учитывая все вышесказанное, проблема недержания мочи требует широкого внедрения в практическую медицину программ коррекции данного состояния.

Материалы и методы

В условиях отделения реабилитации за 2011– 2014 годы получили лечение 350 пациентов, страдающих недержанием мочи, возникшим после проведенного противоопухолевого лечения. По степени выраженности недержания мочи пациенты распределились следующим образом: легкая степень – 112 человек, средняя степень – 254 человека, тяжелая степень – 16 человек. Для выработки оптимальной программы реабилитации все пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 174 пациента, получавшие сеансы нейромышечной электростимуляции. Вторая группа состояла из 176 пациентов, которые также получали процедуры нейромышечной стимуляции, но в сочетании с курсом специализированной лечебной физкультуры (ЛФК). Кроме специальных физических упражнений (для мышц промежности, таза, живота и спины) в комплекс были включены дыхательные и упражнения на расслабление. Продолжительность занятия лечебной физкультурой постепенно увеличивалось до 40 минут. Через 3 месяца по окончании первого курса реабилитации проводился повторный курс по прежней схеме. Оценку результатов проводили на основании субъективных ощущений пациентов и «прокладочного» теста.

Результаты

Среди пациентов первой группы к моменту контрольного осмотра отмечалось отсутствие симптомов недержания мочи у 21 мужчины (12,2%), недержание легкой степени – у 42 человек (24,1%), средней степени – у 104 пациентов (59,7 %). Количество пациентов с тяжелой степенью осталось прежним (7 человек, 4,0%). Среди пациентов второй группы результаты были следующими: отсутствие симптомов недержание – у 50 пациентов (28,4%), легкая степень – у 100 человек (56,8%), средней степени – у 47 мужчин (26,8 %), тяжелой степени – у 3 (1,7%).

Таким образом, было выявлено, что проведение лечебного комплекса с включением нейромышечной электростимуляции и специализированной лечебной физкультуры оказало более выраженный эффект, чем воздействие одной электростимуляции. Результаты лечения недержания мочи у мужчин с тяжелой степенью нельзя считать достоверными из-за малого количества пациентов данной категории, участвующих в исследовании.

Выводы

Своевременное проведение комплекса реабилитационных мероприятий с включением нейромышечной стимуляции, специализированной лечебной физкультуры приводит к значительному улучшению функционального состояния мочевыделительной системы, обеспечивая более высокое качество жизни и тем самым, увеличивая реабилитационный эффект.

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Вагайцева М.В., Чулкова В.А.

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Психологическая реабилитация является неотъемлемой частью в лечении всех онкологических больных. Особенное значение она имеет для пациентов с хорошим прогнозом заболевания при эффективном лечении, в частности, для больных раком предстательной железы.

Материалы и методы

В НИИ онкологии им.Н.Н.Петрова и Хосписе №1 было исследовано 107 мужчин после простатэктомии, находящихся на разных этапах заболевания. Использовались клинико-психологический и экспериментально-психологический

методы, направленные на изучение отношения к болезни и особенностей личности пациентов: методика для диагностики типов отношения к болезни (ТОБОЛ), Я-структурный тест Аммона, тест уровня субъективного контроля (УСК), тест семантического дифференциала времени (СДВ). Также использовался метод оценки психического здоровья (МОПЗ), разработанный в институте им. В.М.Бехтерева и предназначенный для диагностики функционирования личности в условиях болезни. Под психическим здоровьем понимается достаточная для оптимального функционирования личности адаптация к среде, позволяющая в максимальной степени реализовывать имеющийся психический потенциал.

Результаты

Исследование показало, что у всех пациентов отмечается нарушение способности к контролю межличностной дистанции и недостаточная согласованность эмоционального опыта, а также снижение самооценки. На поведенческом уровне это проявляется в виде склонности к избеганию конфронтации и общей подавленности. У них отмечается снижение общей и сексуальной активности, что компенсируется рационализацией происходящего. На поведенческом уровне это выражается в подавлении негативных переживаний по поводу изменений, связанных с заболеванием. Неблагополучная картина психического здоровья (МОПЗ) характерна для 37,7% пациентов. Пациентам с неблагополучной картиной психического здоровья свойственна относительная сохранностью «Я-функций» личности с достаточным уровнем компенсации психической активности (тест Аммона). Для них характерны снижение активности, выраженной в неспособности постоять за себя, снижении самооценки, тенденции обижаться и чувствовать себя недооцененными (УСК). Пациенты с неблагополучной картиной психического здоровья в большей степени стараются контролировать свою жизнь в сфере неудач, оценивают свое прошлое в целом и с точки зрения реализации задуманного значительно ниже, чем пациенты с благополучной картиной психического здоровья (СДВ). Для пациентов с неблагополучной картиной выявлена тенденция сензитивного отношения к болезни (ТОБОЛ). Такие пациенты могут стесняться своего заболевания, подозревать в причинах своего заболевания других людей. Для них характерна раздражительная слабость и перекладывание ответственности за себя на окружающих.

Выводы

Таким образом, для 37,7% исследованных пациентов свойственна неблагополучная картина психического здоровья, которая оказывает влияние на их восприятие заболевания и лечения. Это необходимо учитывать при составлении программ психологической реабилитации больных раком предстательной железы.

ПРОТЕЗИРОВАНИЕ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Епифанов С.А., Поляков А.П.

ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Москва

Актуальность

Реконструкция любого сустава является технически сложной процедурой, требующей хорошего материального обеспечения. Множество споров связано с методологией выполнения операции: требуется ли гемиартропластика или полная замена сустава, использовать ли полностью металлическую суставную пару или необходимо создать контакт металл-полимер.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 17 пациентов с анкилозирующим поражением ВНЧС. Среди всех пациентов у 5 (30%) мы наблюдали двухстороннее поражение. Мужчин – 3 (20%), женщин – 14 (80%) в возрасте от 19 до 74 лет. Средний возраст составил 45 лет.

Исходя из этиологического фактора, травма как причина развития анкилоза зарегистрирована у 5 (30%) больных, опухолевое поражение – 6 (35%), системные заболевания – 6 (35%).

Клиническое обследование пациентов мы проводили, исходя из степени функциональных нарушений органов и систем. На наш взгляд все многообразие клинико-диагностических и лабораторных методов можно распределить по блокам: ренгенологические методы, гнатологическое обследование, компьютерный анализ, клинико-лабораторные анализы для оценки общего состояния организма.

Все пациенты предъявляли жалобы на затрудненный прием пищи, невозможность полноценного движения нижней челюсти вплоть до невозможности открыть рот, болевой синдром в области иннервации второй и третей ветвей тройничного нерва на стороне повреждения.

Результаты

Хирургическое лечение проведено 17 больным – протезирование ВНЧС. 5 пациентам выполнено двустороннее протезирование суставов. Всего установлено 22 протеза. В нашей клинической практике мы использовали стандартные титановые протезы мыщелкового отростка нижней челюсти и индивидуально изготовленные протезы мыщелкового отростка и суставной ямки. В связи с этим выделены две клинические группы: а) пациенты, которым установлен только мыщелковый отросток (стандартный протез мыщелкового отростка нижней челюсти) – 10 (45%), б) индивидуальный протез мыщелкового отростка и суставной ямки («тотальный» протез ВНЧС) – 12 (55%).

По характеру выполненных оперативных вмешательств больные распределены на две группы: основная – оперативные вмешательства с использованием средств интраоперационного контроля (нейрофизиологический мониторинг и интраоперационная навигация), и группа сравнения – без использования средств интраоперационного контроля.

Наблюдение в послеоперационном периоде осуществлялось в течение первых трех месяцев практически за всеми пациентами – 17 (100%). В отдаленном периоде (6 месяцев – 2 года) обследовано 16 (90%) оперированных. С иногородними пациентами поддерживалась связь по электронной почте (данные КТ, фотографии, заключение челюстно-лицевого хирурга).

В качестве интраоперационного сопровождения хирургических вмешательств у пациентов основной группы использовали навигационную станцию Vector Vision2 (Brain LAB, Германия).

Для нейрофизиологического интраоперационного мониторинга использовали C2 NerveMonitor (Inomed Medizintechnik GmbH, Германия).

В качестве традиционного метода лечения больных группы «а», использовали хирургический доступ, окаймляющий угол челюсти. У больных группы «б» дополнительно выполняли предушный хирургический доступ к поврежденным структурам.

Всем пациентам традиционно изготавливали стереолитографическую модель. Больным основной группы дополнительно выполняли компьютерное моделирование предстоящего оперативного лечения.

Индивиуальное изготовления «тотальных» протезов ВНЧС включает в себя несколько этапов. В практике мы используем технологию CAD/CAM (компьютерно-ассистированное проектирование / компьютерно-ассистированное изготовление).

Выводы

Результаты хирургического лечения достоверно свидетельствуют об эффективности использования «тотального» эндопротеза ВНЧС, т.к. у 3 пациентов с установленными стандартными протезами мыщелкового отростка потребовалось их удаление в связи с их нестабильностью.

СООТНОШЕНИЕ ПСИХОТЕРАПИИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Караваева Т.А., Лукошкина Е.П., Васильева А.В.

ФГБУ СПбНИИ онкологии им. Н.Н. Петрова
ФГБУ СПБНИПНИ им. В.М. Бехтерева
Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

В настоящее время не вызывает сомнений представления о важной роли психотерапевтической и психофармакологической помощи в комплексной реабилитации онкологических больных. В ряде современных исследований показаны высокая коморбидность онкологической патологии с широким спектром пограничных психических расстройств.

Материалы и методы

В ходе исследования методом сплошной выборки изучаются пациенты с первичным онкологическим диагнозом, не получавшим ранее специализированную медицинскую помощь. Проводится скрининговое исследование, позволяющее выявить наличие коморбидных психических расстройств. Экспериментально-психологически исследовалась группа пациентов с верифицированным диагнозом посттравматическое стрессовое расстройства в связи с основным заболеванием. Для изучения клинико-психопатологических особенностей применялись следующие методики: шкала оценки влияния стрессового события (Impact of Even Scale-R – IES-R), клиническая шкала деперсонализации, диагностика отношения к болезни (ТОБОЛ), опросник совладания со стрессом (COPE), «Я – структурный тест» ISTA), тест жизнестойкости (Hardiness Survey). Проводилось клиническое обоснование назна-

чения комплексной психофармакотерапии в дополнение к проводимой психотерапии.

Результаты

Выявлена большая распространённость коморбидной психической патологии уровня пограничных психических расстройств у пациентов с первичным онкологическим диагнозом: посттравматическое стрессовое расстройство – 13,3%, тревожно-фобические расстройства – 7,2%, генерализованное тревожное расстройство – 5,7%, смешанное тревожное и депрессивное расстройство – 3,4%. Учитывая выраженность аффективных нарушений, уровня проявлений тревоги, нарушений сна, общего дистресса 74,8% пациентов показана комплексная психотерапия и фармакотерапия. В целях медикаментозной коррекции нарушений использовались анксиолитические препараты, ингибиторы обратного захвата серотонина, малые нейролептики. В качестве основного алгоритма психотерапии применялась когнитивно-поведенческая психотерапия.

Выводы

Среди пациентов с первичным онкологическим диагнозом широко представлены психические нарушения, преимущественно с тревожным аффектом. Среди них наиболее часто встречается посттравматическое стрессовое расстройство. Сочетанное использования психотерапии и психофармакотерапии является наиболее эффективной стратегией лечения.

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАНКРЕАТОЛОГИИ

Лядов К.В., Лядов В.К., Коваленко З.А., Козырин И.А.

ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» МЗ РФ, Москва, РФ

Актуальность

Комплексная периоперационная терапия и реабилитация являются одними из наиболее сложных вопросов в хирургической панкреатологии. Основные трудности связаны с относительно высокой частотой развития как общих, так и специфических послеоперационных осложнений. В тоже время, возрастающий поток больных с потенциально резектабельными периампуллярными опухолями приводит к увеличению количества оперативных вмешательств на поджелудочной железе, особенно, в специализированных центрах. Это делает актуальным проблему стандартизации как до-, так и послеоперационной терапии, а также диктует необходимость разработки оптимальных комплексных программ реабилитации. настоящее время наиболее прогрессивным методом периоперационного лечения пациентов в абдоминальной хирургии является программа ускоренного послеоперационного восстановления (Fast Track Surgery).

Материалы и методы

Критериями включения в исследование являлись: пациенты возрастом не более 70 лет с резектабельными злокачественными периампуллярными опухолями, предоперационная оценка физического статуса по шкале ASA не более 3 баллов и по шкале ECOG не более 2 баллов. Всем пациентам выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция со стандартным объемом лимфодиссекции. Основными составляющими Fast Track программы в нашей клинике являются: ранняя активизация с использованием комплексной программы лечебной физкультуры (ЛФК), мультимодальная аналгезия, послеоперационная энтеральная нутритивная поддержка. В комплекс послеоперационной реабилитации всем пациентам включали: вертикализацию в день операции, массаж в электростатическом поле (система «HIVAMAT-200», Physiomed, Германия), активно-пассивные упражнения на аппарате «MOTOmed» (RECK Medizintechnik, Германия). Режим двигательной активности и программу ЛФК постепенно расширяли к 6-м суткам послеоперационного периода.

Результаты

В исследование включено 20 больных. Летальных исходов не было. Осложнения развились у 10 из 20 пациентов, при этом тяжелые (градации 3б–4 по Dindo-Clavien) у 4-х. Средний послеоперационный койко-день составил 10 ± 3 дня. Частота повторных 30-дневных госпитализаций 1 из 20 пациентов.

Выводы

Внедрение программы ускоренной послеоперационной реабилитации у пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию, не приводит к увеличению ни общих, ни специфических послеоперационных осложнений. Оптимизация и стандартизация послеоперационных лечебных и реабилитационных мероприятий может приводить к сокращению времени пребывания в стационаре без увеличения частоты повторных госпитализаций, что

особенно актуально в специализированных центрах хирургической панкреатологии.

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ РАДИКАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Орлов А.Е., Брятова И.А., Сивохина Т.А., Бурмистрова С.А.

ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», г. Самара (Россия)
ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Самара (Россия)
НИИ Восстановительной медицины и реабилитации СамГМУ, г. Самара (Россия)
Кафедра медицинской реабилитации, спортивной медицины, физиотерапии и курортологии ИПО СамГМУ, г. Самара (Россия)

Актуальность

К наиболее частым последствиям тиреоидэктомии относятся: отёк мягких тканей, парез возвратных гортанных нервов, подъязычных нервов с явлениями дисфонии и дисфагии. Наряду с медикаментозной терапией, физиотерапевтические методы являются неотъемлемой частью программы ранней медицинской реабилитации больных раком щитовидной железы.

Материалы и методы

В исследование были включены 93 пациента, которые были поделены на основную группу (48 человек) и контрольную (45 человек). В раннем послеоперационном периоде у пациентов обеих групп преобладали идентичные жалобы и клинические проявления: дисфония, боль в горле и дискомфорт при глотании, отёк послеоперационной области, сухой кашель, перепады артериального давления, изменение чувствительности кожи в зоне операции, эмоциональная лабильность, нарушение сна. Всем пациентам основной группы наряду со стандартными методами дыхательной гимнастики выполнялись: лекарственная ингаляционная терапия, светотерапия на область послеоперационных швов, боковой поверхности шеи справа или слева при лимфодиссекции, низкочастотная магнитотерапия на воротниковую зону, транскраниальная электростимуляция.

Пациентам второй (контрольной) группы кроме дыхательной гимнастики, назначалась только лекарственная ингаляционная в течение такого же периода. Эффективность лечения оценивалась клинически в конце курса процедур. Кратность назначений была ежедневной или через день. Курс лечения в среднем составлял 7–10 процедур.

Результаты

Контрольные осмотры первой группы в конце физлечения свидетельствовали об улучшение клинической картины: уменьшение охриплости голоса у 36 пациентов (76%), исчезновение болей в горле и дискомфорта при глотании у 39 пациентов (82,3%), значительное уменьшение или полностью исчезновение отёка мягких тканей в зоне операции у 18 пациентов (38%), исчезновение или смягчение кашля у 15 пациентов (32%), стабилизация артериального давления у 9 пациентов (19%), восстановление кожной чувствительности и уменьшение неврологической симптоматики у 13 пациентов (28,2%), нормализация сна и эмоционального статуса у 12 пациентов (25%). Во второй группе – дисфония уменьшилась, но полностью не исчезла у 30 пациентов (62%), купировались боли в горле и снизился дискомфорт при глотании у 31 пациентов (69%),послеоперационный отёк регрессировал у 10 пациентов (23%), кашель уменьшился у 12 пациентов (27%), стабилизация артериального давления – у 5 пациентов (12%), некоторое снижение неврологической симптоматики и возвращение кожной чувствительности было лишь у 3 пациентов (7%), сон восстановился полностью только у 5 пациентов (12%). Таким образом, сравнительный анализ показал более ранние и эффективные результаты лечения в основной группе. Это доказывает положительное влияние местного физлечения на скорость и пластичность репаративных процессов в тканях, усиление местного тканевого иммунитета, а также свидетельствует о повышении адаптивных способностей сердечно – сосудистой, нервной и эндокринной систем при использовании физических методов общего воздействия.

Выводы

На основании вышеизложенного мы делаем обоснованный вывод об успешности и эффективности применения комплексного физлечения в программах ранней реабилитации больных, оперированных по поводу рака щитовидной железы.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ РЕКОНСТРУКЦИЯ ВИСОЧНОГО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНЫХ СУСТАВОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭНДОПРОТЕЗОВ У ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕНЕСШИМ ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ И ОБШИРНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ОРОФАЦИАЛЬНОЙ ЗОНЕ

Поляков А.П., Епифанов С.А., Маторин О.В., Ратушный М.В., Севрюков Ф.Е., Панасейкин Ю.А.

МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва, Россия

Актуальность

Изучить возможность и результаты реконструкции ВНЧС с использованием эндопротезов при комплексной реабилитации онкологических больных, перенесших обширные оперативные вмешательства си химиолучевую терапию. Сравнить качество жизни до и после реконструкции.

Материалы и методы

Комплексное лечение опухолей орофациальной зоны проводится и использованием химиолучевой терапии с последующими обширными оперативными вмешательствами. Одним из осложнений является развитие тризма и анкилоза ВНЧС. Структуру резецированной нижней челюсти, мягкие ткани, целостность полости рта, косметический дефект возможно восстановить путем микрохирургических реконструкции. При продолжительном спазме, после обширных хирургических вмешательств и в условиях постлучевого фиброза происходит анкилоз ВНЧС, что не позволяет добиться окончательной функциональной реабилитации. Актуален поиск вариантов восстановления функции ВНЧС у онкологических больных после ХЛТ и обширных оперативные вмешательств. Восстановление подвижности ВНЧС – это задача эстетического и функционального порядка. Её решение позволяет устранить проблемы, возникающие при приеме пищи, речи, улучшить социальную адаптацию. В следствии ранее проведенного обширного хирургическое лечения, радикальных доз ХЛТ, эту задачу приходится решать в условиях постлучевых изменений, дефицита мягких тканей, выраженного рубцового процесса.

Результаты

У 10-ти онкологических больных с резвившимся анкилозом нижней челюсти, были выполнены хирургическое вмешательства по восстановлению функции ВНЧС. 7-м больным выполнено резекция венечного отростка. 3-м больном выполнено эндопротезирование скулового отростка височной кости и головки нижней челюсти с использованием аллотрансплантатов. На дооперационном этапе выполнялось КТ лицевого отдела скелета. Производилось 3D моделирование черепа. Для каждого больного изготавливались индивидуальные эндопротезы скуловой впадины височной кости из полиэтилена высокой плотности и головки нижней челюсти из титана. Для улучшения подвижности нижней челюсти и хода ВНЧС выполнялась остеотомия венечного отростка нижней челюсти. Суставная головка устанавливалась в анатомо-физиологическое положение по индивидуально смоделированному шаблону. Качество проведенной реконструкции оценивалось по выраженности тризма до и после операции. Проводилось анкетирование качества жизни больных до и после проведенной операции. Все пациенты оценили полученный результат как хороший, качество жизни значительно улучшилось. Не было зарегистрировано каких-либо послеоперационных осложнений.

Выводы

Эндопротезирование ВНЧС с использованием индивидуальных протезов при выраженных контрактурах нижней челюсти, позволяет достичь функциональной и эстетический реабилитации. Данная методика является эффективной и безопасной. Приводит к значительному повышению качества жизни. Улучшается прием пищи, качество речи, социальная адаптация.

КОРРЕКЦИЯ КАРДИОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЭТАПЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Родионова В.А.

ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», г. Самара

Актуальность

Функциональные изменения сердечно-сосудистой системы (ССС) больных раком щитовидной железы (РЩЖ) на этапе реабилитации не всегда поддаются коррекции тиреоидными гормонами. Впервые изучались возможности санаторно-курортного лечения (СКЛ) с приемом минеральных вод (МВ) в коррекции кардиального, метаболического статуса больных РЩЖ.

Материалы и методы

Исследования при участии 120 больных (18 мужчин, 102 женщин) среднего возраста 44 ± 1,2 года через 6–12 месяцев после радикального лечения РЩЖ T1-3N0-1M0. Базовая терапия включала супрессивную гормонотерапию; лечение ИБС, ГБ проводилось бета-блокаторами, ингибиторами АПФ. Группа 1 (n = 23) проходили СКЛ в г. Ессентуки (принимали МВ «Ессентуки новая»), группа 2 (n = 24) СКЛ там же («Ессентуки №4»), группа 3 (n = 24) в санатории «Вулан», п.Архипо-Осиповка («Горячий ключ»), группа 4 (n = 24) в санатории Самарской области («Донат магния» бутилированная).Группа 5 (n=25) не получали СКЛ. МВ получали за 30 минут до еды, 200-250 мл. Обследование до и после СКЛ (21 день, зимнее время) включало: консультацию онколога, кардиолога, ОАК, ТТГ, Т3, Т4, кортизол, инсулин , глюкозотолерантный тест (ГТТ), мочевина, креатинин, ОХ, ЛПНП, ЛПВП,ТГ,МДА,СОД; ЭКГ, эхокардиография (IU 22,Philips, США), суточное мониторирование ЭКГ 24 часа (ХМ) с нагрузочных тестом, тест САН, анкетирование. Группа сравнения включала 22 здоровых добровольца (4 мужчин, 18 женщин), средний возраст 42 ± 2,6 года. Статистическая обработка с использованием стандартных математических программ.

Результаты. На фоне базовой терапии больные отмечали наличие болей в области сердца, не зависящих от нагрузки, одышки, перебоев, сердцебиений, слабости при нагрузке. Уровень ТТГ составил 1,46 ± 0,06 мМЕ/мл; прибавка веса 4,61 ± 0,56 кг ($p < 0,005$) сопровождалась повышением систолического АД ($p < 0,01$). Тест САН выявил снижение всех параметров ($p < 0,05$). Нарушения глюкогомеостаза характеризовались повышением гликемии (на 19,4%) и инсулина (в 2 раза) натощак, гликемическая кривая ГТТ носила диабетический характер. ОХ превышал норму на 43,7%, со снижением ЛПВП и повышением КА.Уровень ПОЛ не повышался, но активность антиоксидантных систем (АОС) уступала значениям контроля ($p < 0,05$). Увеличение КСР и КСР ЛЖ ($p < 0,05$) сопровождалось снижением ФВ и ФИ ($p < 0,05$), нарушением диастолической функции ЛЖ по 1 типу (87%) с соответствующей динамикой E/A,IVRT,DT ($p < 0,05$). Показатели ММ и ИММ ЛЖ превышали контрольные ($p < 0,05$). Увеличение времени удлиненного QTc сопровождалось повышением ЖЭ, НЖЭ ($p < 0,05$). У 35% больных регистрировалась желудочковая би-, тригимения, не связанная с нагрузкой,у У 81,8% – неспецифические нарушения реполяризации (уплощение, инверсия зубца Т).

На фоне приема МВ в 2, 3, 4 гр. снизился уровень инсулина, кортизола (прямая корреляцией с ИМТ). Положительные сдвиг углеводного и липидного обмена (снижение ИИР, ОХ, ЛПНП, ТГ, КА) в трех гр.сопровождалось повышением активности АОС в гр. 2, 4 (повышение СОД, снижение МДА, $p < 0,001$). Кардиофункциональные изменения характеризовалась снижением диастолической дисфункции (увеличением E/A ($p < 0,01$),укорочением DT (группы 3, 4, $p < 0,05$), IVRT (группы 2, 3, 4, $p < 0,05$). В гр. 1 так же отмечалась тенденция к укорочению IVRT. Наибольшие положительные сдвиги (по ХМ) – в гр. 4: снижение максимальной, суточной, ночной ЧСС, увеличение ЦИ, ВРС, усиление влияния ПНС (удлинение RMSSD) и гуморально-метаболического влияния (SDNN), повышение электрической стабильности миокарда (уменьшение удлиненного QTc ($p < 0,005$),ЖЭ и НЖЭ, парных и групповых НЖЭ ($p < 0,05$). На фоне приема МВ средней и малой минерализации (гр. 1, 2, 3) наибольшие изменения получили в группе 3 (увеличение ЦИ ($p < 0,05$), SDNN, уменьшение числа ЖЭ ($p < 0,05$)). В гр. 1, 2 увеличилось влияние ПНС, гуморальное влияние, стабильность миокарда, уменьшилась наджелудочковая ЭС активность($p < 0,05$).

Выводы

Проведенные исследования выявили положительные сдвиги обменных процессов, гормо-

нального обеспечения, активности АОС, оптимизации работы ССС с повышением влияния ПНС, улучшением электрической стабильности миокарда. Результаты позволяют сделать выводы о перспективности включения СКЛ с приемом МВ в программу реабилитации больных РЩЖ.

ЛЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНОЙ ЛИМФОВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Сивохина Т.А., Бурмистрова С.А., Брятова И.А.

ГБУЗ Самарский областной клинический онкологический диспансер, г. Самара (Россия)

Актуальность

Основным осложнением противоопухолевого лечения рака молочной железы является нарушение лимфовенозного оттока из верхней конечности на стороне операции. Клинически оно проявляется лимфатическим отеком руки, который возникает в различные сроки после оперативного лечения у 10–55% пациенток, а при сочетании с лучевой терапией – у 60–95%.

Материалы и методы

На базе отделения реабилитации за период 2010–2014 г.г. восстановительное лечения получили 3120 женщин, большинство из которых имели I–III степень лимфатического отека. В зависимости от схем лечения все пациентки делились на 3 группы.

Первая группа пациенток (850 женщин) получали пролонгированный курс лечения (4–5 недель) по схеме, состоящей из занятий лечебной физкультурой, скандинавской ходьбой и йогой, электростимуляции мышц верхней конечности и плечелопаточной области, пневматической компрессии на верхнюю конечность, магнитотерапии переменным магнитным полем на верхнюю конечность и плечелопаточную область, электростатический массаж верхней конечности, мануальный лимфодренажный массаж.

Вторая группа (1400 пациенток) получили в течение 3 недель комплекс физических упражнений, электростимуляцию мышц, пневматическую компрессию верхней конечности и магнитотерапию по тем же методикам, что и первая группа.

Третью группу составили 870 пациенток, проходившие двухнедельный курс лечения по стандартной схеме, включающей только стандартную методику ЛФК, пневмокомпрессию и магнитотерапию.

Результаты

В результате лечения у всех больных первой группы отмечалась выраженная положительная динамика в уменьшении объемных показателей конечности с 7–10 дня лечения, а начиная с 3–5 дня уменьшились и субъективные ощущения (чувство распирания в верхней конечности, боли в плечевом суставе на стороне операции и т. п.). К концу курса лечения в данной группе обследуемых объем конечности уменьшился на 38,1% от исходного. Во второй группе также отмечалось уменьшение субъективных ощущений начиная с 5–7 дня лечения, но объемные показатели к концу курса уменьшились только на 15,2–20,0%. В третьей же группе размеры конечности уменьшились лишь на 5,0–7,4%.

Таким образом, максимальное уменьшение избыточного объема конечности и наибольшая продолжительность последействия процедур наблюдается при сочетанном и последовательном использовании развернутого комплекса физической реабилитации, электростимуляции мышц, пневматической компрессии, магнитотерапии, электростатического массажа системой «Хивамат» в сочетании с мануальным лимфодренажным массажем и последующим использованием компрессионного трикотажа. Проведение курса реабилитации по обычной программе (2 и 3 группы пациенток) не оказывает значимого влияния на состояние лимфовенозного оттока.

Выводы

Включение в комплексную программу медицинской реабилитации приведенных выше схем лечения приводит к значительному улучшению функционального состояния лимфовенозной системы, что способствует уменьшению объемных показателей верхних конечностей, обеспечивая улучшение качества жизни пациентов.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛУЧЕВЫМИ ДЕРМАТИТАМИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВРАЧОМ-ДЕРМАТОЛОГОМ

Сивохина Т.А., Голованова Т.В.

ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»

Актуальность

Лучевая терапия, как один из этапов лечения рака молочной железы, угнетает способность эпителия кожи и слизистых к регенерации, вследствие чего образуются местные повреждения. К сожалению, терапевтическая эффективность общеизвестных средств низка, что и обуславливает дальнейший поиск новых методов лечения лучевых осложнений.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 54 пациентки с острым лучевым дерматитом и диагнозом рак молочной железы в стадии 2–3 Б. Исследуемые были разделены на 2 группы, в каждой из которых клиника лучевого дерматита проявлялась ограниченной отечной эритемой различной интенсивности окраски, отечной, горячей на ощупь. У некоторых пациенток имелись мокнущие болезненные эрозии. Первая группа (контрольная) состояла из 24 пациенток, получавших стандартную схему лечения в условиях отделения лучевой терапии общепринятыми препаратами (метиленовая синь, метилурациловая мазь и т.п.). Вторая группа пациенток (основная) – 34 женщины, помимо общепринятой схемы лечения, дополнительно наружно получали дезоксирибонуклеат натрия (ДРН) и декспантенол (ДП) в виде спрея, а так же назначался поляризованный свет аппарата «Биоптрон». Так же всем пациенткам обеих групп были объяснены правила ухода за кожными покровами в зоне облучения, необходимость приема воздушных ванн, минимизации травматизации кожи, правила проведения тщательного туалета поврежденной поверхности перед нанесением препаратов.

Результаты

Основная схема лечения включала четырехкратное применение ДРН с обязательным его полным впитыванием и двухкратное применение ДП с таким же полным высыханием на поверхности. Было обращено особое внимание на то, что ДРН хранится строго при температуре не более 2–4 С. Медикаментозная терапия дополнялась физиотерапевтическим воздействием аппарата «Биоптрон» ежедневно бесконтактно по 5 минут на поврежденную поверхность. Длительность лечения составляла 10 дней.

Первые положительные результаты лечения в основной группе можно было оценить уже на 2–3 день от начала терапии. А через неделю у 80% пациентов наблюдалось значительное улучшение патологического процесса в виде заживления эрозий, уменьшения или полного исчезновения отека и эритемы. В контрольной же группе заживление проходило более медленно и в 40% случаев наблюдалось ухудшение в виде прогрессирования клиники лучевого дерматита.

Выводы

Применение ДРН и ДП в сочетании с воздействием аппаратом «Биоптрон» позволяет эффективно лечить острые лучевые дерматиты. Вовремя диагностированный процесс позволяет начать более раннее и эффективное лечение и достигнуть назначенной дозы облучения в полном объеме, не прерывая курса лечения и сохраняя пациенту высокое качество жизни.

ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

Ткаченко Г.А.

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Актуальность

Задачами психологического сопровождения онкологического больного в процессе лечения являются нормализация психоэмоционального состояния, преодоление отрицательных поведенческих и эмоциональных последствий болезни.

Материалы и методы

При создании программы психологического сопрвождения пациентов РОНЦ им. Н.Н. Блохина были учтены результаты многочисленных исследований и в соответствии с этим определены основные направления коррекции:

- патологическое отношение к заболеванию;
- высокий уровень тревоги;
- депрессивное состояние;
- проблема самопринятия;
- трудности общения

Коррекционная программа осуществлялась в три этапа:

1-й этап – (7–10 дней) – знакомство, сбор анамнеза и проведение экспериментально-психологического исследования. Анализ психологических проблем каждого конкретного больного, разработка индивидуальной программы коррекции.

2-й этап – (4–12 недель) – применение разработанной программы коррекции.

3-й этап – (5–7 дней) – повторное экспериментально-психологическое исследование (для оценки эффективности проведенной программы психологической коррекции).

Результаты

Для коррекции патологического типа реагирования на болезнь мы использовали методы когнитивной терапии, основной целью которых являлось изменение дезадаптивных убеждений относительно болезни и лечения, коррекция когнитивных ошибок, изменение дисфункционального поведения. Работая с тревогой и депрессивным состоянием, нами применялся метод нервно-мышечной релаксации и арт-терапия – метод лечения посредством художественного творчества.

Для изучения эффективности проведенной программы проведено повторное клинико-психологическое исследование. Количественный анализ данных диагностики с применением HADS до и после психологической коррекции показал снижение уровня тревоги соответственно с 8,6 ± 0,5 до 7,4 ± 0,3 балла. Несмотря на отсутствие достоверных различий (t-Студент = 1,09, $p > 0,05$), у пациентов после коррекции прослеживалась явная динамика улучшения самочувствия, уменьшение общего напряжения.

Качественный анализ результатов тестирования показал, что депрессивные симптомы различной степени тяжести исходно наблюдались у большинства пациентов (84,2%). После психологической коррекции достоверно уменьшилось количество пациентов с высоким уровнем депрессии (с 28,6% до 19,6%) и увеличилось количество больных без депрессии (с 16,1% до 37,5%).

Психологическое сопровождение больных в процессе лечения включало работу с родственниками, которые также находятся в состоянии стресса. В работе с родственниками использовали все методы, которые эффективны для коррекции выше описанных проблем.

Выводы

Таким образом, разработанная программа психологического сопровождения онкологических больных в процессе лечения эффективна для снижения уровня тревоги и депрессии. Полученные данные дают основания рекомендовать программу для использования психологами в работе с онкологическими больными.

РЕАБИЛИТАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Ткаченко Г.А.

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Актуальность

Задача реабилитации онкологического больного состоит в том, чтобы способствовать максимально быстрому и качественному преодолению отрицательных поведенческих и эмоциональных последствий болезни. Правильный подбор необходимых реабилитационных мероприятий в значительной степени может снизить частоту инвалидизации.

Материалы и методы

Современные подходы к реабилитации онкологических больных включают три аспекта: медицинский, социальный и психологический.

Задача медицинской реабилитации заключается в восстановлении утраченных или ослабленных функциональных особенностей больного, развитии компенсаторных механизмов посредством хирургического, медикаментозного, физического методов лечения, рационального протезирования.

Социальная реабилитация включает профессиональную, социально-бытовую и социально-средовую адаптацию.

Задача психологической реабилитации является коррекция психоэмоционального состояния.

При создании программы психологической коррекции для пациентов РОНЦ им. Н.Н. Блохина были учтены результаты многочисленных исследований и в соответствии с этим определены основные направления коррекции:

- патологическое отношение к заболеванию;
- высокий уровень тревоги;
- депрессивное состояние;
- проблема самопринятия;
- трудности общения

Результаты

Коррекционная программа осуществлялась в три этапа:

1-й этап – (7–10 дней) – знакомство, сбор анамнеза и проведение экспериментально-

психологического исследования. Анализ психологических проблем каждого конкретного больного, разработка индивидуальной программы коррекции.

2-й этап – (4–12 недель) – применение разработанной программы коррекции.

3-й этап – (5–7 дней) – повторное экспериментально-психологическое исследование (для оценки эффективности проведенной программы психологической коррекции).

Для коррекции патологического типа реагирования на болезнь мы использовали методы когнитивной терапии, основной целью которых являлось изменение дезадаптивных убеждений относительно болезни и лечения, коррекция когнитивных ошибок, изменение дисфункционального поведения.

Работая с тревогой и депрессивным состоянием, нами применялся метод нервно-мышечной релаксации. Задача – научить больного выполнять определенные упражнения: напрягать и расслаблять определенные мышцы тела так, чтобы весь процесс прогрессировал от направления основных мышечных групп до расслабления всего тела или какой-либо его части. При постоянных ежедневных занятиях у человека проявляется тенденция к развитию «привычки отдыхать», психологическая установка на меньшую возбудимость и подверженность стрессу.

Эмоциональная личная заинтересованность активизирует человека, поэтому работая с тревогой, депрессией, нами широко применялась арт-терапия – метод лечения посредством художественного творчества.

Проблемы самопринятия и трудности общения, в основе которых лежит неуверенность в себе, заниженная самооценка, связанные с косметическими дефектами вследствие хирургического или химиотерапевтического лечения предполагает использование как индивидуальных, так и групповых методов. Для индивидуальной коррекции мы применяли личностно-ориентированные методы, прежде всего, убеждение. Кроме этого использовали методы групповой терапии. Групповая терапия, требующая, с одной стороны, активности и настойчивости, с другой – оказывают существенное влияние, как на эмоциональную сторону личности, так и на экзистенциональный уровень (неопределенность смысла жизни, страх смерти, зависимые отношения, проблема одиночества).

Выводы

Предлагаемые методы психологического воздействия являются вспомогательными средствами в дополнение к медицинским и социальным методам реабилитации онкологических больных для восстановлении здоровья онкологических больных.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Холодова Н.Б., Сотников В.М., Добровольская Н.Ю., Понкратова Ю.А.

ФГБУ РНЦ Рентгенорадиологии, г. Москва Россия

Актуальность

Актуальную проблему современного лекарственного лечения злокачественных новообразований представляет собой осложнение - постхимиотерапевтическая полинейропатия (ПХПН). Вынужденная редукция дозы цитостатиков до регрессии симптомов полинейропатии оказывает непосредственное влияние на эффективность лечения.

Материалы и методы

Проведено обследование и лечение 54 пациентов, у которых после курсов полихимиотерапии по поводу различных онкологических заболеваний, развились симптомы ПХПН. Распределение больных по нозологиям, по поводу которых пациенты получали химиотерапию, было следующим: лимфома Ходжкина – 22 пациента, В-клеточная лимфома – 3, рак яичников – 4, рак шейки матки – 1 Рак сигмовидной кишки – 1, рак прямой кишки – 1, Рак мочевого пузыря – 3, рак легкого – 8, рак молочной железы – 8, рак предстательной железы – 3. Для лечения основного заболевания использовались различные схемы химиотерапии, включающие препараты, обладающие нейротоксическим действием: прокарбазин, винбластин, карбоплатин, оксалиплатин, доцетаксел, капецитабин. 37-ми пациентам было проведено электронейромиографическое (ЭНМГ) исследование:

Результаты

Все пациенты предъявляли жалобы на боли, онемение, покалывания, судорожные стягивания и отёчность кистей и стоп, трое из них также жаловались на затруднение ходьбы из-за слабости в ногах. 4 пациента вынуждены были прервать лечение цитостатиками до разрешения симптомов полинейропатии. При объективном исследовании у 35 больных выявлялись синюшность, отёчность кистей

и стоп, гипестезия болевой чувствительности по типу «перчаток» и «носков», из них в 14 наблюдениях отёчность и синюшность распространялась на предплечья и голени и гипестезия определялась в виде «высоких перчаток» и «высоких гольф». По степени тяжести проявлений пациенты были разделены на 3 группы. При ЭНМГ в 5 случаях отклонений обнаружено не было, у 21 пациента было выявлено снижение скорости проведения импульса по сенсорным волокнам, у 7 пациентов снижение проведения импульса как по чувствительным, так и по двигательным волокнам. В 4 наблюдениях была выявлена периферическая вегетативная недостаточность с вовлечением парасимпатических и симпатических отделов. Пациентам были подобраны схемы лечения, которые учитывают особенности данного контингента больных (противопоказания к физио- и грязелечению, применению биостимуляторов, неэффективность препаратов, применяемых при других видах полинейропатии). Лечение заключались в сочетании аллопатического, гомеопатического лечения и гидротерапии. У всех больных наблюдалась субъективная и объективная регрессия симптомов полинейропатии, улучшение качества жизни, при необходимости пациенты могли вернуться к прерванному лечению цитостатиками.

Выводы

ПХПН обладает рядом клинических особенностей проявления: зависимость симптомов от химиотерапевтичекого лечения и применяемых препаратов, превалирование чувствительно – вегетативного компонента над двигательным. Подобраны схемы лечения, которые патогенетически обоснованы и эффективны.

ПСИХИЧЕСКАЯ ТРАВМАТИЗАЦИЯ МАТЕРИ В СИТУАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ РЕБЕНКА

Черненко О.А., Чулкова В.А., Пестерева Е.В.

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Болезнь ребенка – это сложное жизненное испытание для родителей. Особенно сильные переживания характерны для родителя, который непосредственно находится с ребенком во время его лечения в онкологической клинике. Вышеуказанное представляет опасность психической травматизации родителя.

Материалы и методы

Было исследовано 32 матери детей, проходящих лечение в Институте гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой и в НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова. Использовались клинико-психологический метод, направленный на выявление особенностей личностного реагирования матерейна болезнь ребенка, и экспериментально-психологический метод: шкала оценки тяжести влияния травматического события (ШОВТС), тест оценки самоактуализации (САТ), опросник для диагностики отношения матери к болезни ребенка (ДОБР).

Результаты

Исследование уровня травматического стресса (ШОВТС) позволило выделить три группы матерей: с низким (31,2%), с высоким (34,4%) и сверхвысоким (34,4%) уровнем психической травматизации. У матерей со сверхвысоким уровнем психической травматизации достоверно чаще больной ребенок был единственным в семье и проходил лечение в связи с рецидивом заболевания. Большинство женщин в этой группе были приезжими. Анализ результатов оценки самоактуализации матери больного ребенка (САТ) показал, что матери с высоким уровнем психической травматизации склонны спонтанно и непосредственно выражать свои чувства: чем выше степень травматического стресса, тем выше экспрессивность в поведении, которая нередко проявляется не во взаимодействии с ребенком, а с другими людьми, прежде всего, с врачами. Матери с высоким уровнем травматизации в большей степени принимают свою раздражительность, гнев, агрессию ($p \leq 0,01$). Изучение отношения матери к болезни ребенка (ДОБР) показывает, что матери с высоким уровнем травматизации ощущают бессилие в ситуации заболевания и невозможность повлиять на исход болезни, которые увеличиваются по мере длительности болезни ребенка, особенно при рецидиве заболевания. Общая истощенность матери как на психологическом, так и на физическом уровне снижает ее контроль за поведением ребенка в процессе лечения, что приводит к снижению ее ответственности и свидетельствует о ее астенизации и депрессивном состоянии. Эти матери ориентированы на внешнюю поддержку: чем трагичнее женщина воспринимает онкологическое заболевание ребенка, тем больше она нуждается в поддержке мужа или семьи. Корреляционный анализ полученных

результатов показал, что способность родителей управлять своим психоэмоциональным состоянием важна для успешного и своевременного лечения ребенка, так как во многом определяет поведение больного ребенка, его отношение и к лечению, и к врачу.

Выводы

Таким образом, онкологическое заболевание ребенка является травматическим событием для матерей: у 68,8% из них – высокий показатель психической травматизации; переживания матерей определяют их реакции и поведение, что необходимо учитывать; матери больных детей нуждаются в психологической помощи.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Юлдашева Н.Ш., Наврузова В.С., Ахмедов О.М.

Республиканский онкологический научный центр, г. Ташкент, Узбекистан

Актуальность

За последние 30 лет отмечается значительное омолаживание рака шейки матки. Радикальная гистерэктомия – основной хирургический метод лечения рака шейки матки. Современная онкогинекология стремится не только удалить пораженные опухолью ткани, но и по возможности сохранить целостность органа, сохранить репродуктивную и детородную функцию.

Материалы и методы

За последние три года в Республиканском Онкологическом Научном Центре Республики Узбекистан из обследованных и пролеченных раком шейки 243 больным молодого возраста выполнены органосохраняющие и реконструктивно-пластические операции. Возраст больных колебался от 25 до 45лет (средний возраст 33 ± 4,7 лет). У всех больных диагноз подтвержден морфологически: плоскоклеточный рак с и без ороговевания. Из 243 больных с раком шейки матки в стадии T1б-3aN0M0 после соответствующего обследования и подготовки выполнена радикальная абдоминальная трахелэктомия.

Результаты. Из 232 больных у 218 больных в мониторинге качество жизни по MENQOL составила от 68 до 92%, уровень женских половых гормонов в пределах допустимой нормы, психо-эмоциональные, сексуальные расстройства и дисфункции половых органов не выявлены. У 11 больных раком шейки матки молодого возраста которым выполнена радикальная абдоминальная трахелэктомия через 1 месяц после операции, наблюдалась полное восстановление родовой трубки, менструальная функция не нарушена и качество жизни улучшилось. Все женщины находятся под наблюдением.

Выводы

Таким образом, раннее выявление, своевременное обследование и органосохраняющие оперативные вмешательство дают возможность не только сохранить репродуктивную и детородную функцию, но и повысить качество жизни молодого организма.

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОК, ПЕРЕНЕСШИХ ПРОТИВОПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Яшков А.В., Сивохина Т.А., Бурмистрова С.А.

ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», г. Самара (Россия)
ГБОУВПО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара (Россия)
НИИ Восстановительной медицины и реабилитации СамГМУ, г. Самара (Россия)
Кафедра медицинской реабилитации, спортивной медицины, физиотерапии и курортологии ИПО СамГМУ, г. Самара (Россия)

Актуальность

Типичным последствием хирургического и комбинированного методов лечения рака шейки матки (РШМ) является нарушение лимфатического и венозного оттока. Отдаленные последствия противоопухолевого лечения приводят к утрате качественных характеристик жизни (физических, психологических и социальных) с возможной инвалидизацией женщин.

Материалы и методы

На базе отделения реабилитации курс лечения проходили 243 женщины. В зависимости от назначаемых схем лечения все пациентки были разделены на 2 группы. Первую группу составили 125 женщин, которые получали в течение 3 недель лечение, состоящее из светодиодной матричной терапии, пневмокомпрес-

сионной терапии на обе нижние конечности, магнитотерапии переменным магнитным полем на нижние конечности и область таза, психокоррекционных и занятий занятий лечебной физкультурой. Вторая группа состояла из 118 пациенток получавших в течение 2 недель одновременно комплекс физических упражнений, светодиодную матричную терапию и магнитотерапию по тем же методикам, что и первая группа, а также психокоррекционные занятия. Оценку эффективности лечебных мероприятий динамике субъективных ощущений пациентов, а также измерениям объема отечной конечности на уровне всех отделов.

Оценка качества жизни по опроснику SF-36 на момент начала реабилитационного курса по данным составляющим показала, что больше всего страдал показатель физического здоровья (у 76% пациенток) и несколько в меньшей степени показатель психологического здоровья (у 58% пациенток).

Результаты

В результате лечения у всех больных первой группы отмечалась выраженная положительная динамика в уменьшении объемных показателей конечности с 5–7 дня лечения, а начиная с 3–5 дня уменьшились и субъективные ощущения (чувство распирания в конечности и т.п.). К концу курса лечения в данной группе обследуемых объем конечности уменьшился на 38,1% от исходного. Во второй группе размеры конечности уменьшились лишь на 10,6–17,4% от исходного. Снижение качества жизни на момент начала курса реабилитации данных пациенток было связанно утратой привлекательности, инвалидизацией, а также с нарушениями сексуальной функции, что влекло за собой изменения эмоционального статуса. На момент окончания реабилитационного курса оценка качества жизни по исследуемым критериям, показала положительную динамику, что свидетельствует о повышении физической, социальной активности и улучшении эмоционального состояния с возможностью возврата к прежнему образу жизни.

Выводы

Таким образом, использование 3-недельного курса лечения привело к более выраженному и стойкому эффекту. Все параметры физических функций организма, равно как и психосоциальные показатели, налаживаются или, по крайней мере, значительно улучшаются благодаря правильно подобранной и своевременно проведенной реабилитационной программе.

ФИЗИОТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

Грушина Т.И.

ГАУЗМ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

Традиционно считается, что любые физические факторы абсолютно противопоказаны онкологическим больным. Однако в последние десятилетия идет активное накопление знаний о возможности и целесообразности физиотерапии в онкологии. Направления использования физических факторов в онкологии – это: 1) проверка канцерогенного действия каждого физического фактора, 2) применение физических факторов для воздействия на опухоль с целью ее распада или торможения роста, введения противоопухолевых препаратов, усиления действия лучевой и химиотерапии, 3) физиотерапия в реабилитации онкологических больных. Цели последней: профилактика послеоперационных осложнений, ликвидация последствий радикального лечения больных (операций, лучевой, химио – и гормонотерапии), ослабление побочных эффектов лучевой, химио – и гормонотерапии, лечение сопутствующих заболеваний. Для практической медицины основными условиями назначения физиотерапии в реабилитации онкологических больных являются: использование только безопасных с онкологических позиций физических факторов больным III клинической группы диспансерного наблюдения и соблюдение разработанных показаний, противопоказаний и технологий. На основании анализа основных физических факторов с точки зрения их воздействия на опухолевый процесс для научных исследований были выбраны некоторые факторы, которые использовали в реабилитации ряда онкологических больных. Результаты исследований показали отсутствие отрицательного влияния использованных физических факторов на течение основного процесса у данных больных III клинической группы и высокую эффективность реабилитации. Это дало возможность рекомендовать для практической медицины разработанные технологии физиотерапии в реабилитации больных раком молочной железы I–III Б стадий, раком желудка, раком тела матки и раком шейки матки I–II стадий, костными саркомами (остеогенной саркомой, хондросаркомой, паростальной саркомой), колоректальным раком, диффе-

ренцированным раком щитовидной железы, а также детей с гемобластозами. Следует особо подчеркнуть, что использование физических факторов для реабилитации больных других клинических групп диспансерного наблюдения может осуществляться только в рамках научных исследований, которые должны быть хорошо организованные и с длительными сроками наблюдения за больными.

РАЗДЕЛ 22. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ РШМ В ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Мошуров И.П., Кравец Б.Б., Коротких Н.В., Середа А.А.

БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», г Воронеж, Россия

Актуальность

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России РШМ в женской популяции до настоящего времени занимает III место 6,3 %, в ВО в 2013 году этот показатель составил 6,4% от числа злокачественных опухолей женщин. Показатели запущенности РШМ остаются высокими как по РФ в 2012г (34,2%.), так и по ВО (34,2%).

Материалы и методы

РШМ – злокачественное новообразование, соответствующее всем требованиям проведения популяционного скрининга: имеет длительный период развития, хорошо распознаваемую преклиническую фазу (дисплазии) и эффективные методы верификации диагноза и дальнейшего лечения. Цитологическое исследование мазков, взятых с поверхности шейки матки и из цервикального канала, – надежный скрининговый тест.

Ежегодные скрининговые мероприятия с охватом женщин широкого возрастного диапазона (от 20 до 65 лет) эффективны и экономически выгодны с применением качественных и высокочувствительных тестов.

В Воронежской области с 2012 года внедрен цитологический скрининг. За время проведения скрининговых мероприятий было выполнено 1 287 322 онкоцитологических исследований с поверхности шейки матки и цервикального канала с использованием эндоцервикальной щетки типа Cervex-Brush.

Результаты

В ходе проведенных исследований были выявлены предраковые заболевания шейки матки, а также случаи раннего РШМ: дисплазия I степени была выявлена у 10852 женщин (0,84%); II степени у 2397 (0,2%). Тяжелая дисплазия (Д III) у 1181 женщин (0,09%), начальные стадии РШМ у 213 женщин (0,016%).

Анализ качества проводимого в области цитологического скрининга позволил выявить ряд дефектов. В ежеквартальных отчетах по данной программе отсутствует пофамильная информация по больным с предраковой и фоновой патологией, их дальнейшей маршрутизации и диагностике. В 27% смотровых кабинетах цитологическая выявляемость РШМ – 0, в некоторых заключениях цитологов нет указания на наличие в мазке цилиндрического эпителия. Тем не менее, активная выявляемость РШМ, стабильно выше в ВО по сравнению с РФ и характеризуется постоянным ростом, так в 2008 г – 37,7%, в 2012 г – 72,9%, против 28,2% и 31,1% по России

Выводы. Таким образом, причины недостаточной эффективности цитологического скрининга – последующее отсутствие в ряде случаев уточняющей диагностики, дефекты диспансе-

ризации выявленной фоновой и предраковой патологии, а также неадекватное лечение.

ВНЕДРЕНИЕ ПРОГРАММ ПОПУЛЯЦИОННОГО СКРИНИНГА В РЕГИОНАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Беляев А.М., Барчук А.А.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Санкт-Петербург России
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Санкт-Петербург России

Актуальность

В настоящий момент оценка возможности внедрения программ популяционного скрининга в регионах Российской Федерации не оценивалась с учетом влияния на снижение показателей смертности от ключевых онкологических заболеваний

Материалы и методы

Изучения текущих программ ранней диагностики онкологических заболеваний основано на внедрении понятий популяционного и оппортунистического скрининга и критериальной оценки различий между ними. Основными критериями выбраны: охват, наличие персональных приглашений, контроль качества, апробация методики в рандомизированных исследованиях, наличие фиксированных интервалов между исследованиями, учет расходов, доступа различных групп населения к исследованиям. Онкологическими заболеваниями, при которых возможно изучения программ популяционного скрининга, стали рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рака и рак легкого.

Данные о показателях заболеваемости и смертности основаны на ежегодных публикациях МНИОИ им. П.А. Герцена, Ракового регистра Санкт-Петербурга, NORDCAN. Выполнено сравнения результатов опроса, проводимого Фондом профилактики рака в различных регионах Российской Федерации. В качестве основы для создания программ популяционного скрининга изучены предложения МАИР для стран Восточной Европы.

Результаты

В настоящий момент в Российской Федерации отсутствуют программы популяционного скрининга выбранных для изучения онкологических заболеваний. Одна из основных организационных причин – отсутствие четких юридических основ для внедрения системы персональных приглашений граждан России на обследования с учетом возрастных групп риска. Также отсутствует адекватный учет проводимых в ходе программ диспансеризации обследований, подпадающих под критерии методов скрининга. Охват населения маммографическим обследованием составляет от 90% до 40% в различных регионах, но не представляется возможным оценить интервалы маммографического обследования в отдельных регионах в виду отсутствия их централизованного учета. Внедрение программ скрининга колоректального рака ограничено в большинстве регионов отсутствием централизованного иммунохимического анализа скрытой крови в кале. Оппортунистический скрининг рака легкого в регионах основан на флюорографическом обследовании, методе не снижающем смертность в рандомизированных исследованиях. При скрининг рака шейки матки ограничен контроля качества исследований и их учет.

Существующая программа диспансеризации при должной реализации в регионах позволяет внедрять методики популяционного скрининга. Для адекватного внедрения программ скрининга необходим этапный процесс: аудит территорий, создание координационного центра, экспертной группы, программ обучения среднего медицинского персонала, пилотного проекта.

Выводы

Несмотря на распространение оппортунистических форм обследования и отсутствие программ популяционного скрининга существующая система диспансеризации может стать основой для их поэтапного и контролируемого внедрения в регионах Российской Федерации.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ

Александрова Л.М., Грецова О.П., Калинина А.М.

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Актуальность

Рак шейки матки (РШМ) – единственная нозологическая форма ЗНО, отвечающая критериям ВОЗ о целесообразности проведения популяционного скрининга. Эффективность скрининга

определяют снижение показателей заболеваемости и смертности от РШМ, изменение структуры заболеваемости за счет увеличения числа ранних стадий и уменьшения запущенных.

Материалы и методы

Определена группа факторов риска развития РШМ, включающая вирусные инфекции, среди которых приоритетное значение имеют папилломавирусная и хламидийная; сексуальное поведение, в том числе и частая смена половых партнеров не только самой женщиной, но и ее партнерами-мужчинами; табакокурение, несбалансированное питание, длительное, в течение 10 и более лет, использование оральных контрацептивов; ожирение, генетическая предрасположенность.

Стартовавшая в 2013 г. масштабная программа диспансеризации принципиально отличается от ранее проводившихся в стране. Алгоритм ее проведения позволяет выявить не только заболевания, в том числе на ранней стадии, но и наличие факторов риска их развития. Каждый гражданин, прошедший диспансеризацию, по итогам комплексной оценки состояния своего здоровья получает рекомендации относительно сохранения здоровья или необходимой медицинской помощи.

Результаты

Проведена экспертно-аналитическая оценка результатов диспансеризации женского населения и данных государственной онкологической статистики по заболеваемости РШМ в 2013 г. с использованием информационно-аналитической системы популяционного ракового регистра.

По данным популяционного ракового регистра в РФ отмечается рост заболеваемости женского населения РШМ. В 2013 г. удельный вес РШМ среди всех ЗНО, выявленных у женщин, составил 5,3%, среди ЗНО органов женской половой сферы заболевание занимало вторую позицию, уступая первенство раку тела матки. Статистически достоверный темп прироста за 10 лет, с 2003 по 2013 гг., составил 25,2%, среднегодовой прирост – 2,2%.

В 2013 г. было выявлено 15236 новых случаев инвазивного РШМ, из них активно 4765 (32,2%). Удельный вес больных с I–II стадией заболевания среди первично выявленных составил 61,2%. В стадии in situ диагностировано 4248 случаев РШМ, что составило 21,8% среди всех выявленных случаев заболевания.

В период с 2003 по 2013 гг. отмечена негативная тенденция к манифестации РШМ в более молодом возрасте: средний возраст впервые выявленных в 2013 г. больных соответствовал 51,9 года (2003 г. – 53,9).

Выявлена следующая частота факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), в т.ч. ЗНО: нерациональное питание – 23,5%, низкая физическая активность – 19,7%, курение табака – 17,5%, ожирение – 16,1%, отягощенная наследственность по ХНИЗ – 12,2%, чрезмерное потребление алкоголя – 1,5%.

В 2013 г. диспансеризацию прошло 11155614 женщин, выявлено 27037 (0,24%) новообразований, в том числе 16882 (0,15%) ЗНО; заподозрено новообразований 42020 (0,38%), из них 26464 (0,24%) ЗНО. Выявлено 1558 случаев РШМ, что составило 10,2% от общего числа впервые выявленных случаев заболевания и 31,8% от активно выявленных; I–II стадия составила 65,8%, III–IV – 34,2%. Выявляемость I–II стадии заболевания при диспансеризации на 7,5% выше, чем в общей популяции женщин по данным государственной онкологической статистики.

Анализ предварительных итогов диспансеризации населения в 2014 г. (по состоянию на 15.12.2014) свидетельствует о росте показателя выявляемости РШМ I–II стадии до 73,0%.

Выводы

Правильная организация профилактических мероприятий, активная работа с населением способствуют повышению ее эффективность как за счет выявления факторов риска и последующей их коррекции, так и увеличения числа случаев выявления ранней стадии опухолевой патологии, при которой возможно излечение пациента в абсолютном большинстве случаев.

СКРИНИНГ РАКА ЛЕГКИХ (РЛ) С ПОМОЩЬЮ НИЗКОДОЗНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ (НДКТ): РОССИЙСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Барчук А.А., Черная А.В., Мищенко А.В., Арсеньев А.И., Барчук А.С.

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

Актуальность

Сотрудниками НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в период 1968 по 1984 гг. проводилась успешная работа по созданию системы

раннего выявления РЛ с помощью массовой флюорографии, но за последние 20 лет в России не проводилось исследований скрининга РЛ с помощью современных рентгенологических методов.

Материалы и методы

Жителям Самарской области в возрасте от 50 до 75 лет с анамнезом курения не менее 30 лет, отсутствием выраженных симптомов, серьезных сопутствующих заболеваний, не обследовавшихся по поводу патодогии органов грудной клетки в течение последних 12 месяцев было предложено выполнение однократной НДКТ. Исследования выполнялись с помощью 16-срезового томографа GE BrightSpeed Elite (параметры сканирования зависели от веса – kVp=120–140, CTDIvol=1.6–3,2 mGy, эффективная доза < 1.6 mSv). В Самарской области выполнено с 28 ноября по 22 декабря 2012 года (18 рабочий дней) выполнено 324 исследования, (71% мужчины и 29% женщины), нежелательных явлений в ходе исследований отмечено не было.

Результаты

Из 324 пациентов, которым была выполнена НДКТ только 246 пациентов (75%) соответствовали критериям включения. Полностью не подлежали анализу 11 записей НДКТ (3,3%), при этом в 104 случаях (32%) имелся тот или иной брак записи исследования. У 90 пациентов (28% (95% CI:23–32%)) выявлены очаговые изменения в легких, подлежащие дальнейшему контролю. При этом очаги менее 5 мм были выявлены у 10 пациентов (3% (95%CI:1,7–5,6%), от 5 до 9,9 у 23 (7% (95% CI:4,7-10,5%), 10 мм и более у 57 (17% (95% CI:13,8–22,7%). Кальцифицированные очаги выявлены у 11 пациентов (3,4% (95% CI:1,9–5,9%). Если учитывать критерии включения в исследование доля пациентов с некальцифицированными очагами более 10 мм составила 15% (95% CI:11–20%). Дальнейшее наблюдение запланировано для всех пациентов (90 случаев) с очагами в легких.

Выводы

Проведения скрининга РЛ с помощью НДКТ возможно в короткие сроки путем привлечения пациентов, как из диагностической сети, так и с помощью средств массовой информации. В ходе набора пациентов необходимо постоянно контролировать критерии включения и исключения.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЯЕМОЙ МОДЕЛИ СКРИНИНГА И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (НА ПРИМЕРЕ РЕСПУБЛИКИ КАРЕЛИЯ)

1 Ковчур П.И., 2 Бахидзе Е.В.

1 ФГБОУ ВПО Петрозаводский государственный университет,
2 ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Россия

Актуальность

Снижение смертности от РШМ обусловлено снижением заболеваемости инвазивными формами за счет организованного цитологического скрининга и охвата женского населения этим скринингом. Усовершенствование методов лечения инвазивных форм РШМ не решает проблему снижения смертности от этого заболевания [Давыдов М.И., 2012].

Цель. Изучить динамику заболеваемости РШМ и смертности от РШМ среди женщин Республики Карелия и определить частоту выявления рака in situ шейки матки при проведении цитологического скрининга в период с 1998 по 2012 гг.

Материалы и методы исследования. Использованы данные Карельского республиканского ракового регистра за 1998–2012 гг. (n = 1800), а также материал централизованной цитологической (ЦЦЛ) и гистологической лабораторий. Проведен ретроспективный анализ материала от 552 пациенток с преинвазивным раком (рак in situ) и 1248 инвазивным РШМ за 15-летний период (1998–2012 гг). Выделено 3 периода: I – 1998–2002 гг. (5 лет), II – 2003–2007 гг. (5 лет), III – 2008–2012 гг. (5 лет).

Результаты и обсуждение. 1) Показано, что уровень ранней диагностики РШМ определяется частотой выявления преинвазивного рака шейки матки по отношению к инвазивным формам РШМ, что отражает полную картину о проводимом цитологическом скрининге (ЦС) в Республике Карелия. Нами выявлено достоверное увеличение диагностики преинвазивных форм РШМ с 24,34 ± 9,2% в 1998–2002 гг. до 33,16 ± 9,1% в 2002–2007 гг. и до 62,8 ± 20,9% в 2008–-2012 гг. ($p < 0,05$). Но чем больше выявляется рака in situ, тем ниже, может оказаться уровень традиционной «ранней диагностики». 2) Выявлено увеличение заболеваемости РШМ за 15-летний период с 10,5 до 30,5 случаев

на 100 тыс. женского населения. Показатель смертности – находится на уровне среднероссийского (от 4,1 до 10,1 случаев). Показатель ранней диагностики (I–II стадии) РШМ в I периоде составил 66,1% (абс. ч. – 30,8 ± 9,4), во II – 68,5% (53,6 ± 19,1), в III – 77,4% (96,6 ± 21,2 случаев) (P < 0,05). Частота III-IY стадии (абс.ч) при РШМ также увеличивается, соответственно с 15,8 ± 5,8 случаев в 1 периоде и 24,6 ± 2,5 во 2 периоде до 28,2 ± 4,3 случаев в 3 периоде (P > 0,05). 3) Уровень диагностики преинвазивного и раннего инвазивного (I–II стадии) РШМ вырос с 72,8% в 1998 до 85,7% в 2012 году за счет комплексного использования методов диагностики (онкоцитологии, кольпоскопии, теста на ВПЧ, биопсии) и увеличения охвата цервикальным скринингом женщин в РК. 4) Процентное отношение РШМ, выявленных при ЦС от всех взятых на учет, составил 47,1% случаев (847 случаев Ca in situ и рака из 1800 были выявлены при ЦС) при среднероссийском показателе 28,9% [Чиссов В.И. и др., 2012]. В 52,9% случаев показанием для углубленного обследования были наличие клинически выраженного РШМ у пациентки и/или выявление ВПЧ с дальнейшим углубленным обследованием шейки матки. 5) Решающими факторами, влияющими на эффективность ЦС РШМ, является широта охвата скринингом женского населения (не менее 70%) по результатам нашего исследования. Такой охват должен быть осуществлен при условии создания государственной программы организованного ЦС РШМ. При этом забор материала с экзо- и эндоцервикса необходимо проводить преимущественно цитощетками (cervex-brush), так как материал будет адекватный в 95,4 ± 0,94% случаев, что в 3,2 раза выше, чем при стандартном взятии (p < 0,001) и с применением теста на ВПЧ.

Выводы. Уровень ранней диагностики РШМ определяется частотой выявления преинвазивных форм по отношению к инвазивным формам РШМ. Решающими факторами, влияющими на эффективность ЦС РШМ, является широта охвата скринингом женского населения и качество забора материала для цитологического исследования.

СОДЕРЖАНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В ВОЛОСАХ ЖЕНЩИН Г. МАГАДАНА СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Луговая Е.А., Степанова Е.М.

Научно-исследовательский центр «Арктика» ДВО РАН, Магадан, Россия

Актуальность

Элементный профиль человека в совокупности с биогеохимическими условиями среды обитания определяет состояние здоровья и отражает как адаптивные, так и дизадаптивные способности организма. Микроэлементной физиологической системе принадлежит значительная роль в поддержании иммунитета и, в том числе, этиологии онко заболеваний.

Материалы и методы

Анализ волос на содержание 25 макро- и микроэлементов (МЭ) у пациентов Магаданского областного онкологического диспансера с впервые установленным диагнозом, специализированное противоопухолевое лечение которых еще не осуществлялось, был проведен спектрометрическими методами в ООО «Микронутриенты» (г. Москва). Обследованы были только женщины, которые в зависимости от локализации, разделили на три группы: имеющие злокачественные новообразования (ЗНО) молочной железы (n = 13; 62,54 ± 3,34 лет), яичников (n = 10; 59,60 ± 1,89 лет) и матки (n = 20; 47,92 ± 3,37 лет). Для установления достоверности различий (при p < 0,05) между двумя независимыми выборками по количественным показателям, распределение которых отличалось от нормального, применяли критерий Манна-Уитни. Анализ вероятностной связи между МЭ проводили с помощью ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Нами установлено, что элементный профиль обследованных лиц с новообразованиями органов женской репродуктивной системы и молочной железы значительно деформирован по сравнению с нормативными показателями (Скальный, 2000): в волосах всех пациентов обнаружен дефицит эссенциальных Ca, Co, Cu, Mg, Mn, Se, V, Zn. Наряду с дефицитными концентрациями выявлен избыток I во всех группах исследования, B, Hg, K, Na – у пациентов с ЗНО матки и яичника, что согласуется с литературными данными о понижении

концентрации Se, Mn, Ca и повышении Hg и Na в волосах лиц с новообразованиями (Иванов и др., 2002). Статистическое сравнение медиан концентраций МЭ в организме обследованных лиц позволило выявить, что значение Ni достоверно выше в группе пациентов со ЗНО молочной железы по сравнению с содержанием этого элемента в волосах женщин с ЗНО яичника (p = 0,01), и концентрация Se достоверно ниже в волосах обследованных с ЗНО яичника по сравнению с группой злокачественной патологии матки (p = 0,04). При корреляционном анализе наибольшее число сильных связей.

Выводы

Показано, что элементная система организма онкобольных имеет явные признаки выраженного дисбаланса, вероятно, в связи с их повышенной потерей при развитии злокачественного процесса и возрастании потребности в основных МЭ, играющих важную роль в деятельности иммунной системы организма, тканевого противоопухолевого ответа, что может быть использовано как дополнительный диагностический критерий

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО МАММОГРАФИЧЕСКОГО СКРИНИНГА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Шаповал Е.В., Исмаил-заде Р.С., Микулич Д.В., Козловская Н.А., Третьяк И.Ю., Евмененко А.А.

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Беларусь

Актуальность

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции среди злокачественных опухолей у женщин. С начала 2000-х годов заболеваемость и смертность от РМЖ стойко увеличивается во многих странах. При этом показатели смертности в некоторых странах стабилизировались или снизились, благодаря внедрению скрининговых программ по РМЖ.

Материалы и методы

В 2012 году начат пилотный проект по скринингу РМЖ в Советском районе г. Минска. Скрининговой маммографии подлежали здоровые женщины в возрасте 50–69 лет, с кратностью исследования – 1 раз в 2 года. Маммография выполнялась на отечественном цифровом маммографе «АДАНИ Маммоскан». При проведении скрининговой маммографии обязательным являлось выполнение исследования обеих молочных желез в прямой (кранио-каудальной) и косой проекциях. Маммограммы просматривались двумя врачами-рентгенологами. По результатам изучения маммограмм все женщины были разделены на 5 групп в соответствии с модифицированной панелью BI-RADS.

В 2014 году были проанализированы результаты первого этапа исследования. За период 2012–2014 гг. было обследовано 5827 здоровых женщин.

Результаты

Изменения на маммограммах были выявлены у 16,8% женщин. Первую группу (без патологии со стороны молочных желез) составили 4845 женщин (83,1%), вторую (с доброкачественными образованиями в молочных железах) – 40 (0,7%), третью (нуждающиеся в дообследовании) – 874 (15%), четвертую (при выявлении микрокальцинатов) – 30 (0,5%) и пятую (с диагнозом рак молочной железы) – 38 (0,7%).

РМЖ подтвержден морфологически у 40 женщин. У 2 (5%) установлен диагноз рак in situ, у 19 (47,5%) – I стадия опухолевого процесса, у 10 (25%) – II стадия. Распространенные стадии выявлены у 9 (22,5%) женщин (III стадия – 6 (15%), IV стадия – 3 (7,5%)).

Выводы

РМЖ на ранних стадиях выявлен у 21 женщины после скрининговой маммографии, что составляет 52,5% всех выявленных случаев РМЖ. Предварительные результаты пилотного маммографического скрининга РМЖ в г. Минск свидетельствуют о необходимости продолжить исследование.

СРЕДНЕСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ РАКЕ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ ПО ДАННЫМ ПОПУЛЯЦИОННОГО РЕГИСТРА

1, 2 Лебедева Л.Н., 1, 2 Вальков М.Ю., 1, 2 Асахин С.М., 1, 2 Красильников А.В.

1 Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер» (Архангельск, Россия)
2 Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск, Россия)» Минздрава РФ

Актуальность

В мире ежегодно раком ободочной кишки (РОК) заболевают более 1 000000 и погибают более 500 000 человек. Согласно прогнозам, в связи с увеличением и старением населения развитых и развивающихся стран заболеваемость будет увеличиваться в течение как минимум следующих двух десятилетий.

Материалы и методы

Из базы данных АРКР были извлечены анонимизированные индивидуальные данные обо всех случаях злокачественных новообразований ободочной кишки (С18.0–С18.9) в АО в 2000–2013 годах. Сведения о численности населения были получены из Регионального бюро статистики Архангельскстат. Тренды заболеваемости и выживаемости описаны с помощью графического метода, рассчитан R2 для трендов. среднесрочный прогноз заболеваемости и выживаемости при РОК был сделан с учетом инкремента для линейного тренда.

Результаты

Всего отобрано 4454 случая РОК. Абсолютное число зарегистрированных больных возросло с 259 в 2000 до 387 в 2013 г. Грубый показатель заболеваемости для обоих полов в исследуемый период вырос с 18,6 до 32,2 на 100000 населения в 2000 и 2013 гг., соответственно. За этот период численность населения АО сократилась на 188 тысяч, а доля населения старше 50 лет выросла с 26 до 35%. Значение R2 для тренда составило 0,92. Ожидаемый прирост заболеваемости в ближайшие пять лет и показатель заболеваемости в 2018 г. могут составить 18% и 38 случаев на 100000 населения, соответственно. Показатели 1- и 5-летней выживаемости выросли с 54 до 55% в 2000 и 2012 гг. и с 32 до 34% в 2000 и 2010 гг., соответственно. Значения R2 для трендов составили 0,20 и 0,17, соответственно. При данном приросте через пять лет можно ожидать уровни 1- и 5- летней выживаемости 59% и 37%, соответственно.

Выводы

Заболеваемость РОК в Архангельской области на фоне депопуляции и старения населения значимо увеличилась в период 2000–2013 гг. на 73,1%. Через 5 лет количество больных, нуждающихся в специальном лечении, 1- и 5-летняя выживаемость возрастут на 11%, 8% и 8%, соответственно.

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА: ПОПУЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ

Нечаева М.Н., Литинский С.С., Ружникова А.А., Левит М.Л., Бакаре Л., Вальков М.Ю.

ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер»
ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Росздрава

Актуальность

Рак желудка (РЖ) занимает второе место в мировой и российской структуре онкологической смертности после рака легкого. Считается, что в молодом возрасте это заболевание более агрессивно, что приводит к снижению выживаемости. Целью нашего исследования является популяционная оценка выживаемости больных раком желудка в зависимости от возраста.

Материалы и методы

Из электронной базы данных популяционного ракового регистра Архангельской области отбраны все записи, кодированные С. 16 (рак желудка) по МКБ 10 в период с 2000 по 2013 гг. Рассчитаны показатели выживаемости больных в зависимости от возраста, сравнения проведены между возрастынми группами до 40 лет, 40–49, 50–59, 60–69 и 70 лет и старше. Для анализа общей выживаемости (ОВ) использованы актуарный метод, метод Kaplan-Meier с определением достоверности различий по log-rank. Оценка влияния на выживаемость исходных факторов (пол, гистологический вариант, стадия опухоли, временной период 2000–

2006 и 2007–2013 гг.) осуществлена с помощью регрессии Cox с последовательным вводом.

Результаты

Всего для анализа отобрано 7098 случаев РЖ. В 424 случаях РЖ был установлен посмертно, они не вошли в анализ выживаемости. Из оставшихся 6674 больных 5025 к моменту анализа умерли. Показазатели 1- и 5-летней выживаемости составили 24% (95% доверительный интервал (ДИ) 17–32%) и 11% (95% ДИ 6–18%), 32% (95% ДИ 27–36%) и 10 (95% ДИ 7–14%), 40% (95% ДИ 37–43%) и 19% (95% ДИ 17–22%), 40% (95% ДИ 37–42%) и 20% (95% ДИ 18–22%), 40% (95% ДИ 38–41%) и 20% (95% ДИ 18–21%) для возрастных групп до 40 лет, 40–49, 50–59, 60–69 и 70 лет и старше, соответственно, log rank chi2 = 33,8, p < 0,0001. В однофакторном анализе отношение рисков (ОР) смерти составил 0,72 (95% ДИ 0,58–0,90), 0,70 (95% ДИ 0,57–0,87) и 0,70 (95% ДИ 0,57–0,86) у больных в возрасте 50–59, 60–69 и 70 лет и старше, сравнительно с больными РЖ в возрасте до 40 лет. Последовательный ввод в модель пола, гистологического варианта опухоли и временного периода не именил регрессионных коэффициентов; введение в модель стадии привело к потере значимости различий между возрастными группами: ОР составили 1,12, 0,94, 0,98 и 1,08 для старших возрастных групп. Независимыми значимыми факторами прогноза в многофакторной модели оказались недифференцированный гистологический вариант опухоли (ОР1,17), стадия (ОР 2,71, 5,35 и 12,2 для 2, 3 и 4 стадии сравнительно с 1) и период лечения (ОР 0,94 для периода 2007–2013).

Выводы

Согласно результатам нашего популяционного анализа, риск смерти наиболее велик у больных РЖ в возрасте до 40 и 40–49 лет, но это, вероятно, связано не с более высокой агрессивностью этой опухоли у молодых больных, а с большей вероятностью обнаружения запущенной стадии опухоли к моменту установления диагноза.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ПИЩЕВОДА В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

Джуманазаров Т.М., Алиева Д.А., Юсупбеков А.А.

Республиканский Онкологический научный центр. г. Ташкент. Узбекистан

Актуальность

Эпидемиологические исследования – метод научного поиска причин возникновения злокачественного новообразования, канцерогенеза, факторов риска, в нашем случае – рака пищевода (РП). Эпидемиологические исследования способствуют накоплению сведений о различиях в частоте РП в зависимости от региона и его распространенности.

Материалы и методы

Изучены особенности возникновения злокачественных новообразований пищевода – РП у жителей республики Узбекистан за последние 5 лет (2009–2013 гг.).

Статистические формы отчетности, за исследуемый период с просчётом основных показателей. Анализ полученных данных по заболеваемости РП показал тенденцию к нестабильности показателей в целом по республике. Каждый регион имеет свой определенный вклад в общий показатель заболеваемости. За последние 5 лет показатель заболеваемости остаётся стабильным. Общая заболеваемость по республике за исследуемый период была в пределах от 68,4 на 100 тыс. населения в 2009 г. до 66,1 в 2013 г., что в среднем составило 66,1. Следует также отметить, что большинство больных РП имели 3–4 стадии заболевания (40–52%).

Результаты

Имеющаяся тенденция требует проведения подробного эпидемиологического подхода с изучением факторов риска, региональных особенностей, а также механизмов запуска канцерогенеза. В связи с этим возникает необходимость формирования эпидемиологических групп.

Выводы

Сформированные группы должны заниматься определением регионов с наиболее часто встречающейся патологией РП и составлением обоснованной национальной скрининговой программы, направленной на повышение эффективности предупреждения возникновения и распространения РП, разработкой мероприятий.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАКА ГОРТАНИ В УЗБЕКИСТАНЕ

Хатамов Ш.Н., Алиева Д.А.

Республиканский Онкологический научный Центр. г. Ташкент, Узбекистан

Актуальность

Повышение количества больных злокачественными новообразованиями (ЗН) диктует необходимость и проведение эпидемиологических исследований, поиска причинных факторов. Нами проведены исследования по изучению возникновения рака гортани, наиболее часто встречающейся среди ЗН головы и шеи (второе место в структуре).

Материалы и методы

Статистические формы отчетности МЗ РУз по форме 7, с проведением просчета основных статистических показателей, рассчитываемых по общепринятым формулам, изучение наличия вируса ВПЧ при РГ.

Результаты

Проведенный анализ по данным Госкомстата РУз показал, что уровень заболеваемости РГ за 2000–2013 гг. остаётся практически стабильный. Наиболее высокие уровни заболеваемости РГ сохраняются в г. Ташкенте, Ташкентской области и Республике Каракалпакстан, что в среднем составляет 2,0 на 100 тыс. населения, что возможно связано с высокий уровнем урбанизации, а также наличием региональных особенностей в республике Каракалпакстан. Полученные предварительные результаты по изучению наличия вируса ВПЧ показали, что у больных с РГ (56,8%) отмечено его присутствие, причем наибольшее количество выявляемых типов вируса относится к 6 и 11 типу. Следует отметить также тот факт, что кроме всех этих типов также выявлены 16 и 18 типы ВПЧ (7,2%).

Выводы

Таким образом, проведенные исследования показывают, что наличие вируса ВПЧ оказывает непосредственное влияние на возникновение РГ, а выяснение какой именно тип, либо другие факторы риска участвуют в его формировании требует дальнейших эпидемиологических исследований.

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННЫМИ МЯГКОТКАННЫМИ САРКОМАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ: ПОПУЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ПО ДАННЫМ АРХАНГЕЛЬСКОГО ОБЛАСТНОГО КАНЦЕР-РЕГИСТРА

Валькова Л.Е., Асахин С.М., Вальков А.Ю., Коротов Д.С., Вальков М.Ю.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск) Министерства здравоохранения РФ», Архангельск, Российская Федерация
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск, Российская Федерация
Университетская клиника, Тромсе, Норвегия

Актуальность

Саркомы мягких тканей (СМТ) – редкое заболевание,объединяющее множество гистологических вариантов, различных по прогнозу. Основным методом лечения является хирургический, используются его сочетания с лучевой (ЛТ) и химиотерапией (ХТ). Цель: провести анализ выживаемости больных локализованными СМТ в зависимости от метода лечения.

Материалы и методы

Для реализации цели исследования из базы данных Архангельского областного канцер-регистра (АОКР) извлечены все случаи морфологичнески верифицированных первичных СМТ, имеющих гистологический код Международной классификации болезней в онкологии 3 пересмотра (МКБ-О-3) 8800/3-9581/3 за период с 2000 по 2014 гг. Были рассчитаны медианы выживаемости, пятилетняя опухолеспецифическая выживаемость (ОСВ) больных СМТ I–III стадии по классификации AJCC 7 пересмотра с использованием таблиц дожития; различия между показателями оценены с помощью лог-рангового теста. Коррекция на исходные факторы, включавшие пол и возраст больных, гистологический класс в соответствии с классификацией ВОЗ 2006 г., локализацию и стадию опухоли была проведена с помощью регрессии Кокса. В многофакторной модели определены независимые факторы прогноза выживаемости.

Результаты

Всего для анализа отобрано 469 случаев СМТ I–III стадии. У 16 больных диагноз был установлен посмертно. Анализ выживаемости проведен у 453 больных, из которых 177 (39,1%) погибли за время наблюдения. Медианы времени наблюдения и выживаемости всей когорты составили 78,2 и 146,2 месяца. Хирургическое лечение (Хир), его сочетание с ЛТ или химиолучевой терапией (ХЛТ), ХТ, а также только ЛТ/ХЛТ и ХТ получили 184 (40,6%), 95 (20,9%), 38 (8,4%), 33 (7,3%) и 16 (3,5%) больных соответственно. Сведения о лечении отсутствовали у 87 (19,2%) больных. Пятилетняя выживаемость составила 66,4% (95% доверительный интервал (ДИ) 58,2–73,5%), 68,8% (95% ДИ 57,9–77,4%), 45,5 (95% ДИ 28,2–61,2%), 55,2 (95% ДИ 35,6–71,0%), 69,2 (95% ДИ 37,3–87,2%) и 48,8% (95% ДИ 37,8–59,0%) у больных, получавших Хир, Хир+ЛТ/ХЛТ, Хир+ХТ, ЛТ, ХТ и при отсутствии сведений о лечении (НС), соответственно, хи-квадрат (5) 8,2, P = 0,144. В однофакторной регрессионной модели ОСВ отношение рисков (ОР) для подгрупп Хир+ЛТ/ХЛТ, Хир+ХТ, ЛТ, ХТ и НС составило 0,97 (95% ДИ 0,64–1,47), 1,59 (95% ДИ 0,94–2,70), 1,64 (95% ДИ 0,95–2,81), 1,24 (95% ДИ 0,57–2,76) и 1,47 (95% ДИ 0,96–2,24) сравнительно с Хир (референтная группа), соответственно. Коррекция на исходные факторы в многофакторной модели не привела к ppyfxbvsv различиям: регрессионные коэффициенты составили 0,98 ((95% ДИ 0,63–1,47), 1,26 (95% ДИ 0,70–2,27), 1,50 (95% ДИ 0,84–2,69), 1,07 (95% ДИ 0,48–2,71) и 1,42 (95% ДИ 0,89–2,25). Независимыми факторами неблагоприятного прогноза в множественной регрессионной модели стали локализация в области туловища (ОР 1,62, 95% ДИ 1,08–2,43) и малого таза (ОР 2,02, 95% ДИ 1,20–3,38) сравнительно с локализацией в области конечностей, стадия III (ОР 2,38, 95% ДИ 1,55–3,67) сравнительно с I стадией и СМТ гладкомышечного строения (ОР 1,75, 95% ДИ 1,00–3,05) и из поперечно-полосатой мускулатуры (ОР 2,66, 95% ДИ 1,39–5,11) сравнительно с липосаркомами.

Выводы

В популяционном анализе выживаемости при СМТ, несмотря на значительную по размеру выборку, не удалось показать преимущества комбинированного подхода перед хирургическим. Локализация в области туловища и малого таза, гистология лейо- и рабдомиосаркомы, высокая локальная и регионарная распространенность связаны с отягченным прогнозом.

ДИНАМИКА ДОЛИ I И IV СТАДИИ В СТРУКТУРЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ В 2000–2013 ГГ.: ПОПУЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ПО ДАННЫМ КАНЦЕР-РЕГИСТРА АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Дубовиченко Д.М., Ворошилов Ю.А., Вальков М.Ю.

Россия, г. Архангельск, Северный государственный медицинский университет

Актуальность

Рак прямой кишки (РПК) занимает 7-е ранговое место в общей структуре онкологической заболеваемости и 3-е среди опухолей органов ЖКТ. Усиление профилактической направленности первичного звена здравоохранения после внедрения Национального проекта в 2006 г. имело целью в том числе способствовать увеличению доли ранних стадий при РПК.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ случаев РПК, заднего прохода и анального канала (C20.0–C20.9, C21.0 – C21.1 по МКБ-10) за период с 2000 по 2013 гг. по данным АОКР. Численность населения за данный период времени была получена в Региональном Бюро Статистики. Изучена связь между стадийной структурой при РПК и периодами 2000–2006 и 2007–2013 гг.

Результаты

Всего в выборку вошло 2778 случаев РПК. В структуре распределения РПК по исходной распространённости стадии I, II, III и IV были установлены у 14,3%, 52,2%, 9,5% и 19,6% пациентов, соответственно, в 4,4% стадия была неизвестна. За анализируемый период времени прослеживалась слабая динамика к увеличению доли пациентов с I и IV стадией РПК, R2 для линейного тренда 0,05 и 0,16, соответственно. Доля I и IV стадии была 14 и 18% сравнительно с 15 и 21% в периоды 2000–2006 и 2007–2013 гг., соответственно.

Выводы

Доля больных РПК 1 стадии в 2000–2013 гг. по данным АОКР оставалась стабильной, что говорит об ограниченной эффективности мер по вторичной профилактике в исследуемый период. Слабый рост доли РПК 4 стадии, веро-

ятно, связан с внедрением современных методов неинвазивной диагностики.

АНАЛИЗ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ РОССИИ

Рыков М.Ю., Поляков В.Г.

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Актуальность

МЗ РФ регулярно публикует статистические материалы, содержащие сведения о заболеваемости населения и ресурсах учреждений здравоохранения. Данные о социально значимых заболеваниях населения России, включая онкологические нозологии – наиболее важные, так как их анализ отражает состояние онкологической службы страны.

Материалы и методы

В 2012 г. в Российской Федерации впервые в жизни выявлено 1655985 случаев злокачественных новообразований, в 2011 г. – 1586074. В расчете на 100000 всего населения страны этот показатель составил 1157,6 и 1109,4 соответственно. Прирост данного показателя по сравнению с 2011 г. составил 4,2%. В административных территориях России функционировали 102 онкодиспансера и 2090 онкологических кабинетов. Их коечный фонд в 2012 г. составил 41606, на которые были госпитализированы 853998 больных.

Результаты

На конец отчетного 2012 г. контингент больных злокачественными новообразованиями, состоявших на учете в онкологических учреждениях, составил 2995566, а в 2011 г. – 2900629, т.е. около 2% населения страны или 2094 и 2027,6 на 100000 населения. Индекс накопления больных составил 6,2. Число умерших в 2012 г. от злокачественных новообразований из состоявших на учете в онкологических учреждениях составило 243308, Число онкологических больных, умерших от других заболеваний – 57039, что составило 23,4% от всех умерших онкологических больных, состоящих на диспансерном учете.

Выводы

Анализ статистических материалов показал, что имеет место тенденция улучшения показателей деятельности онкологической службы, однако по ряду показателей организация деятельности соответствующих медицинских организаций в отдельных субъектах РФ нуждается в совершенствовании.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ КОРЕННОГО И ПРИШЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ АЛТАЙ

Одинцова И.Н., Писарева Л.Ф., Ананина О.А., Хряпенков А.В.

ФГБУ «НИИ онкологии» Сибирского отделения РАМН, г. Томск, Российская Федерация
БУЗ «Чойская центральная районная больница», Чойский район Республики Алтай, Российская Федерация

Актуальность

Изучение заболеваемости злокачественными новообразованиями коренного и пришлого населения Республики Алтай.

Материалы и методы

Изучена заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) коренного (алтайцы, тубалары, челканцы, кумандийцы, казахи) и пришлого (русские и другие национальности) населения Республики Алтай за 2001–2012 гг. Исследование проводилось на основе базы данных больных злокачественными новообразованиями и данных Всероссийской переписи населения 1989, 2002, 2010 г. и Федеральной службы государственной статистики РФ о половозрастном составе населения Республики Алтай. Показатели заболеваемости рассчитаны косвенным методом за два временных периода 2001–2006 гг. и 2007–2012 гг., в качестве стандарта взяты повозрастные показатели заболеваемости населения республики за соответствующие периоды. Вычислялись доверительные интервалы (ДИ) показателей (интервалы, в границах которых находятся значения с $p < 0,05$).

Результаты

За 12-летний период в республике выявлено 5 757 случаев злокачественного новообразования, из них 1 347 (23,4%) – среди коренных жителей и 4 410 (76,6%) случаев заболевания среди лиц других национальностей. Ведущими локализациями в структуре онкозаболеваемости коренного населения являются опухоли трахеи, бронхов, легкого (24,0%), желудка (16,5%), пищевода (6,3%), предстательной железы (6,3%) и почки (4,8%). У пришлого населения на первых местах располагались новообразования трахеи, бронхов, легкого (26,1%), кожи (9,0%), желудка (8,8%),

предстательной железы (8,8%), лимфатической и кроветворной ткани (5,5%) (2007–2012 гг.).

Показатель заболеваемости коренного населения (оба пола), рассчитанный косвенным методом, в 1,7 раза ниже, чем аналогичный показатель у пришлого населения ($p < 0,001$). Меньше заболеваемость при колоректальном раке (в 1,9 раза), опухолях органов дыхания (в 1,6 раза), новообразованиях кожи с меланомой (в 3,9 раза), мочевыделительной системы (в 1,7 раза), лимфатической и кроветворной ткани (в 3,8 раза), но выше – при опухолях пищевода (в 2,6 раза) (2007–2012 гг.). При этом необходимо отметить, что если в 2001–2006 гг. заболеваемость раком ободочной кишки и поджелудочной железы у коренного населения была статистически значимо ниже, чем у пришлого, то в следующем временном периоде этого не наблюдалось.

С возрастом показатели заболеваемости растут как среди коренного, так и среди пришлого населения. Максимальный показатель заболеваемости ЗНО (на оба пола) и у коренного, и у пришлого населения приходился на возраст 65–69 лет, при этом у коренного населения он в 2,0 раза меньше, чем у пришлого. Статистически значимые различия в повозрастных показателях (на оба пола) наблюдаются с возрастной группы 45–49 лет, у женщин эта тенденция сохраняется, у мужчин значимые различия показателей отмечаются с 55–59 лет и старше Средний возраст больных ЗНО, лиц коренной национальности (оба пола), составил 57,6 года, что на 3,8 года меньше, чем у пришлого населения (61,4 года). Показатель у женщин меньше, чем у мужчин как у коренного (57,1 и 58,2 года соответственно), так и у пришлого населения (60,5 и 62,4 года).

Выводы

В Республике Алтай в структуре онкозаболеваемости коренного и пришлого населения имеются различия.

Необходимо совершенствование всех компонентов противораковой борьбы: профилактического, лечебного и реабилитационного, учитывая несомненные отличия в частоте встречаемости отдельных локализаций у коренного и пришлого населения.

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМ МЕТАХРОННЫМ РАКОМ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ОПУХОЛИ

Шунько Е.Л., Важенин А.В., Шаназаров Н.А

ГБОУ ВПО Тюм ГМА Минздрава РФ ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава РФ

Актуальность

Увеличение числа случаев первично-множественных злокачественных опухолей у пациентов после лучевой терапии и химиотерапии первой опухоли стало главной проблемой последнего десятилетия во всем мире. Улучшение результатов лечения с применением лучевой и химиотерапии и увеличение выживаемости больных поднимает вопрос об индуцированном лечением раке, так как он является одной из основных причин смертности.

Материалы и методы

Материалом исследования являлись архивные данные по лечению больных в Челябинском окружном онкологическом диспансере (ГБУЗ ЧОКОД). Мы выделили группу из 124 больных, получивших химиотерапию первой опухоли и группу из 232 больных, получивших лучевую терапию первой опухоли, у которых впоследствии возникли первично-множественные метахронные опухоли. Для статистической обработки результатов исследования мы использовали программы IBM SPSS Statistics Version 22.0.0.0; Statistica Version 10.0.0.0.

Результаты

Средний возраст больных, получивших химиотерапию (ХТ), на момент установления диагноза первичной опухоли составил 55,79 лет. Интервал времени между первой и второй опухолями составил в среднем 45,2 месяца, от начала ХТ первой опухоли до появления второй опухоли – 36,17 месяцев. В группе больных, получивших лучевую терапию (ЛТ), средний возраст на момент установления диагноза первичной опухоли составил 60,23 лет. Интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 91,81 месяц, от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли – 87,90 месяцев. Для всех вышеуказанных показателей корреляция Пирсона была

значима на уровне 0,01 (двусторонняя значимость = 0,000). В среднем в группе с химиотерапией пациенты прожили 67,76 месяца от начала лечения первой опухоли и 31,02 месяца от момента появления второй опухоли. В группе с ЛТ пациенты прожили в среднем 129,41 месяцев от момента установки диагноза первой опухоли, 127,03 месяца от начала лучевого лечения первой опухоли и 37,64 месяца от момента появления второй опухоли. Мы определили выживаемость в зависимости от вида химиотерапии (адъювантная, неоадъювантная/адъювантная, неоадъювантная, самостоятельная). Среднее время выживания после адъювантной химиотерапии составило 192,00 месяца, неоадъювантной/адъювантной химиотерапии – 112,16 месяца, неоадъювантной – 72,00 месяца и после самостоятельной химиотерапии – 204,00 месяца. В группе пациентов с ЛТ мы определили выживаемость в зависимости от вида лучевой терапии (бета-терапия, гамма-терапия, фотонная – глубокая рентгеновская, фотонная-рентгеновская) и способа лучевой терапии (близкофокусная, аппликационная, внешнее дистанционное облучение, внутриполостная, дистанционная и внутриполостная, дистанционная и внутритканевая, открытыми полями). Среднее время выживания после бета-терапии и гамма-терапии было одинаковым и составило 204,00 месяца, после фотонной глубокой рентгентерапии – 60,00 месяцев, после фотонной рентгеновской – 125,88 месяцев. Среднее время выживания после применения близкофокусной терапии составило 83,25 месяца, внешнего аппликационного облучения – 54,00 месяца, внешнего дистанционного облучения, внутриполостной терапии и сочетанной терапии (дистанционное и внутриполостное облучение) время выживания было одинаковым и составило 204,00 месяца, после сочетания дистанционной и внутриполостной терапии – 123,00 месяца, после облучения открытыми полями – 60,00 месяцев.

Выводы

Наибольшая выживаемость после химиотерапии первой опухоли отмечается в группах с самостоятельной и адъювантной химиотерапией первой опухоли, наименьшая – в группе с неоадъювантной химиотерапией. После лучевой терапии первой опухоли наибольшая выживаемость отмечается в группах с бета- и гамма-терапией с внешним дистанционным облучением, а наименьшая – в группах с глубокой фотонной и близкофокусной рентгентерапией.

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН ЗА 2003–2013 ГГ.

Расулов С.Р.

Кафедра онкологии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан». г. Душанбе. Республика Таджикистан

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) в структуре онкологической заболеваемости женского населения экономически развитых стран мира устойчиво занимает первое ранговое место. В Республике Таджикистан, в 2013 году, по данным обращаемости, у 406 женщин установлен рак молочной железы, что составило 13,1% среди других ЗО всего населения.

Материалы и методы: Произведен статистический анализ заболеваемости и смертности от рака молочной железы по данным организационно-методического отдела РОНЦ и Республиканского Центра медицинской статистики и информации Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан за 2003–2013 гг. Изучены статистические данные 3342 женщин, взятых на учет по поводу рака молочной железы в период с 2003 по 2013 гг.

Результаты и обсуждения: Статистический анализ за 2003–2013 годы показал, что заболеваемость раком молочной железы в республике Таджикистан также имеет тенденцию к значительному росту. Если в 2003 году впервые было выявлено 256 женщин с этой патологией, то в 2013 году установлено 406 случаев, что сравнительно больше в 1,6 раза. Соответственно отмечается увеличение показателей смертности женщин от этой патологии. Изучение динамики смертности населения женщин от рака молочной железы показало, что в 2003 году умерло 173 больных, а в 2013 году умерло 273 больных, что в 1,6 раза больше.

Известно, что РМЖ – это болезнь менопаузального и постменопаузального периода. До 30 лет заболевают РМЖ не более 10% пациенток. Изучение возрастных данных больных РМЖ показало, что в возрасте 18–19 лет заболели всего 3 женщин, что составило 0,1%. С 20 до 34 лет показатели заболеваемости оказались низкими, далее частота заболеваемости в возрастах 35–54 лет резко возрастает, что составило 60,9% случаев. Пик заболеваемости

РМЖ приходится на возраст 45–54 лет, что составило 34,2%. Начиная с 65 лет, частота заболеваемости раком молочной железы постепенно угасает. Возраст самой старшей больной, в возрастной категории 65 лет и старше, составлял 97 лет.

Установлено, что опухолевый процесс несколько чаще локализовался в правой молочной железе (54%), двустороннее поражение молочных желез встретилось в 0,5% случаев.

Анализ распространенности опухолевого процесса показал, что 63% больных при обращении имели I–II стадии, только 37% имели III–IV стадий процесса, что не соответствует действительности. Это свидетельствует о том, что онкологи на местах и врачи общей лечебной сети не всегда различают II стадию от II клинической группы, куда входят больные с III–IV стадией процесса.

Выводы: Заболеваемость и смертности от рака молочной железы в республики Таджикистан из года в год растет, особенно ощутимый рост этих показателей отмечается с 2009 года. Наиболее часто рак молочной железы встречается в возрасте 35–54 лет. Пик заболеваемости приходится на возраст 45–54 лет.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ

Александрова Л.М., Грецова О.П., Калинина А.М.

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России, Москва

Актуальность

Рак шейки матки (РШМ) – единственная нозологическая форма ЗНО, отвечающая критериям ВОЗ о целесообразности проведения популяционного скрининга. Эффективность скрининга определяют снижение показателей заболеваемости и смертности от РШМ, изменение структуры заболеваемости за счет увеличения числа ранних стадий и уменьшения запущенных.

Материалы и методы

Определена группа факторов риска развития РШМ, включающая вирусные инфекции, среди которых приоритетное значение имеют папилломавирусная и хламидийная; сексуальное поведение, в том числе и частая смена половых партнеров не только самой женщиной, но и ее партнерами-мужчинами; табакокурение, несбалансированное питание, длительное, в течение 10 и более лет, использование оральных контрацептивов; ожирение, генетическая предрасположенность. Проведена экспертно-аналитическая оценка результатов диспансеризации женского населения и данных государственной онкологической статистики по заболеваемости РШМ в 2013г. с использованием информационно-аналитической системы популяционного ракового регистра. По данным популяционного ракового регистра в РФ отмечается рост заболеваемости женского населения РШМ. В 2013 г. удельный вес РШМ среди всех ЗНО, выявленных у женщин, составил 5,3%, среди ЗНО органов женской половой сферы заболевание занимало вторую позицию, уступая первенство раку тела матки. Статистически достоверный темп прироста за 10 лет, с 2003 по 2013 гг., составил 25,2%, среднегодовой прирост – 2,2%.

Результаты

В 2013 г. было выявлено 15236 новых случаев инвазивного РШМ, из них активно 4765 (32,2%). Удельный вес больных с I–II стадией заболевания среди первично выявленных составил 61,2%. В стадии in situ диагностировано 4248 случаев РШМ, что составило 21,8% среди всех выявленных случаев заболевания. В период с 2003 по 2013 гг. отмечена негативная тенденция к манифестации РШМ в более молодом возрасте: средний возраст впервые выявленных в 2013 г. больных соответствовал 51,9 года (2003 г. – 53,9). Стартовавшая в 2013 г. масштабная программа диспансеризации принципиально отличается от ранее проводившихся в стране. Алгоритм ее проведения позволяет выявить не только заболевания, в том числе на ранней стадии, но и наличие факторов риска их развития. Каждый гражданин, прошедший диспансеризацию, по итогам комплексной оценки состояния своего здоровья получает рекомендации относительно сохранения здоровья или необходимой медицинской помощи. Выявлена следующая частота факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), в т.ч. ЗНО: нерациональное питание – 23,5%, низкая физическая активность – 19,7%, курение табака – 17,5%, ожирение – 16,1%, отягощенная наследственность по ХНИЗ – 12,2%, чрезмерное потребление алкоголя – 1,5%. В 2013 г. диспансеризацию прошло 11155614 женщин, выявлено 27037 (0,24%) новообразований, в том числе 16882 (0,15%) ЗНО; заподозрено новообразований 42020 (0,38%), из них 26464 (0,24%) ЗНО. Выявлено 1558 случаев РШМ, что составило 10,2%

от общего числа впервые выявленных случаев заболевания и 31,8% от активно выявленных; I–II стадия составила 65,8%, III–IV – 34,2%. Выявляемость I–II стадии заболевания при диспансеризации на 7,5% выше, чем в общей популяции женщин по данным государственной онкологической статистики. Анализ предварительных итогов диспансеризации населения в 2014 г. (по состоянию на 15.12.2014) свидетельствует о росте показателя выявляемости РШМ I–II стадии до 73,0%.

Выводы

Правильная организация профилактических мероприятий, активная работа с населением способствуют повышению ее эффективность как за счет выявления факторов риска и последующей их коррекции, так и увеличения числа случаев выявления ранней стадии опухолевой патологии, при которой возможно излечение пациента в абсолютном большинстве случаев.

ОБЪЕМ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В ПОСЛЕДНИЙ ГОД ЖИЗНИ В КОНТЕКСТЕ ОРГАНИЗАЦИИ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Введенская Е.С., Доютова М.В.

ГБУЗНО «Городская поликлиника №50», ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», г. Нижний Новгород, Россия

Актуальность

Внедрение и организация на новом уровне паллиативной медицинской помощи больным с активными неизлечимыми прогрессирующими заболеваниями требует существенных изменений лечебной практики медицинских организаций всех уровней здравоохранения, в первую очередь муниципального.

Материалы и методы

Целью настоящей работы было изучение объемов и места оказания амбулаторно-поликлинической медицинской помощи больным, умершим от ЗНО на дому, в последний год жизни. Проведен анализ 268 амбулаторных карт (Форма № 025/у-04) больных, умерших от ЗНО на дому в течение года, находившихся под наблюдением участковых врачей-терапевтов городских поликлиник.Исследуемую группу больных составили пациенты с диагнозом ЗНО 4 клинической группы, с равным соотношением мужчин и женщин. Метастазы имели место у 43,75% больных. Лица старше трудоспособного возраста (СТВ) составили 85,16% от числа всех вошедших в исследование. В группе 70 лет и старше женщин было больше в 1,5 раза, в группе 80 лет и старше – в 2,12 раза, мужчин было больше в 2,17 раза в возрастной группе 60–69 лет. В нашем исследовании число лиц СТВ превышало число лиц трудоспособного возраста в 5,7 раза. В среднем в течение года одним больным осуществлено 4,28 ± 0,165 посещений поликлиники; среднее число посещений на дому составило 6,08±0,198, что существенно больше (в 1,4 раза) среднего числа посещений поликлиники (в основном за счет женщин, 6,01 против 3,81 – в 1,8 раза).

Результаты

Были рассчитаны аналогичные показатели на одного больного в последний месяц жизни (ПМЖ), так как именно этот период имеет особое значение для пациента и его родственников и обычно характеризуется прогрессивным ухудшением состояния больного. Число посещений поликлиники в ПМЖ составило 1,72, (число посещений мужчинами в 2 раза больше, чем женщинами), число посещений на дому – 4,31, суммарно 6,03 на одного больного в месяц. Показатель посещений на дому в 2,5 раза больше, чем показатель посещений поликлиники.

1. Объем амбулаторно-поликлинической помощи, оказанной в поликлиниках по месту жительства больным ЗНО 4 клинической группы в течение последнего года жизни, при низком уровне госпитализации недостаточен. Показатель амбулаторно-поликлинического обслуживания в среднем в расчете на одного больного в последний год жизни составляет 10,36 посещений в год, что лишь приближается к уровню числа посещений с целью диспансерного наблюдения, утвержденного областным стандартом (12 в год). В течение последнего года жизни у больных данной категории высока распространенность тягостных симптомов, больным требуется оказание паллиативной медицинской помощи, поэтому число посещений не может планироваться по стандарту с целью диспансерного наблюдения.

2. Объем амбулаторно-поликлинической помощи на дому, как в течение года (в 1,4 раза),

так и в последний месяц жизни (в 1,9 раза), превышает объем помощи в поликлинике.

3. Более половины объема (0,58) всех посещений в течение последнего года жизни, осуществляется в последний месяц жизни больных с преобладанием доли посещений на дому (0,71).

4. В последний месяц жизни имеет особое значение не число посещений, а их содержание и качество оказываемой паллиативной медицинской помощи, которое, прежде всего, зависит от знаний и коммуникативных навыков врача. В связи с этим необходима разработка специального протокола ведения больного ЗНО 4 клинической группы в последний месяц жизни с учетом этих особенностей, или «протокола мероприятий оказания паллиативной медицинской помощи больным ЗНО в конце жизни».

5. Каждый участковый врач территориальной поликлиники г. Н. Новгорода осуществляет оказание медицинской помощи «в конце жизни» в среднем 18 пациентам в год, из которых одна четвертая часть (в среднем 4,69 человек в год) – пациенты с диагнозом ЗНО.

Выводы

Результаты исследования могут быть использованы для планирования объемов паллиативной медицинской помощи в амбулаторно-поликлинических условиях и для разработки соответствующих стандартов, формирования организационной модели паллиативной медицинской помощи в регионе.

ПРОБЛЕМА ПОСТРОЕНИЯ КОМПЛЕКСНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТАНДАРТОВ ЛЕЧЕНИЯ В ОНКОЛОГИИ

Каприн А.Д., Алексеева Г.С., Мокина В.Д., Родин С.Р., Бабаян Л.А.

МНИОИ им.П.А.Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им П.А. Герцена» МЗ РФ, город Москва, Россия

Актуальность

Для оценки адекватности использования высокотехнологичных методов лечения больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО) в настоящее время актуальной является проблематика разработки совокупности комплексных показателей, которые могут служить ориентиром оценки правильности применения стандартов ВМП больным ЗНО.

Материалы и методы

Для решения задачи разработки алгоритмов построения оценки степени выполнения стандартов лечения предложена адекватная математическая модель лечебного процесса, основанная на использовании известных методов многокритериального анализа, базирующихся на различных моделях «свертки» базовых показателей, определяющих определенные уровни и степени функционирования системы оказания медицинских услуг в рамках конкретного набора стандартов лечения. Для получения комплексной оценки соответствия лечения выбранному стандарту используется относительно простая квазилинейная модель, в котрой стандарты лечения описываются перечнем медицинских услуг, сгруппированых по этапам лечения. Каждая услуга в группе имеет эмпирический коэффициент значимости, позволяющий учитывать вклад (важность) услуги в общей схеме лечения. Значения коэффициентов значимости определяются врачами-экспертами на основе анализа описания стандарта и могут, в известной степени, корректироваться в процессе апробации алгоритма построения оценки степени выполнения стандарта на представительных выборках законченных случаев лечения.

Результаты

Для получения адекватной оценки степени выполнения стандарта лечения множество пролеченных больных, участвующих в выборке, должно быть, в известной мере, однородно по степени незавершенности лечения. Поэтому перед получением адекватной оценки выполняется процедура фильтрации, разбивающая тестовую группу больных на фиксированный набор базовых подгрупп. Для обеспечения возможности автоматического выделения базовых подгрупп при формировании разнообразных выборок законченных случаев, целесообразно в каждой статистической карте выписанного больного указывать вид базовой подгруппы для каждого конкретного законченного случая.

На основе оценки конкретного законченного случая модельную оценку выборки можно формировать с помощью целого спектра известных приемов – от построения среднего значения до анализа множества Парето. Для определения статистической достоверности полученных результатов целесообразно использовать известные статистические методы непараметрической оценки.

Анализ степени выполнения стандартов лечения позволяет в ряде случаев выявить недостатки в описании самих стандартов лечения,

обосновать необходимость перестройки хода лечебно-диагностического процесса с тем, чтобы повысить качество лечения, принять решение об адаптации существующих или о разработки новых стандартов в связи с использованием новых методов лечения, оценить перспективность новых методов лечения и т.п.

Апробация рассматриваемого подхода к построению алгоритмов оценки степени выполнения стандартов лечения была выполнена на основе выборки из историй болезни пациентов, пролеченных в соответствии со стандартом «Стандарт медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием молочной железы». Проведенный анализ выявил основные направления по модификации существующих утвержденных стандартов высокотехнологичной медицинской помощи с тем, чтобы обеспечить нормативную базу для проведения работ по автоматизации решения задачи оценки качества лечения.

Выводы

Апробация предлагаемого подхода показала, что методическое единообразие и адекватность модельного описания лечебного процесса является важнейшим условием для проведения крупномасштабных исследований в области оценки эффективности и качества лечения онкологических больных на госпитальном уровне.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ФОРМЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФЕДЕРАЛЬНОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ В МЕНЯЮЩИХСЯ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ СТРАНЫ

Карицкий А.П.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Экономический анализ в здравоохранении в последнее время является актуальным в силу необходимости в реструктуризации и выборе приоритетов в разделе медицины. Переход на рыночные отношения, несомненно, сказывается на экономике здравоохранения.

Материалы и методы

Государству сложно полностью обеспечить финансирование здравоохранения, что приводит к коммерциализации охраны здоровья населения. В начале 90-х гг. с децентрализацией власти появилась необходимость в реформировании (возможно, полной перестройке) государственной экономической модели охраны здоровья. Актуальными стали вопросы об источниках финансирования и о рыночном равновесии с целью достижения экономической формулы «предложение равно спросу». На первый план в новых рыночных отношениях вышли такие недостатки бюджетной модели, как ослабленное стимулирование развития диагностики и лечения заболеваний, медленный рост качества оказания медицинской помощи, использование методик на основе старых медицинских технологий, нормирование медицинских услуг, ограничение свободы выбора врача пациентом.

Результаты

Предпосылками реформирования национальной системы здравоохранения стали рост затрат на систему здравоохранения, порождающих дефицит бюджета, увеличение налогового бремени, создание очередей на госпитализацию («листы ожидания»), нормирование услуг в сфере медицинской помощи, развитие рыночных отношений (рыночные цены, свобода выбора потребителя, конкуренция).

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России осуществляет свою деятельность, используя несколько моделей здравоохранения: государственное здравоохранение с бюджетным финансированием (высокотехнологичная медицинская помощь, специализированная медицинская помощь третьего уровня по перечню, утвержденному Правительством РФ, страховое (обязательное медицинское страхование, добровольное медицинское страхование) и внебюджетную деятельность (платные медицинские услуги). В последние три года за счет средств федерального бюджета и на основании государственного задания, формируемого Министерством здравоохранения РФ, 42,3% пациентов, лечившихся в Институте, получили высокотехнологичную, и 36,5% – специализированную медицинскую помощь. Платными услугами воспользовались около 6% больных, причем, отмечено увеличение доли таких пациентов в 2 раза по сравнению с 2013 г. и в 3 раза – по сравнению с 2012 г.

В настоящее время НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова можно назвать учреждением национальной системы здравоохранения с государственным регулированием программ

всеобщего обязательного медицинского страхования. В этой модели здравоохранения государство обязывает работодателей и самих граждан отчислять часть доходов на медицинскую страховку, а производителей медицинских услуг обеспечить население медицинской помощью, в том числе и при посредничестве страховых организаций в рамках ОМС. Внедрение данной модели позволило обеспечить граждан полноценной медицинской помощью при выраженном сокращении затрат.

К основным тенденциям и принципам развития здравоохранения можно отнести следующие: а) хозяйственный механизм организации должен сочетать в себе бюджетное финансирование, использование страховых взносов, перевод отдельных видов медицинской помощи на платную основу;

Выводы

б) экономически выгодными становятся скрининговые обследования; г) предоставление социальной защиты, льгот определенным слоям населения должно реализоваться бесплатно за счет бюджетного финансирования; д) интеграция лечебных учреждений в единую систему с четкой маршрутизацией пациентов и возможностью поэтапного лечения.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ НАСЕЛЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ ОБЛАСТИ

Кузнецова Л.Н., Дмуховская Е.А., Сабодаш О.В., Чикилева Д.И.

Республиканский противоопухолевый центр им. Г.В. Бондаря, Донецк, Украина.

Актуальность

Анализ показателей заболеваемости и смертности за период с 2003 г. по 2012 г. позволил оценить тенденции при основных формах злокачественных новообразований (ЗН). Для расчета стандартизованных показателей использовался мировой стандарт.

Материалы и методы

За период с 2003 по 2012 годы показатель заболеваемости ЗН населения Донецкой области вырос с 342,7 до 379,0 (на 100 тысяч населения), или на 10,6%; стандартизованный показатель увеличился на 6,0%.

Показатель заболеваемости у мужчин увеличился на 5,7%: с 360,0 до 380,5; стандартизованный – на 0,8%. Наиболее высокий прирост заболеваемости у мужчин отмечается при ЗН полости рта – 29,1%, глотки – 60,9%, меланомы – 50,0%, предстательной железы – 51,1%, щитовидной железы – 38,9%. Одновременно за этот же период более выраженное снижение заболеваемости отмечается при ЗН губы – 63,0%, желудка – 18,2%, костей и суставных хрящей – 45,5%, болезни Ходжкина – 37,9%. Прирост и снижение стандартизованных показателей отмечается при этих же локализациях, но величина показателя меньше.

Результаты

Изменения структуры заболеваемости ЗН у мужчин характеризуются перемещением ЗН предстательной железы с 4 места на второе: в 2003г. первые 5 мест занимали ЗН легких, желудка, кожи, предстательной железы и ободочной кишки; в 2012 г. – ЗН легких, предстательной железы, желудка, кожи, ободочной кишки.

У женщин уровень заболеваемости ЗН вырос на 15,3%, а стандартизованный показатель на 11,3%. Более значительный прирост показателя отмечается при ЗН почки – 38,4%, ободочной кишки – 26,6%, мочевого пузыря – 33,3% и щитовидной железы – 164,6%. Снижение показателя – при ЗН губы – 62,5%, желудка – 24,7%. Значительный прирост стандартизованных показателей отмечается при меланоме – 35,5%, ЗН почки – 27,3%, мочевого пузыря – 25,0%, щитовидной железы – 171,9%.

В структуре заболеваемости женщин ведущие места в 2003 г. занимали ЗН молочной железы, кожи, тела матки, желудка, ободочной кишки; в 2012 г. – ЗН молочной железы, кожи, тела матки, ободочной кишки, шейки матки.

Показатель смертности снизился на 1,8%: у мужчин на 3,9%, у женщин – на 0,2%. У мужчин снижение показателя смертности имеет место при болезни Ходжкина – на 47,1%, ЗН желудка – на 25,0%, гортани – на 19,1%, легких – на 13,4%; в то же время значительно вырос показатель смертности при меланоме кожи – на 47,4%, ЗН предстательной железы – на 29,5%, ободочной кишки – на 25,2%, почки – 12,5%.

У женщин снижение показателя смертности произошло в основном за счет болезни Ходжкина – на 23,9%, ЗН желудка – на 27,7%, легких – на 16,7%, тела и шейки матки – на 2,9% и 4,9%; увеличение показателя при ЗН почки – на 21,6%, ободочной кишки – на 9,4%,.

Важно отметить, что уровень смертности от ЗН мочевого пузыря у мужчин снизился на 4,3%, а у женщин вырос на 53,3%; от ЗН

прямой кишки у мужчин снизился на 2,1%, у женщин увеличился на 3,2%.

Динамика изменений стандартизованных показателей в основном соответствует изменениям «грубых» показателей. Одновременно, при росте «грубого» показателя смертности от ЗН ободочной и прямой кишок, молочной железы у женщин отмечается снижение стандартизованных показателей смертности.

Выводы

Сохраняется тенденция к росту уровня заболеваемости и смертности от ЗН в основном за счет ЗН толстой кишки, предстательной железы, молочной железы. Значительно увеличился показатель заболеваемости ЗН щитовидной железы и меланомой кожи. Это заставляет обратить серьезное внимание на раннюю диагностику и лечение указанных заболеваний.

СОКРАЩЕНИЕ СМЕРТНОСТИ ОТ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ В 2015 ГОДУ

Манихас Г.М., Сереброва М.К., Кротов М.Ю., Орлов Г.М., Долгов В.П., Хижа В.В.

СПб ГБУЗ ГКОД, Санкт-Петербург, Российская Федерация
СПб ГБУЗ МИАЦ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

Разработка Плана мероприятий по сокращению смертности от онкологических заболеваний в 2015 году С целью снижения показателей смертности населения от новообразований онкологами Санкт-Петербурга

Материалы и методы

Для анализа использована формула 51С ГосКомСтата

Результаты

План содержит перечень практических мер, направленных на раннее выявление онкологической патологии, что будет способствовать своевременному лечению и снижению смертности от злокачественных новообразований. В числе организационных мероприятий обозначены:

1. Комплекс мер, направленных на профилактику и раннее выявление злокачественных новообразований:

– информирование населения о факторах риска возникновения злокачественных новообразований по вопросам профилактики, онкологической настороженности и раннего выявления онкологических заболеваний; формирования здорового образа жизни;

– повышение эффективности работы медицинских организаций первичного звена здравоохранения по выявлению онкологических заболеваний на ранних стадиях, в том числе с использованием скрининговых методов.

2. Комплекс мер, направленных на повышение эффективности диагностики и лечения злокачественных новообразований:

– применение эффективных методов диагностики злокачественных новообразований (лучевая диагностика,иммунофенотипирование, молекулярные, цитогенетические исследования и др.), в том числе с использованием телемедицинских технологий: создается экспертный кабинет рентгенологов в амбулаторном центре маммографического скрининга(ГКОД), диагностика лимфом (БГОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»), исследование гормонального статуса рака молочной железы (ГКОД,ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»), молекулярные исследования ЗНО (СПб КНПЦСВМП(о)).

– внедрение высокоэффективных радиологических, химиотерапевтических и комбинированных хирургических методов лечения с использованием клинических протоколов:

– обеспечение полного цикла при применении химиотерапевтического лечения у больных со злокачественными новообразованиями.

– повышение уровня преемственности в лечении пациентов с онкологическими заболеваниями

3. Комплекс мер, направленных на развитие реабилитации онкологических больных:

– создание отделений реабилитации в специализированных онкологических учреждениях, внедрение программ психосоциальной поддержки онкологических больных.

Выводы

В результате проведения мероприятий Плана по сокращению смертности от онкологических заболеваний в 2015 году в Санкт-Петербурге планируется снижение числа умерших от новообразований, в том числе злокачественных – на 322 человек (или на 3,4 %).

НАСУЩНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

Мерабишвили В.М.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

Создание в России Автоматизированных информационных систем онкологической службы, а затем системы Популяционных раковых регистров способствовало накоплению обширной информации о деятельности онкологической службы.

Материалы и методы

Издан ряд методических рекомендаций и пособий для врачей, определивших основные критерии и методы научного анализа полученных данных.Разработка данных проведена на основе действующего популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга, накопившего за 18 лет более 430 тысяч наблюдений больных ЗНО и тщательно прослеженных по состоянию здоровья.

Результаты

Разработан ряд аналитических критериев эффективности деятельности онкологической службы.

Такими критериями являются: уровень онкологической заболеваемости и смертности, накопление контингентов онкологических больных, в том числе состоящих под наблюдением 5 и более лет, одногодичная летальность, летальность контингентов, удельный вес запущенных стадий, удельный вес выявленных ранних стадий заболевания, выживаемость больных, медиана выживаемости и некоторые другие.

Совершенно очевидно, что эффективность всех мероприятий связана с максимальным числом больных, выявленных в ранней стадии заболевания, и любой исследователь без тени сомнения скажет, что более высокое место нужно присудить той территории, где : 1. Высокий удельный вес больных, выявленных в ранней стадии заболевания. 2. Низкий удельный вес больных, выявленных в III и IV стадии заболевания. 3. Высокий удельный вес больных, состоящих под диспансерным наблюдением 5 и более лет. 4. Низкий уровень одногодичной летальности. 5. Низкий уровень смертности от ЗНО. 6.Высокий показатель выживаемости больных.

Какие же подводные камни мы можем встретить на этапе формирования аналитических критериев оценки противораковой борьбы? И в чем трудности объективной оценки полученных данных?

При рассмотрении значимости оценки отдельных критериев онкологической службы мы условно исключаем: 1) существенный недоучет первичных случаев ЗНО в связи с неисполнением многими врачами своих обязанностей по качественному заполнению первичной медицинской документации и передачи ее вовремя в территориальные раковые регистры. Этим во многом определяется плохой уровень индекса достоверности учета.

Выводы

На многих административных территориях России у онкологов ограничен доступ к базе данных умерших, что искажает показатели государственной отчетности по таким параметрам, как накопление контингентов больных, одногодичная летальность, и фактически лишает возможности исчислять показатели выживаемости онкологических больных.

МЕТОДОЛОГИЯ АНАЛИЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ПОПУЛЯЦИОННОМ УРОВНЕ

Мерабишвили В.М.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

Существенно расширить численность административных территорий России, на которых используются современные методы оценки эффективности противораковой борьбы по международным стандартам.

Материалы и методы

Прослежена выживаемость более 300 000 больных злокачественными новообразованиями в Санкт-Петербурге с расчетами наблюдаемой и относительной выживаемости с 1994 по 2012 год. Углубленная разработка 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости проведена с расчетом пола, возраста, стадии заболевания, гистологических форм опухолей. Издан двухтомник «Выживаемость онкологических больных», в котором представлены упомянутые материалы. Там же изложены основы методологии расчета показателей. Проведено

два бесплатных семинара для врачей Российской Федерации.

Результаты

Двухтомная монография включает 14 разделов, главными из которых являются пятый – «Кумулятивная пятилетняя наблюдаемая и относительная выживаемость онкологических больных Санкт-Петербурга с учетом пола, возраста и стадии заболевания» (173 страницы) и восьмой раздел «Динамика наблюдаемой и относительной выживаемости онкологических больных с учетом пола, возраста и стадии заболевания за период с 1994 по 2008 гг.» (208 страниц). В пятом разделе анализ 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости по всем локализациям дан в сравнении со среднеевропейскими показателями (по программам Eurocare-3 и Eurocare-4). В восьмом разделе динамика показателей наблюдаемой и относительной выживаемости представлена с учетом пола, возрастных групп и распространенности опухолевого процесса с 1994 по 2008 гг. по однолетней выживаемости, с 1994 по 2004 гг. – по пятилетней выживаемости и, впервые, с 1994 по 1999 гг. – по десятилетней выживаемости онкологических больных. В разделе детской онкологии впервые представлены материалы динамики заболеваемости и выживаемости подростков (15–17 лет). Исчислены показатели наблюдаемой 5-летней выживаемости больных в городе, леченных в специализированных онкологических учреждениях и хирургических стационарах общей лечебной сети по следующему периоду наблюдения (2002–2005 гг.) По этому же периоду наблюдения исчислены показатели погодичной летальности. Проведенный углубленный анализ динамики выживаемости онкологических больных показал, что за периоды с 1994–1997 гг. и 2002–2003 гг., показатель 5-летней относительной выживаемости возрос для мужчин на 12,9, а для женщин на 10,1%.

Выводы

Положительная динамика выживаемости коснулась не всех локализаций опухолей. Существенные успехи выявлены в лечении детских контингентов, особенно злокачественных лимфом.

МЕДИАНА ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Мерабишвили В.М.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

Медиана (Med) – весьма чувствительный показатель при оценке эффективности новых методов лечения, особенно больным с запущенной стадией заболевания. Этот показатель широко используют фармацевтические фирмы в рекламе новых лекарственных средств.

Материалы и методы

Медиана выживаемости онкологических больных – показатель, определяющий период времени, за который погибает половина больных исследуемой группы. Общее число наблюдений составило 290 963 больных.

Важно отметить, что если при расчете медианы выживаемости число умерших составило меньше 50% из взятых под наблюдение, медиану определить невозможно и необходимо увеличить период наблюдения. Это, прежде всего, касается больных злокачественными новообразованиями с минимальными уровнями летальности, как правило, с локализованным процессом стадии заболевания.

Величина интервала времени при расчетах медианы может исчисляться в годах или месяцах, в зависимости от уровня летальности локализации опухоли, стадии заболевания или возрастной группы пациентов.

Результаты

Для рака пищевода, поджелудочной железы, легкого и злокачественных новообразований головного мозга – расчеты медианы выживаемости целесообразно проводить в месяцах, учитывая высокую летальность этой группы заболевших. Практически по всем остальным локализациям опухолей расчет целесообразно проводить в годах.

Существенное влияние на величину медианы выживаемости оказывает порядок отбора материала для исследования, проводимого на популяционном уровне. Важное условие – включены или не включены посмертно учтенные случаи злокачественных новообразований. Методические аспекты и реальные величины представлены нами в монографии «Выживае-

мость онкологических больных. Часть II» (СПб, 2011 г.).

Выводы

Полученные нами впервые в России на популяционном уровне расчеты показателей медианы выживаемости онкологических больных по данным ПРР СПб могут послужить хорошим ориентиром для популяционных раковых регистров страны, для включения этого показателя в комплекс оценки эффективности противораковой борьбы на административных территориях.

К ВОПРОСУ О МЕТОДОЛОГИИ И АНАЛИЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОРАКОВЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

Мерабишвили В.М.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

Главным для врача критерием ведения больного является заключение патоморфолога о степени злокачественности опухоли и используемый в РФ классификатор опухолей МКБ-0-2 1990 г. уже нигде в мире не используется. Изданный в 2000 году классификатор опухолей МКБ-0-3 несколько раз пересматривался и сейчас используется его ВОЗовская модификация 2007 г.

Материалы и методы

Сотрудники НИИ онкологии приступили к переводу на русский язык МКБ-0-3. Устарел и используемый в стране TNM-классификатор. Сейчас в мире используется TNM-7 (седьмого пересмотра), в России официально действует пятый пересмотр.

Результаты

Последние 2 года в России наметился серьезный провал в диспансерном наблюдении больных. В связи с принятым в стране законом о запрете использования персонифицированных данных, на многих административных территориях России онкологам закрыт доступ к материалам врачебных свидетельств о смерти. Следовательно, государственная отчетность (ф. 35) представляет искаженную информацию о численности контингентов онкологических больных. На сегодняшний день по этим территориям среди контингентов (якобы состоящих под наблюдением онколога) до 20–25% «мертвые души». Например, в Северо-Западном федеральном округе России из 10 административных территорий в 3 доступ к врачебным свидетельствам о смерти пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением у онколога, ограничен.

В этих условиях самое слабое звено контингенты, состоящие под наблюдением онколога 5 и более лет. Невозможность онкологам изъять из картотеки умерших приводит к тому, что, например, на некоторых административных территориях России 5 лет и более «живут» более 50% больных раком печени при величине медианы выживаемости в 3 месяца. Это касается и других локализаций опухолей с высоким уровнем летальности.

Попытки исчисления показателей 5-летней выживаемости ограничиваются расчетами наблюдаемой или в крайнем случае скорректированной (а не относительной) выживаемостью, что в соответствии с международным стандартом не может быть использовано при сравнении данных различных территорий или в динамике по своей территории.

Выводы

Расчет показателя наблюдаемой и относительной выживаемости при правильно организованной системе диспансерного наблюдения должен стать главным критерием оценки деятельности онкологической службы.

ТЕХНОЛОГИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТОИМОСТИ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ В ОНКОЛОГИИ

Савинов В.А., Лутковский А.С., Старинский В.В.

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Актуальность

Диагностика и лечение онкологических больных относятся к наиболее сложным и дорогостоящим в клинической практике. Как правило, законченное лечение больной получает за несколько госпитализаций (иногда до 5–7 и более), поэтому стоимость лечения значительна и неоднократно превышает выделенные на него «квоты».

Материалы и методы

Из перечня медицинских услуг, составляющих стандарты медицинской помощи, входящих в «Номенклатуру медицинских

услуг», утвержденную Приказом Минздравсоцразвития России №1664н от 27 декабря 2011 г., составлен реестр услуг по отделениям учреждения. Данный реестр является основой «Прейскуранта цен учреждения». На каждую услугу рассчитаны нормативы времени работы персонала, требуемое материально-техническое оснащение, медикаменты и расходные материалы, анестезиологическое пособие, шовный материал и др. обеспечение. Разработаны таблицы для вычисления стоимости услуг, которое проводится финансовым отделом учреждения. Каждое медицинское учреждение оснащено различно. Применение современного диагностического и лечебного оборудования, способствует повышению результатов диагностики и лечения, снижению числа осложнений. Так, только переход с использования простого шовного материала (кетгут, шелк, лавсан) на синтетические атравматические нити значительно уменьшает частоту послеоперационных осложнений, но и повышает стоимость лечения.

Результаты

Создан «Реестр» и «Прейскурант услуг института». Цена услуг рассчитана по стоимости входящих в нее вышеуказанных компонентов материального обеспечения и времени работы персонала. Прейскурант состоит из двух разделов: диагностика и стационар.

В разделе «Диагностика» объединены 16 подразделений института не имеющих коечного фонда: консультации сотрудников института; отделения – поликлиническое, комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии, приемное, клинико-диагностическая лаборатория, онкоцитологии, патоморфологии, переливания крови, прогноза эффективности консервативного лечения, модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии, ультразвуковой диагностики, лучевых методов диагностики, функциональной диагностики, эндоскопическое, рентгенохирургических методов диагностики и лечения, центр паллиативной помощи онкологическим больным. Всего 738 услуг.

В разделе «Стационар» объединены 19 подразделений (всего 1151 услуга): торакальной онкологии, торакоабдоминальной онкологии, абдоминальной онкологии, онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, микрохирургическое, онкогинекологическое, онкоурологическое, онкоортопедии, нейроонкологии, видеоэндоскопические операции, реабилитации и восстановительного лечения, химиотерапии, высокодозной химиотерапии, лучевой терапии. Отдельно рассчитана стоимость пребывания больного в стационаре, отделении анестезиологии и интенсивной терапии, экспресс-лаборатории реанимации, а так же стоимость способов введения медицинских препаратов (кроме отделений химиотерапии). Результаты работы отражены в изданных «Пособиях для врачей» по всем локализациям.

По мере освоения новых медицинских технологий реестр постоянно пополняется, только за 2014 г. было оформлено и рассчитано около 30 новых услуг. Совершенствование методов клинической медицины и стандартизация услуг в здравоохранении создают условия для качественной медицинской помощи, оценки её эффективности и определения расходования финансовых ресурсов на оказание населению медицинских услуг качественно и в гарантированном объеме, в каждом медицинском учреждении.

Выводы

Для оптимизации работы онкологического стационара следует разрабатывать внутренние нормативные документы, учитывая его диагностические и лечебные возможности. В основе внутренних нормативных документов – стандарты оказания медицинской помощи, утвержденные приказами МЗ РФ, для определения объема предоставляемых медицинских услуг.

ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА УЧЕТА БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В РОССИИ (ПОПУЛЯЦИОННЫЙ РАКОВЫЙ РЕГИСТР РФ) – ПРОБЛЕМА КАЧЕСТВА ДАННЫХ

Старинский В.В., Грецова О.П., Петрова Г.В., Простов Ю.И.

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Актуальность

Корректная оценка эффективности онкологической помощи, профилактических, диагностических и лечебных мероприятий, проводимых на конкретной территории возможна только при использовании достоверной и качественной информации.

Материалы и методы

Информационно-аналитическая система учета больных со злокачественными новообразованиями в России (популяционный раковый регистр РФ) в виде объединённой базы данных (БД) территориальных раковых регистров функционирует с 2010 г. Возможность такого объединения возникла после внедрения в работу территориальных онкологических диспансеров информационно-аналитической системы «Канцер-регистр», полностью основанной на структурированной в «Контрольной карте диспансерного наблюдения больного со злокачественным новообразованием» информации с использованием единых кодификаторов данных о злокачественных новообразованиях. На 1 января 2015 года в базе данных популяционный раковый регистр РФ содержатся сведения о более 3.5 млн. пациентах из 38 субъектов РФ.

Результаты

При анализе представленных в популяционный раковый регистр РФ БД выявляются существенные различия как в объеме (количестве внесенных в БД пациентов) так и в качестве этих данных.

При тестировании качества БД популяционного ракового регистра РФ были выявлены следующие типичные ошибки, характерные практически для всех территорий, передавших свои БД на сервер МЗРФ:

1)Более внимательного отношения требует кодирование диагнозов по МКБ-10 и кодирование морфологических диагнозов. Информация о пациентах пациентов, которым было проведено радикальное лечение, в разделе «Диагноз» не содержит отметку о его морфологическом подтверждении. 2)Наиболее распространенной ошибкой является несоответствие отмеченной стадии заболевания и радикальностью проведенного лечения.Например, у больного с диагнозом «Рак желудка IV ст., С16.2,» отмечено проведение радикального полного лечения, во вкладке «Операции» – «Гастростомия», что не является радикальным. Следующий пример: у больной с диагнозом «Рак молочной железы III ст., С50.2», также отмечено радикальное полное лечение, во вкладке «Операции» – «Мастэктомия по Маддену», что является хирургическим компонентом комплексного лечения.У значительной доли пациентов с неутонченным диагнозом (С__.9) отмечено проведение полного радикального лечения. 3) Ввод информации о стадии заболевания у больных с нестадируемыми злокачественными новообразованиями. При заполнении раздела «Лечение», во вкладках «Химиотерапия», «Гормонотерапия», в ряде территорий не внесены названия препаратов, их дозы и курсы лечения, в пунктах, касающихся проведенной лучевой терапии, так же не вводятся данные о полученных дозах. 4) Отмечается значительное количество ошибок при регистрации первично-множественных опухолей («ложная первичная множественность»), одной из причин которых является неправильный ввод информации из первичного учетного документа (выписки стационарного больного, извещения).

В течение года должен заполняться раздел «Наблюдение», а перед годовым отчетом такую информацию необходимо уточнить и дополнить. Для проверки качества ведения БД регистра необходимо использовать систему «запросов-списков». Составление таких запросов требует предварительного осмысления задачи и путей ее решения.

Выводы

Работа ракового регистра не должна сводиться только к получению отчетных форм, необходимо стремится к более широкому использованию информации в аналитической, исследовательской, научно – практической деятельности. Тесный контакт врачей экспертов ракового регистра и лечащих врачей онкологических отделений позволит повысить качество БД ПРР.

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ ПО ГЕРИАТРИИ КАК КОМПОНЕНТ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ЛЮДЯМ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Ткаченко Е.В., Бессарабов В.И., Ильницкий А.Н., Полторацкий А.Н.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург), АНО «НИМЦ «Геронтология» (Москва), Институт повышения квалификации ФМБА (Москва)

Актуальность. Расширение возможностей онкологических технологий для гериатрического контингента пациентов и наличие специфических для пожилого возраста общих состояний диктует необходимость повышения уровня профессиональных компетенций в области гериатрии.

Цель работы – разработать и оценить эффективность внедрения образовательных программ краткосрочного повышения квалификации по гериатрии для работников онкологической службы.

Материал и методы. Организационный эксперимент совместной с кафедрой терапии и гериатрии Института повышения квалификации ФМБА.

Результаты и обсуждение. Был исследован уровень знаний специалистов онкологической службы – участников процесса оказания помощи пациентам пожилого и старческого возраста. Достоверно установлено, что средний уровень знаний врачей-онкологов и средних медицинских работников онкодиспансеров в области геронтологии и гериатрии позволяет утверждать о недостаточной компетентности специалистов в области гериатрии. Разработана и апробирована новая универсальная технология организации тематического усовершенствования в области геронтологии и гериатрии для участников процесса оказания гериатрической помощи пациентам, страдающим раком желудка, основанная на ориентации учебного материала на развитие соответствующих компетенций в 5 областях знаний геронтологии и гериатрии, модульности с возможностью произвольного комбинирования модулей, направленности программы модулей на различные уровни начальной подготовки слушателей. Достоверно показано, что вновь разработанная универсальная технология организации тематического усовершенствования в области геронтологии и гериатрии для участников процесса оказания гериатрической помощи онкологическим пациентам пожилого возраста при очной форме обучения эффективна с точки зрения положительной динамики изменения уровня индивидуальный учебных достижений слушателей до и после тематического усовершенствования в области различных компетенций, связанных с отдельными вопросами геронтологии и гериатрии.

Вывод. В целом при использовании такого подхода уровень компетентности специалистов онкологической службы в вопросах гериатрии повышается по отдельным модулям на 32,7–76,8%.

ДЕТСКИЙ ПОПУЛЯЦИОННЫЙ КАНЦЕР-РЕГИСТР – ВАЖНЫЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ АНАЛИЗА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, ВЫЖИВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ДЕТЕЙ

Фасеева Н.Д., Мерабишвили В.М., Кулева С.А.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
ГБОУ ВПО «СПб ГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

Совершенствование материально-технической базы, внедрение протокольного лечения существенно повысило в последние годы показатели выживаемости детей со злокачественными опухолями, и на сегодняшний день актуальной становится задача мониторинга результатов и отдаленных последствий терапии.

Материалы и методы

Целью исследования явилось изучение литературных источников о существовании детских популяционных канцер-регистров (ДПКР) в различных странах. Нами проведен поиск информации в электронной библиографической базе данных Medline, созданной национальной медицинской библиотекой США, научной электронной библиотеке eLibrary, анализ сведений отечественной и зарубежной литературы по организации детских популяционных канцер-регистров.

Результаты

Изучив 343 источника, оказалось, что универсальной модели по учету и мониторингу злокачественных заболеваний в детском возрасте в настоящее время не существует. Как правило, это общие канцер-регистры, охватывающие случаи онкологических заболеваний во всех возрастных группах. В отдельных странах, точнее в регионах Италии, Франции, Великобритании существуют специализированные детские национальные канцер-регистры, фиксирующие случаи заболевания у детей от 0 до 14 лет. Наиболее крупным и опытным является Немецкий ДПКР, регистрирующий по 1800 случаев злокачественных заболеваний в год. Законодательство Германии отдало только этой организационной структуре все полномочия и права на сбор информации о заболеваемости и смертности у детей и подростков до 18 лет. Мировой опыт показывает, что канцер-регистр является отличным аналитическим инструмен-

том, позволяющим получить основные медико-статистические характеристики, информацию для проведения эпидемиологических исследований, оценить результаты терапии и стоимостные характеристики этого лечения.

Выводы

Создание детских популяционных канцер-регистров в федеральных округах, использующих оригинальные и международные стандарты и рекомендации, несомненно, улучшило бы мониторинг злокачественных опухолей у детей.

ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ДЕТСКОГО ПОПУЛЯЦИОННОГО КАНЦЕР-РЕГИСТРА В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ

Фасеева Н.Д., Мерабишвили В.М., Кулева С.А.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
ГБОУ ВПО «СПб ГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

Несмотря на редкую встречаемость, злокачественные заболевания у детей занимают 2-место в структуре смертности больных старше года. На сегодняшний день появилась необходимость адекватного учета и регистрации данной группы пациентов, тщательное прослеживание судеб заболевших с расчетом показателей выживаемости.

Материалы и методы

В начале своей работы популяционный раковый регистр Санкт-Петербурга столкнулся с проблемой, типичной для многих территорий России: информация о некоторых детях со злокачественными опухолями у педиатров отсутствовала. Первая база данных о детях с опухолями в Ленинграде была создана в 80-е годы XX столетия, источниками сведений для нее явились картотеки поликлинических отделений, архивы свидетельств о смерти, журналы регистрации выписок детей, поступивших в Городской онкологический диспансер.

Результаты

Проведенное О.А. Капитоновой исследование показало, что в формах государственной отчетности было зарегистрировано менее 50% детей, больных злокачественными заболеваниями. Динамика улучшения показателей выживаемости за последние несколько лет очевидна. В частности, среднегодовое повышение 5-летней выживаемости превысило 1,5% у детей младше 15 лет. Недоучет больных, переход на протокольные программы, способствующие улучшению результатов, явились предпосылками для создания детского популяционного канцер-регистра в Северо-Западном регионе, основной задачей которого является расчет аналитических показателей (заболеваемость, распространенность, смертность и т.д.). Значимыми факторами, необходимыми для систематизации сведений об онкологической заболеваемости у детей, являются следующие: специфичность гистологических вариантов детского возраста делает необходимым подбора терапии, ориентированной не на топику заболевания (как у взрослых), а на конкретный морфологический тип; различия в течении некоторых злокачественных опухолей у детей и взрослых дает возможность выделения групп согласно факторам риска заболеваемости и смертности детей, для которых определяется свой объем лечебной программы; в связи с повышением показателей выживаемости актуальным становится задача мониторинга результатов терапии и отдаленных последствий.

Выводы

Детские популяционные канцер-регистры в федеральных округах необходимы для осуществления проспективной эпидемиологической оценки выживаемости, своевременности проведения диагностических мероприятий, контроля эффективности лечения, как в каждом конкретном случае, так и в регионе в целом.

ЗАДАЧИ И ПРОБЛЕМЫ МАММОГРАФИЧЕСКОГО СКРИНИНГА В ОРЕНБУРЖЬЕ

Шехтман А.Г., Климушкин А.В., Суходолец С.Н.

Оренбургский областной клинический онкологический диспансер, г. Оренбург, РФ.

Актуальность

Проблема рака молочной железы (РМЖ) является одной из актуальных задач современной онкологии. Скрытое течение заболевания и отсутствие жалоб на ранних этапах болезни служат причиной поздней диагностики и приводит к инвалидизации или смерти пациента.

Материалы и методы

Результаты лечения больных РМЖ пока остаются неутешительными. У значительной части больных, несмотря на проводимое комбинированное и комплексное лечение, возникают отдаленные метастазы, приводящие к гибели пациентов. Поэтому наиболее значимо раннее выявление РМЖ, что позволяет повысить результативность лечения и снизить смертность. Необходимо активное выявление ранних стадий РМЖ в популяции женского населения.

Оренбуржье относится к регионам, неблагоприятным по онкологическим заболеваниям. Ежегодно в области регистрируется более 8 тысяч случаев рака различной локализации, причем у женщин лидирующую позицию занимает РМЖ.

Уровень заболеваемости РМЖ в нашем регионе в 2013 году составил 94,6 на 100 тысяч женского населения при среднероссийском показателе 78,8. В год выявляется около одной тысячи женщин с этим заболеванием с устойчивой тенденцией роста числа заболевших.

Результаты

Каждая территория области располагает возможностями для диагностики рака груди. Всего в областном здравоохранении 46 маммографов (из них 3 цифровых), в том числе 4 мобильных. В 2014 г. маммологический скрининг прошли 119737 женщин от 39 лет и старше (71% от подлежащих обследованию).

Узловые образования молочных желез обнаружены у 6,5% от обследованных; диффузная гиперплазия молочных желез у 26,7%; подтвержденный РМЖ I–II стадии – у 0,6% обследованных.

Основной проблемой проведения маммологического скрининга, кроме низкой мотивации женщин к обследованию, мы считаем отсутствие стандартизованной маршрутизации пациенток с выявленной патологией молочных желез и отсутствие в ряде районов специалистов-маммологов. Кроме того, недостаточное количество цифровых маммографов и оцифровщиков рентгенограмм не позволяет широко проводить удаленное консультирование или второе чтение маммограмм.

При подозрении на РМЖ пациентке необходимо дообследование у районного онколога, направление в ООКОД для подтверждения диагноза проведения лечения. Больные с выявленными узловыми и диффузными изменениями молочных желез и с неподтвержденным диагнозом РМЖ, по нашему мнению, должны наблюдаться по 1Б группе диспансерного учета как больные с риском развития РМЖ. В настоящее время эта категория больных наблюдается в первичной лечебной сети, где часто нет специалистов-маммологов и профессиональная подготовка врачей-рентгенологов по маммографии недостаточна. Периодические осмотры у этой группы женщин должны проводиться не менее одного раза в год, а не один раз в три года при диспансеризации. Только в таком случае будут соблюдены принципы онконастороженности в отношении РМЖ.

Выводы

В 2011 г., когда скрининговая технология была внедрена в Оренбуржье, показатели смертности от РМЖ составили 32,7 на 100 тысяч женского населения; в 2014 г. – 30,9. Показатель запущенности в 2011 г. составил 36,4; в 2014 г. – 33,4. Т.о.,правильная организация скрининга РМЖ способствуют эффективности лечения и снижению смертности от данной патологии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ОНКОЛОГИИ

Сазонов С.В., Солоницына Л.А., Леонтьев С.Л.

ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия

Актуальность

Термин «клеточные технологии» не имеет законодательного определения, тем не менее, он встречается в ряде подзаконных актов. В комплексной программе развития биотехнологий в РФ на период до 2020 года N 1853п-П8 – даны определения биомедицинских клеточных технологий, биотехнологий медицинских, клеточных технологий.

Материалы и методы

Действующие нормативно-правовые акты и проекты законов. Методы: формально-юридический, системно-структурный, формально-логический (описание, сравнение, анализ), грамматико-лингвистический.

Результаты

Ряд клеточных технологий в онкологии имеют свою регламентацию. В первую очередь следует назвать трансплантацию костного мозга и все, связанные с данным видом помощи услуги. Сегодня создаются вакцины на основе костномозговых предшественников дендритных клеток, аутологичных и аллогенных гено-

модифицированных антиген-специфических опухолевых клеток и др. Однако, нет нормативного акта, способного обеспечить регулирование данного вида деятельности.

В настоящее время (в январе 2015 г.) в Государственную Думу РФ Правительством РФ внесен законопроект «Об обращении биомедицинских клеточных продуктов», в котором даны основные определения в данном виде деятельности и устанавливается регламент деятельности от этапа разработки до применения и утилизации биомедицинских клеточных продуктов. Кроме того, внесен проект Федерального закона о внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам организации медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации. Предполагается его дополнить новой статьей 36.1, регулирующей вопросы организации оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации. Кроме того, в статье 83 вносятся изменения, определяющие в качестве источника финансового обеспечения медицинской помощи в рамках клинической апробации бюджетные ассигнования только из федерального бюджета. Предложенный Правительством вариант значительно сужает круг субъектов, которые могут принимать участие в клинической апробации новых методов до перечня учреждений, находящихся в федеральном ведении и финансируемым за счет федеральных средств.

Таким образом, исключается участие в клинической апробации медицинских организаций входящих в систему субъекта РФ, муниципальных учреждений и частных медицинских организаций.

Выводы

Необходимо предоставить полномочия проводить клиническую апробацию новых методов клеточных технологий всем медицинским организациям, получившим разрешение от профессиональных сообществ, имеющих аккредитацию в Министерстве здравоохранения РФ.

РАЗДЕЛ 23. ПЕТРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

ТЕМАТИКА: ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ – ПЕТРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

МЕТИЛИРОВАНИЕ ГЕНОМА ВИРУСА ПАПИЛЛОМ ЧЕЛОВЕКА 16 ТИПА: НОВЫЙ МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ ВИРУСНОЙ ТРАНСКРИПЦИИ

1 Винокурова С.В., 1 Фёдорова М.Д., 1 Короленкова Л.И., 1 Киселёва Н.П., 1 Павлова Л.С., 2 М. фон Кнебель Доберитц.

1 НИИ Канцерогенеза, ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», г. Москва;
2 Гейдельбергский Университет, г. Гейдельберг, Германия.

Актуальность.

Вирусы папиллом человека высокого риска (HR-HPV) являются этиологическим фактором рака шейки матки. Трансформация плоскоклеточного эпителия инициируется повышенной экспрессией вирусных онкогенов E6 и E7. Однако молекулярные механизмы дерегуляции экспрессии вирусных онкогенов остаются недостаточно изученными. Целью настоящего исследования является изучение роли метили-

рования регуляторных последовательностей вирусного генома на экспрессию вирусных онкогенов.

Материалы и методы.

Для выделения ДНК использовались клинические образцы тканей пациентов, содержащие: интраэпителиальные неоплазии и инвазивные карциномы шейки матки, а также прилегающий нормальный эпителий шейки матки. Для верификации участков трансформированного эпителия использовался иммуногистохимический анализ экспрессии p16INK4A. Выделение участков эпителия проводилось с использованием микродиссекции. Анализ метилирования HPV осуществлялся методом бисульфитного секвенирования с использованием праймеров, перекрывающих регуляторную область HPV (upstream regulatory region, URR). Эффект метилирования на активность промотора анализировался путем введения селективного метилирования сайтов связывания транскрипционных факторов в URR HPV16, с последующей оценкой промоторной активности по уровню люциферазной активности и экспрессии вирусных онкогенов (методом кПЦР). Эффект деметилирующих агентов, таких как 5-аза-2-деоксицитидин, на экспрессию вирусных онкогенов исследовался на цервикальных клеточных линиях, содержащих ДНК HPV 16 и 18 типов, методом количественного ПЦР и вестерн блоттинга.

Результаты.

Было установлено, что паттерн метилирования вирусного генома специфически меняется в процессе дифференцировки плоскоклеточного эпителия (Vinokurova et al., 2011). Кроме того, было показано, что уровень метилирования URR HPV 16 возрастал в трансформированном по сравнению с нормальным эпителием. Наиболее четко это проявлялось в сайтах связывания вирусного белка E2 (E2 binding sites, E2BS) (в проксимальной области URR). Этот белок является ключевым вирусным фактором регуляции вирусной транскрипции и репликации. Было обнаружено, что метилирование E2BS зависит от статуса HPV генома. Так, в эписомальной форме HPV и при интегративной форме HPV ДНК, не сопровождающейся разрывом рамки считывания E2, метилирование E2BS остается на достаточно высоком уровне. Тогда как, при интеграции HPV, сопровождающейся разрывом E2, сайты связывания E2 не метилированы. Поскольку ДНК метилирование может изменять степень связывания белка E2 и влиять на активность промотора, было проведено исследование функциональной значимости метилирования на активность вирусного промотора. Было установлено, что метилирование одного из сайтов связывания (в дистальной области URR), с белком E2 приводит к существенной активации вирусного промотора и увеличению (до 5 раз) экспрессии вирусных онкогенов. Метилирование ДНК, в отличие от мутаций, является обратимым изменением, поэтому был изучен эффект малых доз деметилирующих агентов (5-аза-2-деоксицитидин, Дакоген) на деметилирование URR HPV 16 типа и на экспрессию вирусных онкогенов. Было показано, что обработка цервикальных клеточных лилий (CaSki, SIHA, HeLa и C4-1) 5-аза-2-деоксицитидином приводит к существенному снижению экспрессии вирусных онкогенов и увеличению уровня экспрессии опухолевых супрессоров -p53 и pRB. Эффект сохраняется при отмене деметилирующих агентов. Кроме того, 5-аза-2-деоксицитидин снижет пролиферацию и индуцирует дифференцировку цервикальных клеточных линий независимо от типа HPV.

Выводы.

Полученные данные позволяют предположить, что метилирование URR HPV 16 типа являются важным механизмом регуляции экспрессии вирусных онкогенов. Деметилирующие агенты являются потенциальными противоопухолевыми препаратами для лечения рака шейки матки и других HPV- ассоциированных опухолей.

Поддержан грантом РФФИ № 15-04-07769

АНАЛИЗ КЛОНАЛЬНОЙ НЕЗАВИСИМОСТИ ПРОИСХОЖДЕНИЯ ПАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ ОТ ПАЦИЕНТОВ С БИЛАТЕРАЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДОВ ПОЛНОГЕНОМНОГО АНАЛИЗА

1 Кулигина Е.Ш., 1 Соколенко А.П., 2 Жегло Д., 1 Янус Г.А., 3 Picciolini M., 1 Имянитов Е.Н.

1 ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт–Петербург, Россия.
2 German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany.
3 Genomics, Genetics and Biology Innovation Pole, University of Perugia, Italy

Актуальность. Билатеральный рак молочной железы (БРМЖ) является наиболее частой разновидностью первично-множественных новообразований и представляет собой ценный объект исследований. Вопрос о клональной независимости БРМЖ до сих пор вызывает сомнения. Целью данной работы являлось сравнение парных опухолей с помощью методов полногеномного анализа.

Материалы и методы. На первом этапе исследования 10 парных опухолей от пяти пациенток с синхронным БРМЖ были проанализированы с помощью aCGH (платформа 3x1.4 M, Roche NimbleGen). ДНК выделяли из свежезамороженных опухолевых образцов. Данные о паттернах хромосомных перестроек в опухолях анализировали с помощью статистического пакета R и DEVA software. Для проверки гипотезы о клональности применяли алгоритм «Clonality» (Ostrovnaya I. et al., 2011). Для анализа отбирали только соматические варианты. Еще три пары опухолей были подвергнуты полноэкзомному секвенированию (WES) на платформе Illumina MiSeq. Для обработки результатов пользовались программными инструментами Samtools v. 0.1.18 и SnpEff v. 3.5. Выборочные мутации были подтверждены стандартным методом секвенирования по Сэнгеру.

Результаты. Анализ паттернов хромосомных перестроек с помощью aCGH показал, что четыре пары опухолей достоверно различаются, и их следует, несомненно, отнести к независимым первично-множественным новообразованиям, тогда как одна пара имела похожие профили перестроек ($p < 0.000$). В том числе, обе опухоли от этой пациентки демонстрировали увеличение копий 1q и 16p и потери 16q. Чтобы прояснить этот странный случай, данная опухолевая пара и соответствующая ей ДНК из нормальной ткани, а также еще два дополнительных триплета были подвергнуты полноэкзомному секвенированию и биоинформатическому анализу на предмет конкордантности/дискордантности паттернов соматических мутаций. Оказалось, что паттерны мутаций во всех трех случаях, включая пациентку с похожим профилем перестроек в парных карциномах, статистически достоверно различаются, что позволило отвергнуть гипотезу о клональном происхождении данной пары опухолей. Вопрос о клональности билатеральных РМЖ имеет большое значение, поскольку первичные и метастатические формы требуют разных терапевтических стратегий, при этом не всегда возможно сделать вывод о клональности опухолей на основании только клинико-патологических и иммуногистохимических характеристик. Использованные в данной работе современные технологии полногеномного анализа позволяют создать исчерпывающие молекулярные портреты опухолей и добыть решающий аргумент в пользу концепции об независимом клональном происхождении билатеральных РМЖ.

Выводы. Данное исследование демонстрирует возможности применения технологий полногеномного анализа (aCGH, WES) для оценки клональности множественных опухолей. С помощью данных методов было доказано, что парные опухоли молочной железы от пациенток с билатеральным раком, действительно, являются клонально-независимыми событиями.

ОНКОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ОБЩЕГО И ПАРЦИАЛЬНОГО РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ У КРЫС

Вершинина С.Ф., Маркочев А.Б., Стуков А.Н.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия
ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Возникновение злокачественных опухолей после тотального или парциального облучения в дозе, вызывающей минимальную гибель в острый период практически не изучены, а между тем, именно эти данные представляют интерес для онкологии.

Материалы и методы

Исследование проведено на 386 белых беспородных крысах самцах. Животных подвергали общему или парциальному облучению (головы с захватом шеи, грудного отдела или живота) в дозе 5 Гр на рентгенотерапевтической установке РУМ-17. Условия облучения: I–15 mA, V–200 кВ, фильтры 1 мм Al+0,5 Cu, КФР для общего облучения – 50 см, для всех вариантов парциального облучения – 31 см. За животными наблюдали до естественной гибели. Все крысы подвергались патологоанатомическому обследованию. Опухоли фиксировались в 10% формалине с последующей их верификацией.

Результаты

При общем облучении наблюдался разнообразный спектр злокачественных опухолей

в 55% случаев, в то время как в одновозрастном контроле выход новообразований составил 6%. При облучении головы с захватом шеи опухоли были обнаружены у 27% крыс, при облучении грудного отдела – у 51%, при облучении живота – у 24% животных. При парциальном облучении опухоли локализовались, в основном, в зоне лучевого воздействия. Исключение составляло парциальное облучение на область грудного отдела, где новообразования встречались, как и при общем облучении, в разных участках тела. Спектр новообразований при радиогенном воздействии включал эпителиальные, лимфоидные, соединительнотканные опухоли. Следует отметить, что в отличие от одновозрастного контроля радиогенные опухоли отличались множественностью.

Выводы

Облучение крыс в дозе 5 Гр, вне зависимости от зоны и объёма их тела, увеличивало частоту злокачественных новообразований.

Особенностью радиационных бластом, отличающей их от возникающих в ходе спонтанного канцерогенеза, была множественность опухолей.

ВЛИЯНИЕ ПОСТОЯННОГО ОСВЕЩЕНИЯ НА УРОВЕНЬ СИНТЕЗА ЧАСОВОГО БЕЛКА BMAL1 ПРИ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ КОЖИ У МЫШЕЙ SHR

Губарева Е.А., Майдин М.А., Егормин П.А., Тындык М.Л., Анисимов В.Н., Панченко А.В.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

Световое загрязнение, являющееся канцерогенным фактором, нарушает суточные ритмы организма. Функционирование системы часовых генов и белков, в частности транскрипционного фактора BMAL1, регулирующего суточный ритм экспрессии генов, при канцерогенезе в условиях светового загрязнения недостаточно изучено.

Материалы и методы

Опыты выполнены на мышах-самцах SHR возрастом 14 месяцев, содержавшихся в стандартных условиях освещения (12 ч свет: 12 ч темнота). Животных разделили на три группы. Контрольную группу и LD поместили в условия стандартного освещения, LL – постоянного. Животным в области лопаток в течение 2 недель наносили диметилбензантрацен (ДМБА, 100 нмоль в 100 мкл ацетона), затем 12-0-тетрадеканоилфорбол – 13-ацетат (ТФА, 17 нмоль в 100 мкл ацетона) до конца эксперимента (127 сутки). В контроле наносили ацетон. Кожу зоны аппликации фиксировали в 10% нейтральном формалине, изготавливали срезы, окрашенные гематоксилином-эозином. Выявленные новообразования классифицировали согласно рекомендациям МАИР. Для анализа экспрессии белка BMAL1 отобрали по 10 образцов кожи из каждой группы. Белок BMAL1 выявляли методом иммуногистохимии с помощью поликлональных кроличьих антител. Подсчитывали процент позитивно окрашенных ядер (ПОЯ) в базальном слое кожи и папиллом. Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием критерия Манна-Уитни (U) и t-критерия Стьюдента. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения.

Результаты

Частота эффективных животных с опухолями кожи составила 13 (59%) в группе LD и 16 (89%) в группе LL ($p = 0{,}038$ по сравнению с LD), без опухолей, соответственно – 9 (41%) и 2 (11%). В контрольной группе опухолей кожи выявлено не было ($n = 10$). Среди опухолей кожи наиболее часто встречались папилломы, в нескольких случаях – плоскоклеточный рак. На месте аппликации наблюдались гиперплазия эпидермиса и придатков кожи, гиперкератоз, воспалительная инфильтрация дермы. Среднее количество и размеры выявленных новообразований между группами не отличались. Были получены статистически значимые отличия ПОЯ в коже животных контрольной группы (78,96 ± 5,72) и коже с зоны аппликации канцерогена от животных группы LD (62,25 ± 8,05, $p = 0{,}00006$) и LL (69,4 ± 6,62, $p = 0{,}0085$), тогда как между группами LD и LL не было выявлено достоверного отличия. ПОЯ в опухолях и коже с зоны аппликации достоверно не различался. В опухолях животных из группы LL ПОЯ (72,7 ± 6,1) был выше, чем в LD (65,3 ± 8,65, $p = 0{,}054$).

Выводы

1) При постоянном освещении на 40% увеличилась частота животных с опухолями. 2) Воздействие на кожу ДМБА и ТФА существенно изменяет уровень синтеза часового белка BMAL1, постоянное освещение не оказывает влияния на его экспрессию.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПРОТЕАСОМНОЙ И КАЛЬПАИНОВОЙ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ СИСТЕМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1 Шашова Е.Е., 1, 2 Колегова Е.С., 1 Кондакова И.В., 1, 2 Слонимская Е.М., 1 Дорошенко А.В.

1 Томский НИИ Онкологии, г. Томск, Россия
2 ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия

Актуальность

В настоящей работе изучались особенности функционирования кальпаиновой и протеасомной протеолитических систем (активность кальпаинов, химотрипсинподобная и каспазаподобная активности протеасом, субъединичный состав протеасом) в неизмененной и опухолевой ткани больных различными молекулярными типами рака молочной железы.

Материалы и методы

Всего в исследование были включены 82 пациентки РМЖ (25 больных люминальным А раком, 33 больных люминальным В типом опухоли, у 17 пациенток был трипл-негативный РМЖ, и у 7 человек – HER-2 позитивный тип опухоли) в возрасте 28–69 лет со стадией T1-3N0-2M0, не получающие в неоадьювантном режиме гормонотерапию или химиотерапию. Материалом для исследования явилась опухолевая и неизмененная ткань РМЖ.. Химотрипсинподобную, каспазаподобную активность протеасом и активность кальпаинов оценивали флюориметрическим методом по гидролизу специфических флуорогенных олигопептидов. Оценка экспрессии субъединиц протеасом (α1α2α3α5α6α7, LMP2, LMP7, PA28β, Rpt6) проводилась с помощью метода Вестерн-блоттинг. За 100% был принят уровень субъединиц протеасом в неизмененной ткани. Кроме того, проводилась стандартизация значений субъединичного состава на содержание ß-актина.

Результаты

В ходе работы было показано, что в опухолевой ткани наблюдается достоверное увеличение активности кальпаинов в 2,2 раза ($p < 0,05$), химотрипсинподобной и каспазаподобной активности протеасом в 3,5 и 4 раза соответственно ($p < 0,001$), по сравнению с неизмененной тканью.

Характеризуя особенности протеасомной и кальпаиновой систем при различных молекулярных подтипах опухолей, было показано, что при люминальном А раке молочной железы наблюдались умеренные значения химотрипсинподобной и каспазаподобной активности протеасом в опухолевой ткани ($p = 0,01$), увеличение содержания 20S протеасом, о котором судили по увеличению в 1,6 раза ($p = 0,043$) экспрессии субъединицы PA28β, входящей в состав регуляторного комплекса 20S протеасом, а также снижение на 20% экспрессии имунной субъединицы LMP7 в опухоли по сравнению с неизмененной тканью ($p = 0,046$). При люминальном В РМЖ наблюдалось максимальное увеличение химотрипсинподобной активности в опухоли по сравнению с другими молекулярными подтипами РМЖ, значимо увеличивалась каспазаподобная активность протеасом и активность кальпаинов (в 4,9 ($p < 0,001$) и в 2,6 раз ($p = 0,044$), соответственно). При трипл-негативных опухолях наблюдалось увеличение химотрипсин- и каспазаподобной активностей в 2,8 и 2 раза ($p = 0,001$) соответственно в опухоли по сравнению с неизмененной тканью. Для HER-2 позитивных опухолей было характерно значимое увеличение химотрипсинподобной активности протеасом ($p = 0,028$), но оно было менее выражено относительно активности при других молекулярных подтипах РМЖ. Кроме того, методом логистической регрессии было показано, что в изменение химотрипсинподобной активности протеасом значимый вклад вносит уровень экспрессии рецепторов прогестерона (Хи-квадрат = 11,051, $p = 0,011$), а на уровень субъединиц α1α2α3α5α6α7, LMP7 и Rpt6 важную роль оказывает белок Ki67, являющийся маркером пролиферативной активности клеток (Хи-квадрат = 12,040, $p = 0,034$, Хи-квадрат = 15,605, $p = 0,004$ и Хи-квадрат = 13,643, $p = 0,034$ соответственно).

Выводы

Показано, что при различных молекулярных подтипах РМЖ функционирование протеасомной и кальпаиновой систем отлично. Также выявлено, что при РМЖ наличие или отсутствие сигнальных молекул влияет на активность и субъединичный состав протеасом.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 13-04-00169а).

РОЛИ НЕМЫШЕЧНЫХ ИЗОФОРМ АКТИНА ВО ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ПЕРЕДАЧЕ СИГНАЛА, РЕГУЛЯЦИИ ДВИЖЕНИЯ, ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК И ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

1 Дугина В.Б., 2 Хромова Н.В., 2 Рыбко В.А., 2 Близнюков О.П., 1 Шагиева Г.С., 3 Шапонье К., 2 Копнин Б.П., 2 Копнин П.Б.

1 НИИФХБ им.А.Н.Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия
2 ФГБУ Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина РАМН, Москва, Россия
3 Медицинский центр университета, Женева, Швейцария.

Актуальность

Продемонстрировано существование функционально разных актиновых систем, что позволило выявить качественно новые закономерности реорганизации актинового цитоскелета при неопластической трансформации. Впервые показана связь трансформации клетки с реорганизациями цитоплазматических изоформ актина и модуляциями в их экспрессии.

Материалы и методы

Культивирование клеток и реагенты. Использованы линии карцином HCT116 (ATCC # CCL-247) кишечника, легких A549 (ATCC # CCL-185) и кератиноцитов HaCaT (CLS # 300493) человека. Модуляции экспрессии генов достигались с помощью лентивирусных и ретровирусных векторов. Количественную оценку изменений, вызываемых РНК интерференцией, проводили методом ОТ-ПЦР, вестерн-блот гибридизации.

Ко-иммунопреципитацию и in situ proximity ligation assay (PLA) проводили для выявления белковых взаимодействий.

Ксенографты. Анализ динамики роста клеточных культур и ксенографтов проводили в бестимусных мышах.

Иммуногистохимический анализ срезов опухолевых тканей проводили на хирургическом материале пациентов РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН.

Иммунофлуоресцентная микроскопия клеточных культур и гистологических срезов. Для иммунофлуоресцентной микроскопии клеточных культур и иммуногистохимического анализа срезов опухолевых тканей использовали Zeiss Axiophot. Лазерную конфокальную микроскопию проводили с помощью LSM700 (Zeiss), программы Zen 2011.

Результаты

Реорганизация системы актиновых филаментов играет важную роль при неопластической трансформации клеток. Мы обнаружили, что изменение соотношения β- и γ-цитоплазматических актинов характерны для карцином легких и кишечника человека: 1) характерно для клеток in vitro и для тканевых опухолевых образцов; 2) напрямую связано с онкогенными свойствами и ростом опухолевых ксенографтов. Повышение относительного уровня экспрессии β-актина супрессировало проявление онкогенного фенотипа и опухолевый рост, тогда как повышение экспрессии γ-актина усиливало онкогенный потенциал путем взаимодействия с регуляторными белками ERK1/2, p34-Arc, WAVE2, кофилин-1, PP1. Положительная взаимозависимость экспрессии γ-актина и активации ERK1/2 наряду с преобладанием этой изоформы во всех исследованных опухолевых образцах указывает на универсальный характер изменений немышечных актинов при развитии некоторых часто встречающихся опухолей. Полученные результаты впервые предполагают, что β-цитоплазматический актин действует как опухолевый супрессор, вызывая эпителиальную дифференцировку клеток, торможение клеточной пролиферации, инвазии клеток in vitro и опухолевого роста in vivo. Напротив, γ- цитоплазматический актин усиливает злокачественные свойства опухолевых клеток, и регуляция кортикальной актиновой сети осуществляется через γ-изоформу.

Выводы

Наши результаты показали, что изменение в соотношении β/γ-актинов может быть использовано в качестве онкогенного маркера, по крайней мере в случае карцином легкого и кишечника. Кроме того, агенты-факторы-условия, повышающие экспрессию β-актина и/или понижающие экспрессию γ-актина, могут быть использованы при противораковой терапии.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ АКТИВАТОРОВ БЕЛКА P53

Дакс А.А., Федорова О.А., Петухов А.В., Шувалов О.Ю., Васильева Е.А., Барлев Н.А.

Лаб. Регуляции экспрессии генов, ИНЦ РАН, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Согласно современной парадигме, нарушение функции белка p53 является наиболее частой причиной опухолеобразования. Таким образом, не удивительно, что одним из наиболее развивающихся направлений разработки таргетных противоопухолевых препаратов является поиск подходов для восстановления и/или повышения активности p53 в клетках опухолей.

Материалы и методы

В ходе работы были исследованы пять потенциальных низкомолекулярных активаторов p53, принадлежащих к классу оснований Шиффа: An, Ar, Au, Av и d, выбранных ранее с помощью in silico анализа. Рабочая концентрация веществ была выбрана в ходе предварительных экспериментов и составляла 3 мкМ. В качестве тестовых клеточных линий были выбраны две линии клеток остеосаркомы человека U2OS: U2OS-p53+, в которой экспрессируется белок p53 дикого типа, и U2OS-p53-, в которых был осуществлен нок-даун гена p53. Оценку стабильности белка p53 после обработки клеток обеих линий исследуемыми веществами осуществляли с помощью вестерн-блота. Уровень активации экспрессии p53 и его транскрипционных мишеней оценивали методом количественной ОТ-ПЦР в реальном времени. Токсичность исследуемых веществ оценивали с помощью анализа формирования колоний. В качестве контроля использовали известный низкомолекулярный стабилизатор белка p53 Nutlin 3.

Результаты

В результате анализа стабильности белка p53 было показано, что при обработке клеток веществами Ap, Ar, Au, Av , d и Nutlin 3 в качестве положительного контроля, в клетках линии U2OS-p53+ уровень белка p53 был одинаково высоким по сравнению с клетками линии U2OS-p53-. Количественный анализ экспрессии p53 показал, что вещества An, Ar, Au, Av и Nutlin 3 в качестве положительного контроля, не оказывают активирующего действия на транскрипцию гена TP53. Это свидетельствует о том, что при обработке клеток данными веществами p53 стабилизируется на белковом уровне. В результате количественной оценки экспрессии транскрипционных мишеней белка p53 – генов, кодирующих белки p21, Puma и Bax, наибольшую активность продемонстрировали вещества Au и Ar. При исследовании токсичности с помощью анализа формирования колоний наибольшую токсичность продемонстрировали вещества Au, Ap и d, в то время как остальные вещества обладали токсичностью, сравнимой с Nutlin 3 и DMSO.

Выводы

В результате проведенных тестов нами было выявлено два наиболее перспективных с точки зрения активации функции белка p53 вещества – Au и Ar. Последующие испытания обеспечат более точную информацию о пригодности данных веществ в качестве противоопухолевых терапевтических агентов.

При поддержке Гранта РНФ 14-15-00816 и Прог. МКБ при Президиуме РАН

ВЛИИЯНИЕ ЭКОТОКСИКАНТОВ НА ГЕМОПОЭЗ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛЬНОЙ КАНЦЕРОСИСТЕМЫ

Абдувалиев А.А., Гильдиева М.С., Шахина Фахриддин кизи, Тажибаева М., Илесова С.

Ташкентская Медицинская Академия, Узбекистан; Республиканский онкологический научный центр, Ташкент, Узбекистан

Актуальность

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния экотоксикантов на гемопоэз у экспериментальных животных в условиях модельной канцеросистемы.

Материалы и методы

Мышам линии BALB/c с имплантированной экспериментальной опухолью аденокарциномы толстого кишечника АКАТОЛ в течении 30 дней 5 раз в неделю per os вводили экотоксиканты: группа 1 – нитрат натрия NaNO3 в дозе 1,2 мг/кг; группа 2 – нитрит калия KNO2 в дозе 1,3 мг/кг; группа 3 – ацетат свинца в дозе 0,1 мг/кг; группа 4 – контрольные животные-опухоленосители, которым было проведено введе-

ние растворителя (физиологический раствор) в объеме и режимах опытных групп.

Для определения пролиферативной активности клеток костного мозга использовали прямой метод часового культивирования клеток для хромосомного анализа по Фитцжеральду.

Результаты

Было установлено, что воздействие экотоксикантов приводит к изменениям ряда показателей системы кроветворения экспериментальных животных. Использование NaNO3 (1,2 мг/кг, 30 введений, группа 1) вызвало уменьшение пролиферативной активности клеток красного костного мозга (МИ = 3,12 ± 0,27‰) в сравнении с аналогичными показателями контрольной группы животных, где МИ составлял 4,00 ± 0,46‰. Использование KNO2 (1,3 мг/кг, 30 введений, группа 2) статистически достоверно не вызывало уменьшения количества делящихся клеток в ткани костного мозга, МИ составлял 3,7 ± 0,41‰. Использование ацетата свинца (0,1 мг/кг, 30 введений, группа 3) продемонстрировало наибольшее уменьшение пролиферативной активности ткани костного мозга до МИ = 2,65 ± 0,31‰.

Снижение пролиферативной активности клеток красного костного мозга экспериментальных животных демонстрирует негативное влияние экотоксикантов на систему гемопоэза и иммунитет. Показанный эффект применения ацетата свинца, индуцирующий снижение количества делящихся клеток костного мозга на 34,75%, указывает на увеличение рисков возникновения хромосомной нестабильности, что, в свою очередь, повышает канцерогенную опасность.

Массовая доля тимуса по отношению к массе тела мышей в группе III составила 0,26%, почти такое соотношение мы наблюдали в группе I, где было проведено воздействие NaNO3 – 0,27%. При этом, масса этого органа также была невелика – для группы III она составила 46,0±4,26 мг, для группы I – 49,0 ± 3,0 мг, что значительно ниже нормы: у здоровых интактных животных масса тимуса составила 65,0 ± 4,98 мг (группа IV), а доля этой железы от среднего веса мыши в этой группе равнялась 0,43%. В группе II, где экспериментальным животным проводилось введение KNO2, инволюции тимуса не происходило – масса этого органа составила 60,0 ± 7,11 мг, что коррелирует с аналогичным показателем из контрольной группы IV, а массовая доля была наибольшей из всех опытных групп – 0,49%.

Выводы

Снижение пролиферативной активности клеток красного костного мозга экспериментальных животных демонстрирует негативное влияние экотоксикантов на систему гемопоэза и иммунитет. Использование NaNO3 и $Pb(CH3COO)^2$ индуцировало инволюцию тимуса у экспериментальных животных.

ИЗУЧЕНИЕ ИНВОЛЮЦИИ ТИМУСА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ГИПО- И ГИПЕРТИРЕОЗНЫХ СОСТОЯНИЙ ОРГАНИЗМА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ИНДУЦИРОВАННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Абдувалиев А.А., Саатов Т.С.

Институт биоорганической химии им. А.С. Садикова, Ташкент, Узбекистан; Ташкентская Медицинская Академия, Узбекистан

Актуальность

Целью настоящего исследования явилось изучение инволюции тимуса при моделировании гипо- и гипертиреозных состояний организма экспериментальных животных в условиях индуцированного канцерогенеза.

Материалы и методы

В экспериментах in vivo использовали мышей линии BALB/c. Мышам подкожно перевивали штамм аденокарциномы толстого кишечника (АКАТОЛ), через 48 ч после имплантации опухоли животных разбивали на опытные группы по 6 животных в каждой: I группа – животным проводилась тиреоидэктомия по Лопухину для индуцирования у мышей гипотиреозного состояния; II группа – животные получали тироксин (T4) в дозе 5,0 мг/кг per os в физиологическом растворе (20 введений) для индуцирования у мышей тиреотоксикоза; III группа – контроль, животные получали растворитель (физиологический раствор, 20 введений); IV группа – интактные здоровые мыши без опухоленосительства.

Апоптозные клетки идентифицировали по морфологическим признакам в приготовленных гистологических препаратах опухолевой ткани и вычисляли апоптотический индекс (АИ) по формуле: АИ(%) = (a/b) · 100%, где a – количество апоптозных клеток; b – общее количество исследованных клеток. Митотический индекс вычисляли по формуле: МИ (‰) = (c/d) ×

100, где с – митотически делящиеся клетки; d – 1000 клеток интерфазных.

Результаты

Снижение уровня тиреоидных гормонов у мышей (группа I) не привело к статистически достоверному уменьшению массы и объема опухоли АКАТОЛ по сравнению с контролем (группа III). Состояние тиреотоксикоза (группа II) у мышей не позволило развиться опухоли АКАТОЛ – масса опухолевой ткани снизилась на 97,2%, а объем – на 99,01%, по сравнению с контролем.

Гипотиреозное состояние у мышей (группа I) не привело к статистически достоверному отличию показателей МИ и АИ по сравнению с контрольной группой III. Напротив, тиреотоксикоз (группа II) вызывал значительное снижение количества делящихся раковых клеток. Если в контроле показатель МИ был равен 2,87 ± 0,60‰, то в группе II этот показатель снижался на 78,04% – до 0,63 ± 0,32‰. Следует также отметить, что в условиях тиреотоксикоза увеличивается и количество апоптозных клеток. В группе II число погибших по типу апоптоза раковых клеток превышало количество делящихся клеток на 56,84%.

Статистически достоверное уменьшение массы тимуса наблюдалось у мышей с проведенной тиреоидэктомией (группа I) и у интактных животных-опухоленосителей (группа III). У мышей с тиреотоксикозом масса тимуса не уменьшалась, по сравнению с контролем (группа IV). Эти полученные данные коррелируют с обнаруженной нами закономерностью развития экспериментальной опухоли АКАТОЛ у животных с гипо- и гипертиреозом. Высокая концентрация тиреоидных гормонов ингибирует рост опухолевой ткани, не вызывая при этом инволюции тимуса у экспериментальных животных. В случае же опухолевой прогрессии, которая наблюдалась у мышей с гипотериозом и интактных опухоленосителей, происходит значительное снижение массы тимуса.

Работа поддержана грантом Т3–12 Фонда поддержки фундаментальных исследований АН РУз.

Выводы

Проведенное исследование демонстрирует роль тиреоидных гормонов в регуляции пролиферации экспериментальной опухоли АКАТОЛ. Механизмы подобного регулирования связаны, по-видимому, с тиреоидной активацией иммунной системы организма, подвергшегося канцерогенной атаке.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА И НЕОАНГИОГЕНЕЗА ПРИ ОЦЕНКЕ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЮНОШЕСКОЙ АНГИОФИБРОМЫ НОСОГЛОТКИ

Абдурахмонов О.Б., Гильдиева М.С.

Ташкентский Институт усовершенствования врачей, Узбекистан; Республиканский онкологический научный центр, Ташкент, Узбекистан

Актуальность

Целью наших исследований было изучить прогностическую значимость маркеров апоптоза (p53) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) при оценке клинического течения юношеской ангифиобромы носоглотки (ЮАН).

Материалы и методы

В исследовании участвовали 43 больных с первичной опухолью ЮАН (основная группа) и 20 с рецидивами (контрольная группа). Наличие экспрессии VEGF и мутантного гена p53 (mtp53) определяли иммуногистохимическим методом с помощью наборов фирмы DAKO (Дания). Результаты реакций с анителами к VEGF-A и mtp53 (мутантный ген) выражали в % с учетом количества окрашенных клеток на 100 исследованных в различных полях зрения.

Результаты

Анализ результатов полученных при изучении экспрессии гена p53 (маркера апопотоза) показал, что у 48,8% больных ЮАН из основной группы в опухолевых клетках наблюдается высокая и умеренная экспрессия mtp53. В 25,6% опухолевых образцов больных данной группы экспрессия мутантного гена была слабая и у 25,6% – отсутствовала. В контрольной группе 70% больных ЮАН в опухолевых клетках имели умеренную и сильную экспрессию мутантного гена p53. Слабая экспрессия mtp53 и ее отсутствие было выявлено у 30% больных этой группы. Таким образом, у больных контрольной группы сильная экспрессия мутантного гена p53 встречалась в 2,5 раз чаще, чем у больных в основной группе, что свидетельствует о подавлении апоптоза и выживание клеток с нарушениями генома у большего количества больных.

Результаты исследования также показали, что высокая экспрессия гена VEGF не была выявлена ни в одном опухолевом образце. Умеренная (2+) экспрессия данного гена

в основной группе была обнаружена в опухолевых клетках 41,9% (18/43) больных, слабая – в 13,9% (6/43) образцах , а отсутствие – в 44,2% (19/43) опухолевых образцов. В контрольной группе больных отсутствие экспрессии гена VEGF в опухолевых образцах было ниже в 9 раз по сравнению с основной группой. Умеренная и слабая реакция клеток на наличие белка фактора роста сосудов была выявлена в 95% опухолевых образцов больных оперированных ранее. Сравнение с клинической характеристикой больных показало, что как в основной, так и в контрольной группах высокая экспрессия mtp53 и умеренная экспрессия VEGF наблюдалась в опухолевых клетках больных с III A–B и IV клиническими стадиями, а у больных, у которых в опухолевых клетках экспрессия этих генов была слабая или отсутствовала, выявлены I и II клинические стадии.

Выводы

Наличие высокой (3+) и умеренной (2+) экспрессии гена mtp53 и VEGF свидетельствует о более тяжелой форме заболевания. Следовательно, это имеет прогностическую значимость и является неблагоприятным прогностическим признаком, а отсутствие мутаций или снижение экспрессии данных генов ассоциировано с благоприятным исходом заболевания.

ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА (P53, BCL-2, BAX) И ПРОЛИФЕРАЦИИ (KI-67, ТОПОИЗОМЕРАЗЫ IIA, AG-ЯОР-БЕЛКОВ) В НОРМЕ И ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

1 Авдалян А.М., 2 Кобяков Д.С., 1 Лазарев А.Ф., 1 Бычкова Е.Ю., 3 Лушникова Е.Л., 3 Непомнящих Л.М.

1 Лаборатория молекулярной диагностики Алтайского филиала РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАН, Барнаул, Россия;
2 Бюджетное учреждение «Когалымская городская больница», Когалым, Россия;
3 ФГБУ НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАН, Новосибирск, Россия

Актуальность

Исследовать маркеры апоптоза (p53, bcl-2 и bax) и пролиферации (Ki-67, топоизомеразы IIα (ТопоIIα) и аргирофильных белков ядрышкообразующих районов (Ag-ЯОР-белков)) во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) и в норме.

Материалы и методы

Исследованы 237 операционных материалов НМКРЛ, средний возраст – 59 лет, 203 мужчины и 34 женщины. Патогистологическая характеристика опухолей определена согласно классификации TNM 7 пересмотра. Также исследованы кусочки нормального легкого в 10 случаях. После стандартной проводки приготовлены гистологические срезы толщиной 4 мкм. Иммуногистохимическим методом окрашивали на Ki-67 (клон MIB-1), ТопоIIα (клон JS5B4), p53 (клон DO-7), bcl-2 (клон 124) и bax (клон SP47) и определяли индекс метки (ИМ). Для изучения Ag-ЯОР-белков срезы окрашивали азотнокислым серебром по одностадийной методике. Определяли индекс площади (ИП) Ag-ЯОР-белков в мкм2 в 100 клетках. Компьютерный анализ изображений проводили в программе ImageJ 1.42. Статистический анализ проведен в STATISTICA 6.0. Применяли U-тест Манна-Уитни, критерий Фишера, коэффициент Спирмена. Достоверность оценивали при $p < 0,05$.

Результаты

В ядрах клеток патологически неизмененного эпителия альвеол отсутствовала экспрессия p53, bcl-2 и bax, ИМ Ki-67 и ТопоIIα составил менее 1%, ИП Ag-ЯОР-белков – 1,31 ± 0,20. В эпителии бронхов отсутствовали p53-положительные клетки, bcl-2-положительные клетки определялись только в базальном слое, bax-положительные клетки – во всех слоях; ИМ Ki-67 составил 4% (1–8), ИМ ТопоIIα – менее 1%, ИП Ag-ЯОР-белков – 1,85 ± 0,24. При НМКРЛ положительная экспрессия p53 составила 104 (44%) случая, bcl-2 – 43 (18%) случая и bax – 130 (55%) случаев; ИМ Ki-67 составил 25% (18–42), ИМ ТопоIIα – 19% (12–27) и ИП Ag-ЯОР-белков – 6,52 ± 1,66. При НМКРЛ наблюдалось снижение экспрессии bax и повышение экспрессии p53, bcl-2, ИМ Ki-67, ИМ ТопоIIα и ИП Ag-ЯОР-белков по сравнению с нормальным легким ($p < 0,001$). Найдена корреляция ($p < 0,05$) экспрессии p53, bcl-2 и bax с клинико-морфологическими параметрами НМКРЛ: ИМ bcl-2 и p53 выше при плоскоклеточном раке, ИМ bax выше при аденокарциноме и у женщин, ИМ bcl-2 выше при N0 и I стадии. Отсутствовала корреляция между маркерами апоптоза p53, bcl-2 и bax. В НМКРЛ ИМ Ki-67 и ТопоIIα имели отличия в группах и коррелировали с полом, наибольшим размером опухоли, гистогенезом и дифференцировкой ($p < 0,01$). ИП Ag-ЯОР-белков имел отличия в группах и коррелировал с полом, показателем T, наибольшим размером

опухоли, показателем N, стадией заболевания, гистогенезом и дифференцировкой (p < 0,001). В НМКРЛ найдена корреляция между маркерами пролиферации – ИП Ag-ЯОР-белков, ИМ Ki-67 и ИМ TopoIIα (p < 0,001). Найдено увеличение пролиферации при положительной экспрессии p53. При положительной экспрессии bcl-2 уменьшается ИП Ag-ЯОР-белков, bax – ИМ Ki-67 и TopoIIα. В НМКРЛ найдена статистически значимая корреляция между маркерами апоптоза (p53, bcl-2 и bax) и пролиферации (Ki-67, TopoIIα и Ag-ЯОР-белков): между ИП Ag-ЯОР-белков и p53, bcl-2; между ИМ Ki-67 и p53, bax; между ИМ TopoIIα и p53, bax.

Выводы

При НМКРЛ по сравнению с нормой изменяется экспрессия маркеров апоптоза и пролиферации. Экспрессия маркеров апоптоза и пролиферации взаимосвязаны с полом и клинико-морфологическими параметрами НМКРЛ. При НМКРЛ экспрессия маркеров апоптоза взаимосвязана с пролиферацией.

РОЛЬ PAK 1-СИГНАЛЬНОГО ПУТИ В РАЗВИТИИ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ КЛЕТОК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Авилова Е.А., Андреева О.Е., Шатская В.А., Красильников М.А.

НИИ канцерогенеза ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Актуальность

Целью работы явилось изучение роли серин-треониновой протеинкиназы PAK1 (p21-activated kinase 1) в развитии и поддержании эстрогеннезависимого роста клеток рака молочной железы.

Материалы и методы

Эксперименты проводились на культивируемых in vitro клетках эстрогензависимого (MCF-7) и эстрогеннезависимого (HBL-100) рака молочной железы (РМЖ). Скорость роста клеток определяли с помощью МТТ-теста, активность транскрипционных факторов AP-1, бета-катенина, Snail1 – методом репортерного анализа, позволяющего оценить активность факторов по их способности взаимодействовать со специфическими участками связывания на ДНК и активировать экспрессию гена-репортера люциферазы. Сравнительный анализ экспрессии PAK 1 и рецептора эстрогенов (ERα) проводился методом иммуноблоттинга.

Результаты

Определение уровня PAK1 методом иммуноблоттинга выявило его высокое содержание в клетках HBL-100 и существенно меньшее количество – в клетках MCF-7. В экспериментах по изучению роли PAK1 в регуляции пролиферации мы показали, что IPA-3, специфический ингибитор PAK1, приводит к торможению роста клеток, значительно более выраженному в клетках ER-негативной линии HBL-100 по сравнению с клетками MCF-7, что свидетельствует об активном участии PAK1 в поддержании эстрогеннезависимого роста клеток РМЖ.

При дальнейшем изучении механизма рост-стимулирующих эффектов PAK1 было установлено, что PAK1 стимулирует AP-1 и WNT-β-катениновый путь как в эстрогензависимых, так и эстрогеннезависимых клетках РМЖ. В то же время, при изучении влияния PAK1 на транскрипционный фактор Snail1 – ключевой фактор эпителиально-мезенхимального перехода, повышенная экспрессия которого характерна, для эстрогеннезависимых опухолей, мы наблюдали, что PAK1 стимулирует трансрепрессорную активность Snail1 только в ER-негативных клетках HBL-100, тогда как в клетках MCF-7 активность Snail1 практически не менялась. Проведенный нами генетический нокдаун Snail1 приводил к значительному, более чем в 2 раза, снижению скорости роста ER-негативных клеток HBL-100, свидетельствуя о важной роли, которую играет Snail1 в регуляции роста эстрогеннезависимых клеток.

Выводы

Продемонстрировано, что PAK1 является одним из факторов, необходимых для поддержания роста клеток рака молочной железы, в большей степени – эстрогеннезависимых опухолей; установлены пути реализации митогенных эффектов PAK 1, в том числе с участием Snail1 (поддержана РФФИ проект № 14-04-00023).

РАК 1 И ВЫЖИВАЕМОСТЬ КЛЕТОК: РОЛЬ РАК 1 В РЕГУЛЯЦИИ РОСТА КЛЕТОК В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ

Авилова Е.А., Шатская В.А., Красильников М.А.

НИИ канцерогенеза ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Актуальность

Для клеток злокачественных опухолей характерны нарушения регуляции центральных сигнальных путей, контролирующих ключевые биологические процессы. Одним из таких важнейших для клетки сигнальных белков является протеинкиназа PAK1 (p21-activated kinase 1), роль которой в выживаемости клеток рака молочной железы (РМЖ) была исследована в данной работе.

Материалы и методы

Эксперименты проводились на культивируемых in vitro клетках эстрогензависимого (MCF-7) и эстрогеннезависимого (HBL-100, MDA-MB-231, SKBR-3) рака молочной железы. Для изучения роли PAK1 в регуляции пролиферации клетки культивировали в присутствии специфического ингибитора PAK 1 – IPA-3, или проводили транзиторную трансфекцию плазмидой, содержавшей дикий вариант гена PAK1. Скорость роста клеток определяли с помощью MTT-теста, активность транскрипционного гипоксия-зависимого фактора HIF-1 – методом репортерного анализа, позволяющего оценить активность факторов по их способности взаимодействовать со специфическими участками связывания на ДНК и активировать экспрессию гена-репортера люциферазы. Сравнительный анализ экспрессии PAK 1 проводился методом иммуноблоттинга.

Результаты

Определение уровня PAK 1 выявило его высокое содержание в эстрогеннезависимых ER(estrogen receptor)-негативных клеточных линиях РМЖ (HBL-100, MDA-MB-231, SKBR-3) по сравнению с клетками эстрогензависимой ER-позитивной линии MCF-7. Анализ скорости роста клеток после перевода в условия гипоксии (1% O2) показал резкое снижение роста клеток MCF-7 при сохранении относительно устойчивой пролиферации ER-негативных клеток, характеризующихся высоким уровнем PAK1, что позволило предположить участие последнего в регуляции чувствительности клеток к гипоксии. Предположение было подтверждено в экспериментах с трансфекцией дикого варианта гена PAK1 в клетки MCF-7, продемонстрировавшим развитие частичной толерантности к гипоксии в трансфецированных клетках. Для дальнейшего изучения механизма действия PAK1 при гипоксии исследовалось влияние PAK1 на активность HIF-1, одного из ключевых факторов, определяющих ответ опухолевых клеток на гипоксию. Было обнаружено, что трансфекция в клетки дикого варианта гена PAK1 приводит к увеличению транскрипционной активности HIF-1 на фоне острой гипоксии, демонстрируя участие PAK1 в активации HIF-1-сигнальных путей.

Выводы

В целом, полученные результаты свидетельствуют, что гиперэкспрессия протеинкиназы PAK1 может выступать в роли одного из факторов, поддерживающих рост и выживаемость клеток опухолей молочной железы в условиях гипоксии.

ПЕРВОЕ ВСЕРОССИЙСКОЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕЛАНОМЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА МУТАЦИЙ В ГЕНЕ BRAF

Алексахина С.Н., Гарифуллина А.Р., Иванцов А.О., Митюшкина Н.В., Пфайфер В., Стрелкова Т.Н., Имянитов Е.Н., Франк Г.А., Завалишина Л.Е., Кекеева Т.В.

ФГБУ «НИИ онкологии им.Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия

Актуальность

Целью проводимого исследования являлась оценка встречаемости мутаций онкогена BRAF у больных с метастатической меланомой, а также изучение клинико-морфологических особенностей опухолей в зависимости от статуса онкогена BRAF.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 46 клинических центров РФ, расположенных в 7 субъектах Российской Федерации. Материал принимался

от больных с меланомой запущенных стадий (IIIB–IV); 690 случаев были представлены первично-распространёнными опухолями, 304 – постоперационными рецидивами заболевания (для 41 случая – нет данных). В качестве материала для исследования от каждого больного использовался 1 образец опухолевой ткани, фиксированной в формалине и залитой в парафин. Участки морфологических препаратов, наиболее обогащённые опухолевыми клетками, направлялись на выделение ДНК по стандартной процедуре. Анализ мутаций онкогена BRAF проводился посредством автоматизированного секвенировании ДНК методом Сэнгера.

Результаты

Статус онкогена BRAF был протестирован в 1035 образцах меланомы. 627 (60.6%) опухолей содержали изменения нуклеотидной последовательности в участках, фланкирующих кодон 600. Замена c.1799T>A (p.V600E) составляла подавляющее большинство мутаций – она была обнаружена в 563 опухолях. Существенно, что примерно одна десятая часть выявленных генетических повреждений была представлена относительно редкими аллелями – c.1798_1799GT>AA (p.V600K), c.1798_1799GT>AG (p.V600K), c.1803A>G (p.K601E) и т.д.

Частота мутаций демонстрировала практически одинаковые показатели у мужчин и женщин ($p = 0.758$). Встречаемость повреждений BRAF оказалась заметно выше у относительно молодых пациентов (< 50 лет: 72.9%; >/= 50 лет: 57.1%; $p < 0.0001$). Шанс обнаружения мутаций BRAF был особенно высок для тех участков кожи, которые в «обычной» жизни скрыты от интенсивного воздействия солнечных лучей одеждой (верхняя часть рук, спина, ноги, грудь, живот, ступни) и могут подвергаться избыточной УФ-экспозиции преимущественно в процессе загорания; существенно, что именно эта разновидность меланом составила большинство опухолей, вошедших в исследование. Частота мутаций BRAF демонстрировала определённые колебания в зависимости от региона проживания пациентов, однако эти различия не достигали уровня статистической достоверности.

В заключение, первое молекулярно-эпидемиологическое исследование меланомы в России продемонстрировало высокую встречаемость мутаций BRAF у пациентов нашей страны. Таким образом, более половины российских больных меланомой являются кандидатами на лечение специфическими ингибиторами мутированной киназы BRAF. Спектр мутаций не ограничивается аллелем c.1799T>A (p.V600E) – это свидетельствует о необходимости использовать диагностические методики, позволяющие выявлять все активирующие события в упомянутом гене.

Выводы

Наибольший шанс обнаружения мутации гена BRAF отмечается у молодых пациентов, а также в тех разновидностях меланом, для которых наиболее вероятна этиологическая роль УФ-ожога.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПРОТЕАСОМ В РАЗВИТИИ РАКА МОЛОЧНОЙ И ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗ: ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЛОЖЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

Астахова Т.М., Шарова Н.П., Шашова Е.Е., Плеханова А.С., Богомягкова Ю.В., Кондакова И.В.

ФГБУН Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва; ФГБУ НИИ онкологии СО РАМН, Томск; ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Актуальность

Выявление новых молекулярных механизмов развития онкологических заболеваний актульно как для фундаментальной науки, так и для приложения в медицинской практике. Настоящая работа посвящена исследованию особенностей функционирования протеасом в развитии таких быстро распространяющихся заболеваний, как рак молочной и щитовидной желез.

Материалы и методы

Исследовали образцы карциномы и условно нормальной ткани молочной железы 106 пациентов и образцы карциномы и условно нормальной ткани щитовидной железы 22 пациентов. Химотрипсинподобную активность протеасом определяли по гидролизу коммерческого флуорогенного субстрата Suc-LLVY-AMC. Экспрессию субъединиц протеасом оценивали методами Вестерн-блоттинга и иммунофлуоресцентного мечения клеток опухолей на срезах. Для статистического анализа результатов использовали программу Statistica 8.0.

Результаты

Обнаружено, что рост папиллярной карциномы щитовидной железы связан с повышением химотрипсинподобной активности протеасом, а также с увеличением экспрессии

двух форм иммунных протеасом, содержащих субъединицу LMP2, и активатора PA700 протеасом в клетках опухоли. Подобная связь обнаружена для злокачественных опухолей молочной железы, характеризующихся отсутствием рецепторов эстрогенов. Вместе с тем, изменения в пуле протеасом опухолей молочной железы не были сопряжены с присутствием или отсутствием рецепторов прогестерона в клетках опухоли. Выявлена связь роста опухоли и прогрессии метастазирования в лимфатические узлы с изменениями в пуле протеасом прилежащей к опухоли ткани в отсутствие рецепторов эстрогенов в клетках опухоли. Эти изменения касаются увеличения экспрессии активатора PA700 протеасом и иммунных протеасом, содержащих субъединицу LMP7.

Выводы

Итак, развитие рака молочной и щитовидной желез связано с изменениями в пуле протеасом. Субъединицы LMP2 и/или LMP7 и активатор PA700 могут быть мишенями для терапии карциномы щитовидной железы и карциномы молочной железы без рецепторов эстрогенов. Это важно, поскольку данная категория пациентов имеет наихудшие прогнозы восстановления.

КАСПАЗЫ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ПРИ РАЗВИТИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1 Багина У.С., 2 Романов А.А., 1 Ковчур П.И., 1 Волкова Т.О.

1 ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет»,
2 ГБУЗ «Республиканский Онкологический Диспансер »,
г. Петрозаводск, Россия.

Актуальность

Апоптоз и его нарушения обуславливают развитие многих патологических процессов, в том числе онкологических. Каспазы – цистеиновые протеазы, играющие ключевую роль в апоптозе. Поэтому дисрегуляция деятельности каспаз, например изменение их протеолитической активности, может способствовать выживанию клеток и дальнейшей малигнизации ткани.

Материалы и методы

Анализировали венозную кровь и послеоперационные образцы опухолевой ткани 38 пациенток ГБУЗ «РОД» г. Петрозаводска, имеющих гистологически верифицированный диагноз рака молочной железы (РМЖ): St I – 16, St II – 12, St III – 10. В качестве контроля использовали кровь 30 небеременных женщин, сопоставимых по возрасту, данным анамнеза и не имеющих онкопатологий, либо образцы морфологически нормальной ткани молочной железы. Определение активности каспаз -3, -6, -8, -9 проводили стандартным методом с помощью специфических субстратов, меченных флуоресцентной меткой (7-амино-4-трифторметилкумарин – AFC) («BioRad», США). Количество отщепленного AFC определяли на спектрофотометре BioWave II («Biochrom», Великобритания) при 395 нм через 30, 60, 90, 120, 150 и 180 мин после начала реакции. Относительную активность каспаз вычисляли как изменение интенсивности флуоресценции за заданный промежуток времени.

Результаты

Было обнаружено, что относительная активность каспаз-3, -8 и, в определенной степени, каспазы-9 в лимфоцитах периферической крови увеличивалась по мере развития опухоли. Разница в относительной активности этих каспаз между различными стадиями РМЖ была статистически значимой. Достоверных изменений в относительной активности каспазы-6 в лимфоцитах периферической крови при прогрессии РМЖ не выявлено. При этом активность всех изученных каспаз в опухолевой ткани постепенно уменьшалась в процессе онкогенеза. Более того, относительная активность каспазы-8 в опухолевых образцах при St III не определялась. Таким образом, повышенная активность каспаз в лимфоцитах периферической крови больных раком молочной железы может служить одной из причин уменьшения общего количества лимфоцитов, в том числе цитотоксических. Напротив, в клетках опухолевой ткани регистрируется снижение активности каспаз, что приводит к ингибированию апоптоза и способствует повышению выживаемости опухолевых клеток.

Выводы

Увеличение активности каспаз в лимфоцитах периферической крови и снижение их активности в опухолевой ткани коррелирует со стадией РМЖ, что позволяет предположить возможное использование каспаз в качестве дополнительных предикторных маркеров при развитии РМЖ. * Работа выполнена при финансовой поддержке ГК № 11.G34.31.0052 и госзадания № 1713.

ПОИСК МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ОТВЕТА НА ХИМИОТЕРАПИЮ ПРЕПАРАТАМИ ПЛАТИНЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

1 Баканова М.Л., 1, 4 Минина В.И., 1 Аносова Т.П., 2 Попов А.Н., 3 Титов В.А., 1 Савченко Я.А.

1 Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение науки Институт экологии человека СО РАН, г. Кемерово, Россия,
2 Областной популяционный канцер-регистр, г.Кемерово, Россия,
3 Кемеровский областной онкологический диспансер, г. Кемерово, Россия,
4 ФГБОУ ВПО Кемеровский государственный университет, г. Кемерово, Россия.

Актуальность

В число средств используемых для борьбы с раком легкого (РЛ), входят химиопрепараты, содержащие платину. Данные лекарственные препараты связываются с клеточной ДНК, повреждают её и таким образом противостоят клеточной репликации. Одним из путей восстановления клеток – это действие ферментов эксцизионной репарации нуклеотидов (NER): XpD, XpG, XpC.

Материалы и методы

Было обследовано 56 жителей Кемеровской области (51 – мужчина, 5 – женщин), которые поступили на лечение в Кемеровский областной онкологический диспансер с диагнозом РЛ. Все больные прошли стандартный курс химиотерапии (ХТ) с использованием препаратов платины. 26 человек показали более высокую эффективность лечения, а у 30 исследуемых больных выявлено прогрессирование заболевания (летальный исход или рецидив). У каждого испытуемого было взято письменное согласие на участие в исследовании.

Для типирования полиморфизма генов XpD T2251G (Lys751Gln, rs13181), XpG G3507C, (Asp1104His, rs17655), XPC C2815A (Lys939Gln, rs2228001) использовали коммерческую тест-систему «SNP-express» (НПФ «Литех», г.Москва). ПЦР проводили на амплификаторах ТЕРЦИК (НПФ «ДНК-Технология», Россия) по программе, рекомендованной производителем набора.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы StatSoft Statistica 6.0. Сравнение частот генотипов проводили с помощью четырехпольной таблицы сопряженности с поправкой Йетса на непрерывность вариации (c2). Силу ассоциации анализируемых признаков определяли с помощью величины отношения шансов (OR).

Результаты

Генотипирование пациентов, получавших стандартные курсы ХТ с препаратами платины показало, что в группе больных с прогрессированием заболевания наблюдались статистически значимое повышение частоты встречаемости гомозигот по мажорному генотипу GG (x^2=10,07; p=0,0024) гена репарации ДНК XpG (G3507C) и выявило положительную ассоциацию по данному генотипу (OR=7,92; 95% CI=1,99-33,47).

Ген XpG представляет собой эндонуклеазу которая вырезает поврежденный участок ДНК с 3´ конца цепи. [O'Donovan et al., 1994; Araujo et al., 2001; Ito et al, 2007]. Замена XpG Asp1104His располагается вблизи COOH–концевого домена белка и может существенно изменить способность взаимодействовать с другими белками NER (XpB, XpD, субъединицам TFIIH – комплекса) модифицируя репаративную способность [Wakasugi et al., 1999].

Повышение репаративной способности для носителей генотипа XpG GG [Jeon et al., 2003], может снижать эффективность ХТ. Уже были получены взаимосвязи полиморфного варианта гена XpG G3507C с результатом лечения оксалиплатином у больных колоректальным раком [Liu et al., 2012]. Выявлена связь XpG G3507C с прогрессией выживания на ранней и поздней стадии рака яичника [Caiola et al., 2013].

Чтобы исключить влияние дополнительного лечение (лучевая терапия, гормоноиммунотерапия) из обследования были исключены люди, у которых было проведено такое лечение. Установлено сохранение статистически значимого повышение частоты встречаемости гомозигот по мажорному генотипу GG (x^2=3,99; p=0,0457) гена репарации ДНК XpG (G3507C) у больных с прогрессированием заболевания.

При разделении исследуемых групп в зависимости от пола, наблюдалось статистически значимое увеличение частоты гомозигот GG (x^2=8,35; p=0,0048, OR=7,29; 95% CI=1,74–32,78) у больных РЛ мужчин с прогрессированием заболевания после лечения.

В группе женщин отличия не были найдены, возможно, это связано с малочисленностью группы, т.к. в исследуемой группе женщин всего 8,9%.

Анализ полиморфизма генов XpD T2251G (Lys751Gln, rs13181), XpC C2815A (Lys939Gln, rs 2228001) не выявили статистически значимых различий в изучаемой группе больных. Однако имеются данные литературы относительно

возможного влияния полиморфных вариантов генов XpD, XpC после ХТ при острой миелойдной лейкимии [Strom et al., 2010]. Установлена корреляция с клиническим исходом вариантов XpC C2815A у больных раком яичника, остеосаркомой при ХТ платиной [Kang et al.,2013, Caiola et al.,2009].

Выводы

ХТ имеет важное значение в лечении злокачественных новообразований. Одним из путей улучшения результатов терапии больных является индивидуализация лечения. Дальнейшие исследования по поиску молекулярно-генетических маркеров ответа на ХТ позволят прогнозировать эффективность препаратов ХТ, что возможно повысит эффективность терапии.

НЕРИБОСОМНЫЙ ЯДРЫШКОВЫЙ БЕЛОК B23/ НУКЛЕОФОЗМИН В ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ ТЕЛА МАТКИ: ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, СВЯЗЬ С ПРО-ГНОЗОМ

1 Бахарев С.Ю., 2 Бобров И.П., 1 Авдалян А.М., 1 Лазарев А.Ф., 3 Лушникова Е.Л., 3 Непомнящих Л.М.

1 Лаборатория исследований молекулярных характеристик опухоли, Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАН, (РФ, Барнаул).
2 ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет, кафедра патологической анатомии, (РФ, Барнаул).
3 ФГБНУ Институт молекулярной патологии и патоморфологии СО РАН, (РФ, Новосибирск).

Актуальность

Одним из ключевых аргирофильных белков клетки является нерибосомный ядрышковый белок B23/нуклеофозмин. Его значение сводится к рибосомальному синтезу, регуляции апоптоза за счет супрессии p53 и p14arf и пролиферации. Конечным функциональным актом белка является антиапоптотическое воздействие и остановка дифференцировки клетки.

Материалы и методы

В исследовании использовали операционный материал от больных ЛМ (45 случаев) и ЛМС (45 случаев), пролеченных за период 1986 – 2007 год в АКОД. Материал проводили по стандартной проводке. Для выявления количества Ag-ЯОР-белков срезы окрашивали азотнокислым серебром. В каждом случае определяли количество Ag-ЯОР-белков в виде гранул в нуклеолярном и кариоплазматическом кластерах в ядрах. Для оценки параметров NPM проводили ИГХ реакцию с антителами к Nucleofosmin в автоматическом иммуностейнере Ventana XT (клон FC-61911, «Monosan»). Оценивали тип реакции (ядерный, цитоплазматический или нуклеолярный), количество позитивных нуклеол на ядро, оценивали площадь позитивных нуклеол (в мкм^2) и интегральную оптическую плотность (IOD). Для оценки корреляций количества NPM с другими патоморфологическими параметрами использовали пороговые величины. При анализе 10-летней выживаемости использовали многофакторный анализ Кокса. При анализе взаимосвязи изученных параметров NPM в клетках ЛМС с прогнозом все случаи были рандомизированы на 2 группы больных: с благоприятным и с неблагоприятным прогнозом.

Результаты

Результатом иммуногистохимической реакции с антителами к NPM была ядрышковая локализация выявляемого белка, что было вполне логичным и сопоставимым с данными мировой литературы. Полученные данные показали, что различные варианты ЛМ не отличались друг от друга по количественным и качественным характеристикам NPM. В то же время были выявлены значимые отличия изученных параметров NPM в ЛМ и ЛМС. Индекс NPM, интегральная оптическая плотность и площадь позитивных нуклеол были значимо выше в ЛМС относительно ЛМ (65,9% ± 3,5 и 54,1% ± 4,3, 18450 ± 216 и 13257 ± 947 IOD, 1,2 ± 0,1 и 0,9 ± 0,05 мкм^2 соотв.). В ЛМС в зависимости от гистологического типа была выявлена статистически значимая дисперсия данных: минимальными количественными показателями характеризовался веретеноклеточный тип ЛМС: площадь позитивных нуклеол и интегральная оптическая плотность были значимо меньше, чем при ЛМС эпителиоидноклеточной и с большим количеством многоядерных клеток (72,8% ± 2,7 и 64,9% ± 3,9, 30006 ± 320 и 12826 ± 145 IOD, 1,8 ± 0,2 и 0,9 ± 0,09 мкм^2 соотв.). При поиске взаимосвязи характеристик NPM с клинико-морфологическими характеристиками ЛМ и ЛМС было выявлено, что значимых различий NPM между возрастными группами найдено не было. Размер ЛМ так же не был взаимосвязан с параметрами NPM. В то же время при ЛМС до 7 см., IOD позитивных нуклеол и, соответственно, количество белка, было значимо

меньше, чем в опухолях более 7 см. Так же при увеличении степени злокачественности ЛМС значимо увеличивались индекс IOD NPM в клетках опухоли (14681 ± 157 и 23161 ± 427 IOD соотв.). При прогрессировании стадии от I до II заболевания происходило увеличение индекса NPM и значимое снижение IOD позитивных нуклеол NPM (19974 ± 345 и 15402 ± 165 IOD). При анализе прогностической значимости количественных и качественных характеристик NPM в клетках ЛМС было выявлено, что рост индекса и IOD NPM сопряжен с неблагоприятным исходом: в случаях благоприятного исхода индекс и IOD NPM составили 61,8% ± 3,3 и 16925 ± 364 соотв., а при неблагоприятном исходе (больные погибли на момент исследования) – 72,6% ± 4,4 и 20536 ± 291 соотв., x^2 = 5,9, p = 0,002. В ЛМС при росте Ki67 снижался индекс и IOD NPM. При росте p53 происходил сонаправленный рост индекса и IOD NPM. При позитивном же рецепторном статусе ЛМС индекс и IOD были выше, чем при негативном.

Выводы

Преобладающим типом реакции с NPM в клетках ГМО различных гистологических типов была ядрышковая. Экспрессия NPM связана с рядом белков-регуляторов пролиферации и апоптоза. При многофакторном прогностическом анализе по Коксу параметры индекса и IOD NPM были значимыми, но не независимыми параметрами 10-летней выживаемости при x^2=5,9.

АКТИВАЦИОННЫЕ МАРКЕРЫ ЛИМФОЦИТОВ И ПОКАЗАТЕЛИ АПОПТОЗА В КРОВИ БОЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ И МИКРОИНВАЗИВНЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Белова Л.Л., Курмышкина О.В., Волкова Т.О., Ковчур П.И.

Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия

Актуальность

Рак шейки матки развивается как результат ВПЧ-инфекции и сопровождается активацией иммунных механизмов. Прогрессирование ЦИН протекает на фоне иммуносупрессии под воздействием различных факторов. Соотношение между процессами активации и подавления Т-клеточного звена иммунитета может определять риск развития РШМ.

Материалы и методы

В рамках данной работы были исследованы уровень экспрессии CD95 и активности каспаз, как ключевых медиаторов апоптоза, в циркулирующих лимфоцитах, а также содержание регуляторных Т-клеток в крови больных с ВПЧ-инфекцией, ЦИН и ранними стадиями РШМ. Образцы периферической крови были получены от 120 пациенток, проходивших лечение в ГБУЗ Республиканский онкологический диспансер. Обследовано 75 женщин с ЦИН и 45 – с плоскоклеточным РШМ IA стадии. Контрольную группу составили 30 здоровых женщин. Иммунофенотипирование лимфоцитов крови проводилось методом проточной цитофлуориметрии на приборе MACSQuant с использованием меченых моноклональных анти-CD антител (“Miltenyi Biotech”, Германия). Определение активности каспаз -3,-6,-8 и-9 проводили спектрофлуориметрическим методом с использованием AFC-меченных тетрапептидных субстратов (“BioRad”, США). Относительный уровень экспрессии мРНК каспаз оценивался методом ПЦР в режиме «реального времени».

Результаты

CD25 и CD95 представляют маркеры Т-клеток с двойственной функцией: являясь маркерами активации, CD25 одновременно характеризует популяцию иммуносупрессорных регуляторных Т-клеток, а CD95/APO-1/Fas определяет восприимчивость лимфоцитов к апоптогенным стимулам. Нами была проанализирована численность лимфоцитов с фенотипами: CD95+, CD3+95+/high, CD3+4+95+/high, CD3+8+95+/high. Выявлено достоверное повышение экспрессии CD95 в суммарной фракции лимфоцитов крови больных ЦИН и микроинвазивным РШМ, а также значимое увеличение численности CD3+95+/high Т-клеток (эффекторов) и CD3+4+95+/high Т-хелперов ($p < 0.05$), в сравнении с группой контроля, однако, в популяции Т-киллеров подобные изменения не наблюдались. Обнаружено существенное увеличение активности CD95-регулируемой каспазы-8 и эффекторной каспазы-3 в лимфоцитарной фракции больных ЦИН и РШМ, указывающее на возможную активизацию апоптоз-ассоциированных процессов, вызванных внешними стимулами. Увеличение активности каспазы-6 наблюдали в 25% случаев ЦИН и большинстве случаев РШМ IA стадии. В отличие от каспаз -3, -6 и -8, для каспазы-9, инициирующей внутренний путь апоптоза, показано снижение активности, по сравнению

с контролем. В отношении уровня экспрессии мРНК каспаз закономерных изменений не выявлено. Содержание CD25-позитивных лимфоцитов в крови больных было достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0.05$). Субпопуляцию регуляторных Т-лимфоцитов идентифицировали по фенотипам CD4+25+/high и CD4+25+127dim/negFoxP3+. Наблюдалось достоверное увеличение числа циркулирующих клеток с указанными фенотипами на ранних, интраэпителиальных этапах развития РШМ. Таким образом, развитие злокачественной патологии шейки матки на самых ранних этапах сопровождается увеличением экспрессии активационных Т-маркеров и одновременным повышением уровня апоптоза лимфоцитов и численности регуляторных Т-клеток, что подкрепляет представление о возможном системном влиянии ВПЧ/ЦИН на иммунный статус.

Выводы

Обнаруженные отклонения отражают нарушения механизмов иммунной защиты, формирующие пермиссивные условия для развития заболевания. Работа выполнена при поддержке грантов НК-1404-32098 (РФФИ), 11.G34.31.0052 (Постановление 220), Программой стратегического развития ПетрГУ на 2012–2016 гг. и госзадания в сфере научной деятельности № 1713.

АНАЛИЗ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНУТРИБРЮШИННОГО ХИМИОПЕРФУЗИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ С ДИОКСАДЭТОМ НА МОДЕЛИ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ЯИЧНИКА У КРЫС

Беляева О.А., Беспалов В.Г., Киреева Г.С., Сенчик К.Ю., Стуков А.Н., Беляев А.М.

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

Актуальность

Внутрибрюшинная (в/б) химиоперфузия показала себя как эффективный способ лечения пациентов с диссеминированным раком яичника, однако результаты различных исследований остаются противоречивыми. Вопрос безопасности выполнения данной интраоперационной процедуры также является спорным и является предметом проводимых исследований.

Материалы и методы

Работа проведена на 65 крысах-самках Вистар. Использована асцитная опухоль яичника (ОЯ) и препарат из группы алкилирующих цитостатиков диоксадэт, который вводили в ранее установленных максимально переносимых дозах. ОЯ перевивалась в/б в количестве 1×107клеток, после чего крыс рандомизировали на 4 группы: I – контроль, в/б введение 0,5 мл физиологического раствора ($n = 19$); II – в/б введение диоксадэта в дозе 1,5 мг/кг массы тела ($n = 19$); III – нормотермическая интраперитонеальная химиоперфузия (НИПХ) с диоксадэтом – 30 мг/кг ($n = 14$), IV – гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия (ГИПХ) с диоксадэтом – 15 мг/кг ($n = 13$). Все манипуляции проводили однократно через 48 часов после перевивки ОЯ. Во время НИПХ и ГИПХ у крыс контролировались частота дыхания, частота сердечных сокращений (ЧСС), регистрировалась электрокардиограмма с помощью аппаратного комплекса «Телец». Крыс ежедневно взвешивали в течение 10 дней после перфузии. Эффективность лечения оценивали по медиане продолжительности жизни (МПЖ) животных. Результаты эксперимента подвергали статистической обработке с помощью программы SPSS Statistics 17.0.

Результаты

Анализ показателей витальных функций показал, что ЧСС крыс во время НИПХ (320 ± 28 уд./мин.) и ГИПХ (335 ± 23 уд./мин.) с диоксадэтом находилась в пределах референсных значений (370–580 уд./мин.). Однако при ГИПХ ЧСС была достоверно выше по сравнению с НИПХ ($p = 0,019$). Частота дыхания крыс во время ГИПХ (106 ± 7 дых./мин.) с диоксадэтом также была выше, чем во время НИПХ (89 ± 8 дых./мин., $p = 0,011$), но не выходила за пределы референсных значений (40–80 дых./мин.). Характер ритма сердца крыс во время НИПХ и ГИПХ с диоксадэтом был синусовый, правильный, зубцы P и T во всех случаях были положительными; показатели предсердно-желудочковой проводимости, внутрижелудочковой проводимости, продолжительности электрической систолы не выходили за пределы референсных значений. Таким образом, экспериментальные технология и режимы НИПХ и ГИПХ не вызывают существенных изменений в показателях витальных функций крыс-самок во время операции. Послеоперационной гибели животных отмечено не было. Регистрировались такие осложнения в/б химиоперфузии,

как диарея, перитонит, пневмония, в/б кровотечение. ГИПХ с диоксадэтом ассоциировалась с большим числом послеоперационных осложнений и отличалась худшей переносимостью, чем НИПХ. Частота послеоперационных осложнений после НИПХ с диоксадэтом составила 14%, после ГИПХ – 31%. Относительная масса тела крыс после НИПХ с диоксадэтом достигала минимального значения (92%) ко второму послеоперационному дню и полностью восстанавливалась на шестой день после перфузии. После ГИПХ с диоксадэтом относительная масса тела крыс снижалась в течение шести дней после перфузии (до 90%) и не возвращалась к 100% до десятого послеоперационного дня. МПЖ крыс после НИПХ с диоксадэтом составила 31 день, что статистически значимо отличалась от МПЖ нелеченых животных (9 дней, p = 0,001), но достоверно не превышало МПЖ крыс после инъекционного в/б введения диоксадэта (28 дней, p = 0,661). Для ГИПХ с диоксадэтом было достигнуто потенцирование противоопухолевого действия препарата и гипертермии, что выражалось в максимальной медиане продолжительности жизни (МПЖ) крыс среди всех рассматриваемых групп – 49 дней. Данное значение МПЖ было достоверно выше МПЖ крыс контрольной группы (9 дней, p < 0,001) и крыс, получавших диоксадэт в/б (28 дней, p = 0,020).

Выводы

В эксперименте НИПХ и ГИПХ с диоксадэтом имеют приемлемый профиль безопасности и отличаются хорошей переносимостью как в интра-, так и послеоперационном периоде. ГИПХ с диоксадэтом вызывает большее число послеоперационных осложнений, но более эффективно тормозит рост диссеминированного рака яичника, чем НИПХ.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОРМОТЕРМИЧЕСКОЙ И ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ С ЦИСПЛАТИНОМ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Беспалов В.Г., Киреева Г.С., Беляева О.А., Сенчик К.Ю., Гафтон Г.И., Гусейнов К.Д.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
ФГБ ВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Цисплатин широко используется в химиоперфузионном лечении диссеминированного рака яичника, но только в условиях гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ). Нормотермическая интраперитонеальная химиоперфузия (НИПХ) с цисплатином потенциально более безопасна, но ее эффективность остается неизученной.

Материалы и методы

Исследование проведено на 61 крысе-самке Вистар. Крысам перевивалась опухоль яичника (ОЯ) внутрибрюшинно (в/б) в количестве 1×107 клеток. 57 крыс были рандомизированы на 4 группы: I – контроль, в/б введение 0,5 мл физиологического раствора (n = 19); II – в/б введение цисплатина в максимально переносимой дозе (МПД) – 4 мг/кг массы тела (n = 12); III – НИПХ с цисплатином в МПД – 40 мг/кг массы тела (n=12), IV – ГИПХ с цисплатином в МПД – 20 мг/кг массы тела (n = 14). Все манипуляции проводились через 48 часов после перевивки ОЯ. Крыс в группах III и IV ежедневно взвешивали в течение 10 дней после перфузии. Эффективность проводимого лечения оценивали по медиане продолжительности жизни (МПЖ) животных. Для оценки содержания цисплатина в перфузате и периферической крови еще у 4 крыс с ОЯ выполнялась ГИПХ с цисплатином в МПД (количество введенного цисплатина составило 5 мг). Забор образцов перфузата и крови проводился на 10, 20, 30 и 40 минутах от начала перфузии. Количественное определение цисплатина выполняли на масс-спектрометре ICP-MS X Series II (Thermo Fisher Scientific, США). Расчет концентрации цисплатина проводился по калибровочным графикам.

Результаты

Послеоперационной гибели животных отмечено не было. Осложнениями в/б химиоперфузии у крыс были пневмония, перитонит, диарея, в/б кровотечение. У одной крысы из группы IV были отмечены спайки в брюшной полости. В группе II с в/б введением цисплатина у единичных крыс наблюдали диарею, других осложнений не зарегистрировано. При НИПХ с цисплатином частота развития послеоперационных осложнений составила 8%, при ГИПХ – 43%. После НИПХ относительная масса тела крыс снижалась до 88% к третьему послеоперационному дню и возвращалась к 100% к седьмому дню после

перфузии. После ГИПХ относительная масса тела животных снижалась до 84% к шестому послеоперационному дню и не восстанавливалась до 100% даже к десятому дню после перфузии. Таким образом, послеоперационный период у крыс после ГИПХ с цисплатином протекал тяжелее, чем после НИПХ. МПЖ крыс с ОЯ после выполнения НИПХ с цисплатином составила 37,5 дней, что достоверно выше МПЖ крыс контрольной группы (9 дней, $p < 0,001$) и МПЖ крыс, которым цисплатин вводили в/б (19,5 дней, $p = 0,037$). В свою очередь, после ГИПХ с цисплатином МПЖ крыс составила 25,5 дней, что достоверно не отличалось ни от МПЖ животных после в/б введения препарата (19,5 дней, $p = 0,354$), ни от МПЖ крыс после НИПХ (37,5 дней, $p = 0,256$). Следовательно, противоопухолевые эффекты цисплатина были сопоставимы при НИПХ и ГИПХ. Во время ГИПХ концентрация цисплатина в перфузате резко снижалась, начиная с 20 минуты перфузии, и к 40 минуте составила 53,5% от первоначального значения. Концентрация цисплатина в плазме крови увеличивалась на протяжении перфузии, но не превышала 1,2% от общей дозы. Из литературных данных известно, что при в/б инъекции крысам в дозе 7,5 мг/кг пик концентрации цисплатина в плазме крови достигается к 5-й минуте после введения и составляет 12,2 мкг/мл. В нашем исследовании доза цисплатина для ГИПХ почти в три раза превышала указанную выше дозу для в/б введения и составляла 20 мг/кг. При этом максимальная концентрация цисплатина в плазме крови крыс обнаруживалась на 40-й минуте перфузии и составила всего 3,75 мкг/мл. Таким образом, ГИПХ обеспечивала значительное накопление цисплатина в брюшной полости при минимальной системной абсорбции.

Выводы

Совокупность результатов безопасности и эффективности применения НИПХ и ГИПХ с цисплатином в эксперименте может являться основанием для пересмотра рациональности сочетания гипертермии и в/б химиоперфузии с цисплатином в клинической практике. ГИПХ с цисплатином имеет фармакокинетическое преимущество перед обычным в/б введением препарата.

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ХРОНОСТРУКТУРЫ ВЗРОСЛЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Бланк М.А., Бланк О.А., Корнелиссен Ж.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия
Центр хронобиологии им. Ф. Хальберга, Миннеаполис, США

Актуальность

Ранее ряд хронобиологических исследований позволил выявить существенные изменения биологических ритмов разной периодичности в отношении показателей жизнедеятельности экспериментальных животных и человека, сопровождающие развитие злокачественного новообразования. Цель исследования – изучение гендерных различий этих нарушений.

Материалы и методы

Данные регулярных измерений частоты сердечных сокращений (ЧСС) и температуры тела (Т) взрослых онкологических больных, производившиеся на протяжении 3,5 суток, были подвергнуты углублённому хронобиологическому анализу. Результаты косинор-анализа первичного материала группы ранее не леченных больных, группы пациентов, введённых в клиническую ремиссию и группы больных, у которых был выявлен рецидив заболевания, были сопоставлены между собой. В первую очередь, были вычислены логарифмические отношения амплитуд циркасемисептанных (полунедельных) и циркадианных (околосуточных) ритмов ЧСС и Т. Были проведены однофакторный анализ ANOVA, линейный регрессионный анализ мизоров ритмов ЧСС и Т, 24-часовых амплитуд ЧСС и Т, циркасемисептанных и циркадианных амплитуд ЧСС и циркасемисептанных и циркадианных амплитуд Т соответственно. Во всех случаях регрессии были рассчитаны для всех данных независимо от принадлежности к группе, а также отдельно для каждой группы пациентов. Такой же анализ был проведён в отношении данных хронобиологического обследования мужчин и женщин по отдельности.

Результаты

Анализ параметров циркадианных и циркасемисептанных ритмов изменения ЧСС и Т взрослых онкологических больных позволил выявить следующее.

1. В группах ранее не леченных больных и пациентов, у которых был выявлен рецидив

заболевания, относительная выраженность циркасемисептанного компонента ЧСС больше. Развитие рецидива сопровождается нарастанием выраженности циркасемисептанного компонента ЧСС в сравнении с параметрами ритмов, определённых до начала лечения. Статистическая значимость получена только в подгруппах женщин. Аналогичные нарушения ритмов и у мужчин, и у женщин выявлены в отношении показателя Т.

2. В группе пациентов, введённых в длительную клиническую ремиссию, отмечено увеличение циркадианной амплитуды ЧСС, а в группе больных, у которых был выявлен рецидив заболевания – уменьшение циркадианной амплитуды ЧСС у женщин, но не у мужчин. У мужчин это различие статистически значимо только при сравнении групп первичных ранее не леченных больных и пациентов, введённых в длительную ремиссию.

3. В подгруппах мужчин, в отличие от женщин, циркадианная амплитуда Т больше во время ремиссии и меньше – во время рецидива (снижение амплитуды в сравнении с амплитудой ритма, регистрировавшегося до начала лечения расценено как тенденция).

4. Корреляция мизоров и 24-часовых амплитуд ЧСС и Т выявлена как у мужчин, так и у женщин в каждой исследованной группе.

5. Амплитуды циркасемисептанных и циркадианных ритмов ЧСС коррелируют, в первую очередь, у женщин. Аналогично коррелируют и амплитуды ритмов Т.

6. Статистическая значимость отклонений параметров ритмов ЧСС и Т взрослых онкологических больных от параметров ритмов, определяемых в норме, различается в подгруппах мужчин и женщин.

Выводы

Результаты нашего исследования полностью согласуются с данными, полученными В.И.Шапошниковой, установившей различия хроноструктуры половозрелых здоровых мужчин и женщин. Таким образом, гендерные различия ритмообразовательной функции наблюдаются не только в норме, но и у взрослых больных со злокачественными новообразованиями.

ДЕСИНХРОНОЗ КАК ОДНО ИЗ ПРОЯВЛЕНИЙ СИНДРОМА КАНКРОФИЛИИ

Бланк О.А., Бланк М.А., Корнелиссен Ж.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия
Центр хронобиологии им. Ф. Хальберга, Миннеаполис, США

Актуальность

Понятие синдрома канкрофилии было сформулировано В.М. Дильманом ещё в прошлом веке, однако, полный спектр проявлений этого синдрома остаётся до конца не определённым, постоянно пополняется данными новых исследований и нуждается в дальнейшем изучении.

Материалы и методы

Начиная с 1993 года научная группа «Хрономедицина» работает над созданием базы данных для изучения особенностей временной организации (хроноструктуры) онкологических больных. К настоящему времени в базе содержатся первичные данные более 600 хронобиологических обследований – результаты регулярных замеров частоты сердечных сокращений (ЧСС) и температуры тела (Т) на протяжении 3–3,5 суток. Интегративные показатели ЧСС и Т определяют интенсивность общего обмена, их динамика отражает колебания всех происходящих в организме процессов, а измерения их величин доступны и точны. База данных содержит информацию об изменениях ЧСС и Т первичных больных солидными злокачественными новообразованиями и злокачественными лимфомами, пациентов, обследованных в период проведения противоопухолевого лечения, лиц введённых в длительную ремиссию и больных, у которых диагностирован рецидив заболевания. Отдельная база содержит первичный материал хронобиологического обследования практически здоровых добровольцев. Основным математическим методом выявления ритмических колебаний изучаемых показателей служил индивидуальный косинор-анализ.

Результаты

Поперечные исследования выявили грубые нарушения ритмообразовательной функции – сглаживание и рассогласованность циркадианных (околосуточных) ритмов ЧСС и Т у большинства обследованных в группах первичных, ранее не леченных больных солидными новообразованиями и злокачественными лимфомами, и в группах пациентов, у которых был выявлен рецидив заболевания. В случаях сохране-

ния циркадианных ритмов изменения ЧСС и Т обнаруживались отличия величины их амплитуды и акрофазы. Кроме того, в перечисленных группах онкологических больных отмечено появление циркасемисептанных (полунедельных) ритмов изучаемых показателей, в норме регистрируемых только у новорожденных детей и глубоких стариков. Статистические различия с результатами хронобиологического обследования практически здоровых волонтёров значимы.

В группе больных злокачественными лимфомами, введённых в длительную ремиссию, нормальные циркадианные ритмы ЧСС и Т в большинстве случаев восстанавливались, и статистические различия в характеристиках этих ритмов с характеристиками ритмов практически здоровых волонтёров исчезали.

Результаты хронобиологического обследования 3 близнецовых пар, в которых только один близнец был носителем онкологического заболевания, а другой был здоров, также выявили значимые различия в характеристиках циркадианных ритмов ЧСС и Т.

Продольные исследования больных злокачественными лимфомами (максимальный срок наблюдения 20 лет) подтвердили результаты поперечных исследований и позволили сделать следующие заключения.

1. Развитие злокачественного новообразования сопровождается нарушением суточной временной организации, проявляющимся в сглаживании или рассогласовании ритмов ЧСС и Т.

2. Нарушение хроноструктуры организма онкологического больного проявляется возникновением ритмов с периодами, нетипичными для хронобиологического профиля здорового человека.

3. Во время рецидива онкологического заболевания наблюдаются аналогичные нарушения хроноструктуры организма.

4. В период ремиссии происходит нормализация хроноструктуры организма, выражающаяся в восстановлении согласованных суточных ритмов ЧСС и Т.

Выводы

Полагаем, что выявленные нарушения хроноструктуры организма онкологического больного – одно из неспецифических проявлений синдрома канкрофилии, введённого в арсенал теоретической онкологии В.М. Дильманом. Сам метод оценки хроноструктуры человека удобен, прост и применим в телемедицине. Особая привлекательность метода в неинвазивности.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ RASSF1A, SEMA3B И RARB2 ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Брага Э.А., Пронина И.В., Логинов В.И.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

Актуальность

Важную роль в поддержании уровня и специфичности экспрессии белоккодирующих генов человека играют эпигенетические механизмы, нарушение которых может привести к изменению функций генов и злокачественному перерождению клеток, что считается одной из основных причин возникновения рака.

Материалы и методы

В работе использовали образцы первичных опухолей молочной железы (РМЖ), взятые от пациентов, не подвергавшихся ранее лучевой или химиотерапии. Отбирали образцы с содержанием опухолевых клеток не менее 70%. Профиль метилирования CpG-островков генов RASSF1A, SEMA3B и RARB2 определяли с помощью метилспецифичной ПЦР. Изменения уровня мРНК и пре-микроРНК определяли полуколичественным анализом продуктов ОТ-ПЦР. Учитывали изменения количества мРНК в опухолях по сравнению с условной нормой в 5 или более раз. В качестве контрольного гена использовали ген B2M. Статистические корреляции анализировали с помощью непараметрической ранговой корреляции Спирмана и с применением точного критерия Фишера. Достоверность корреляции по Спирману (Rs) проверяли с помощью t-теста Стьюдента: $t = Rs/\sqrt{((1-Rs2)/(N-2))}$ с числом степеней свободы $v = N–2$, где N – размер выборки. Уровень значимости принят равным 10–7.

Результаты

С использованием компьютерных баз данных, в частности, MicroRNAdb (http://bioinfo.au.tsinghua.edu.cn/microrna db/), miRWalk (http://www.ma.uni-hei-delberg.de/apps/zmf/mirwalk/) и miRBase (http://www.mir-base.org/) и биоинформатического анализа, были с формированы пары микро-РНК – ген-мишень: miR-129-2 и miR-9-1 – RASSF1A, SEMA3B и RARB2, miR-17–RARB2 и miR-24-2 – RASSF1A.

Нами было показано, что частота метилирования генов RASSF1A, SEMA3B и RARB2 при РМЖ достоверно выше, чем в прилежащей гистологически нормальной ткани (P ≤ 0.05 по Фишеру). Для гена RARB2 выявлена статистически значимая корреляция (P = 8.2x10–7, по Спирману, соответственно) между изменением метилирования и уровнем экспрессии, что предполагает важную роль метилирования в регуляции экспрессии этого гена при РМЖ. Кроме того, выявлена значимая отрицательная корреляция (P≈10–13–10–16 по Спирману) между изменениями уровней экспрессии miR-129–2, miR-9-1 и miR-24-2 и их гена-мишени RASSF1A. Обратная зависимость между уровнями экспрессии генов микроРНК и их гена-мишени согласуется с известным механизмом подавления экспрессии белок-кодирующих генов под действием микроРНК.

Выводы

Согласно полученным данным, ген RASSF1A является мишенью для miR-129-2, – 9–1 и – 24–2, что важно для развития представлений о способах регуляции его экспрессии и их роли в онкогенезе. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 14-15-00654.

АЛЬТЕРНАТИВНАЯ СИСТЕМА КРОВОСНАБЖЕНИЯ ОПУХОЛИ

Вартанян А.А.

ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, НИИ ЭДиТО

Актуальность

Долгое время неоангиогенез рассматривался как единственная возможность доставки в опкхоль питания и кислорода. В последние годы были идентифицированы альтернативные механизмы васкуляризации опухоли.

Материалы и методы

В работе были тспользованы методы культивирования клеток, электрофорез и вестерн блот, иммуногистохимя и иммуноцитохимия.

Результаты

Формирование васкулярных каналов в отсутствии эндотелиальных клеток и фибробластов, ограниченных базальной мембраной, получило название васкулогенная мимикрия. Тот факт, что васкулярные каналы, выстланные опухолевыми клетками, присутствуют практически во всех злокачественных заболеваниях, говорит о том, что по всей видимости, мы имеем дело с новой характеристикой опухолевой клетки.

В докладе будут обсуждаться

1. Клиническое значение васкулогенной мимикрии
2. Статус васкулогенной мимикрии в условиях блокирования ангиогенеза опухоли
3. Коммуникация агрессивной опухоли с мезенхимальными стволовыми клетками в васкулогенной мимикрии

Выводы

Впервые выдвигается гипотеза, что васкулогенная мимикрия является такой же органической составляющей злокачественной опухолевой клетки, как инактивация апоптоза, индукция ангиогенеза, способность к метастазированию, нестабильность генома

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА ПЕЧЕНИ ХОМЯКОВ

Верин В.К., Мерабишвили Э.Н., Волкова Р.И., Иванов В.В.

БГОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ», Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

На протяжении последних трех десятилетий медиана выживаемости больных раком печени не превышает трех месяцев, т.е. через три месяца погибает половина всех первично зарегистрированных больных. Важное значение приобретают механизмы возникновения злокачественных новообразований.

Материалы и методы

Опыт производился на 185 золотистых хомяках. ДАБ вводился ежедневно через рот с помощью зонда в масляном растворе в количестве 45–50 мл на 1 кг веса тела животного. Одна контрольная группа получала только растительное масло дополнительно к обычному рациону, другая контрольная группа была интактная. Самки, находящиеся в опыте, получали канцероген в течение беременности и лактации. Биохимически определялось наличие ДАБ в печени плодов 20 дней и у новорожденных с помощью сульфат-кадмиевого метода. Материалы исследования с применением общегистологических и некоторых гистохмических методик у трех последовательных поколений хомяков.

Результаты

Биохимическая проба на обнаружение ДАБ в печени 20-дневных плодов у новорожденных животных была положительной. У хомяков, которым канцероген вводился в половозрелом возрасте не менее полутора лет, частота опухолеобразования составила 44%, У хомяков в первом поколении самый ранний срок образования опухолевого участка был отмечен у 11-месячного животного, во втором и третьем поколениях опухолевые участки были обнаружены через 10 и 10.5 месяцев. Через полтора года частота опухолеобразования печени в первом поколении составила 53%, во втором – 59%, в третьем – 67%. Печень хомяков во всех поколениях в первые сутки не имела дефинитивного строения, в ней наблюдались дистрофические и некробиотические изменения. Печень одномесячных хомяков всех поколений приобретает свойственное ей строение. Однако в ней отмечались процессы дистрофического и некробиотического характера, которые усиливались в печени 2-х, 3-х и 6-ти месячного возраста. В печени 7–8-ми месячных хомяков наблюдалось затихание некротических и дистрофических явлений и нарастание гиперпластических процессов во всех поколениях. Гепатоцеллюлярные опухоли через 1,5 года эксперимента у хомяков не были обнаружены. У них определялись аденоматозные узлы и холангиоцеллюлярные опухоли.

Выводы

В эксперименте у золотистых хомяков развились только аденоматозные и холангиоцеллюлярные опухоли, а у интактных животных и у получавших растительное масло опухоли не выявлены.

НЕИНВАЗИВНАЯ FISH-ДИАГНОСТИКА РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ЕГО РЕЦИДИВОВС ПОМОЩЬЮ ДНК-ЗОНДА «AURKA»

Воробцова И.Е., Семёнов А.В., Доброгорская М.В.

ФГБУ «Российский Научный Центр Радиологии и Хирургических Технологий», Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Актуален поиск неинвазивных методов диагностики рецидивов РМП, пригодных для систематических повторных обследований больных.

Материалы и методы

Несмотря на высокую чувствительность и специфичность неинвазивного FISH-метода диагностики РМП по клеткам осадка мочи с помощью набора флуоресцентных ДНК-зондов к центромерным участкам хромосом 3, 7, 17 и локусу 9p21 (UroVysion), широкое использование его в клинической практике затруднено из-за высокой стоимости набора. На выборке из 100 пациентов оценивали диагностическую информативность значительно более дешёвого флуоресцентного ДНК-зонда AURKA, который специфично гибридизуется с 20q13 локусом, где находится ген, контролирующий сегрегацию хромосом в митозе. Гиперэкспрессия этого гена из-за увеличения числа копий 20-й хромосомы характерна для разных опухолей, в том числе и для РМП.

Результаты

Сравнивали результаты «AURKA» теста с данными «UroVysion» теста и результатами цистоскопии. При отсутствии (по данным UroVysion теста) РМП количество флуоресцентных сигналов AURKA в клетках осадка мочи составило в среднем 2,03 ± 0,01, при наличии опухоли – 2,90 ± 0,18 ($p < 0,05$), а доля аномальных клеток (с количеством сигналов больше 2-х) – 2,6 ± 0,6% (lim 0–8) и 37,9 ± 7,5% (lim12–84) соответственно.

Выводы

Таким образом, при нахождении среди 100 просмотренных уротелиальных клеток более 8 клеток (верхний предел варьирования в контроле) с количеством сигналов более 2, случай можно оценивать как «положительный». Тест «AURKA» выявил больше «положительных» случаев по сравнению с цистоскопией и UroVysion.

ИЗМЕНЧИВОСТЬ ГЕНА TP53 У БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И., Максимов В.Н.

ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАН, г. Новосибирск, Россия
ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия

Актуальность

В текущей версии IARC TP53 Mutation Database R17 информация о частоте и спек-

тре мутаций в гене TP53 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ) в Российской популяции не представлена. Также мало изученными при ДВККЛ являются метилирование промотора и потеря гетерозиготности в гене TP53.

Материалы и методы

Пилотную группу обследования составили 14 пациентов с ДВККЛ. Материалом для исследования служила ДНК, выделенная из парафиновых срезов опухолевой ткани. Поиск мутаций в кодирующей последовательности 5–10 экзонов и примыкающих участков интронов гена TP53 проводился методом прямого авоматического секвенирования по Сэнгеру. Гиперметилирование промотора TP53 в ткани опухоли изучалось методом метил-чувствительной ПЦР. Денатурация ДНК, бисульфитная конверсия и очистка ДНК проводилась с применением наборов EZ DNA Methylation и EZ DNA Methylation-Gold фирмы Zymo Research. Потеря гетерозиготности TP53 и микросаттелитная нестабильность определялись методом ПЦР по микросателлитному участку D17S796 в локусе 17p13.1.

Результаты

Метилирование промотора TP53 было выявлено у 1 больного из группы исследования. У 2 пациентов были выявлены однонуклеотидные замены, не описанные в базе данных PubMed. У одного больного замена представляла собой нонсенс-мутацию Arg196Term, приводящую к образованию стоп-кодона и досрочно терминирующую трансляцию. У второго пациента выявлены две миссенс мутации в гомозиготном состоянии. Обе мутации – Leu130Phe и Arg156Cys – приводили к аминокислотным заменам в ДНК-связывающем домене белка, первая из которых, согласно данным анализа функциональной значимости аминокислотной замены с помощью сервиса PolyPhen-2, с высокой долей вероятности приводит к инактивации p53. Анализ микросателлитного маркера D17S796, расположенного в локусе 17p13.1, в опухолевой и здоровой тканях больных ДВККЛ, показал, что у пациента с мутациями Leu130Phe и Arg156Cys имеется потеря гетерозиготности в гене TP53.

Выводы

В пилотной группе обследования из 14 больных ДВККЛ были выявлены 1 случай метилирования промотора TP53, одна нонсенс мутация и 1 миссенс мутация, потенциально нарушающая функцию p53 и сочетающаяся с потерей гетерозиготности в антионкогене TP53.

ПЕРВИЧНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ И ДЕФИЦИТ ФУНКЦИИ ГЕНА TP53

Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И., Максимов В.Н.

ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАН, г. Новосибирск, Россия
ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия

Актуальность

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) характеризуется хорошим ответом на терапию по протоколу R-CHOP. Введрение ритуксимаба в схемы лечения ДВККЛ не смогло преодолеть неблагоприятного значения мутаций в гене TP53. Однако, изучение кодирующей последовательности TP53 не входит в рутинные схемы обследования пациентов с ДВККЛ в России.

Материалы и методы

Пациент Е., 37 лет, поступил в Городской гематологический центр г. Новосибирска в апреле 2014 г. с жалобами на сухой кашель и слабость в течение 2,5 месяцев, лихорадку до 37,5С и увеличение надключичного лимфоузла слева в последние 2 недели. Получал антибактериальную и отхаркивающую терапию у терапевта по месту жительства без эффекта. По результам обследования выставлен диагноз: ДВККЛ из активированных клеток (CD20+) IV стадии с поражением средостения (bulky disease), надключичного лимфоузла слева, костного мозга. Промежуточная-высокая группа риска, согласно индексу IPI. Проведено 4 курса терапии по протоколу R-CHOP. При рестадировании – уменьшение объема опухолевой массы менее, чем на 50%. В настоящее время после еще 4 курсов терапии по протоколу R-CHOEP достигнута лишь частичная ремиссия, планируется проведение ТГТ на область средостения.

В ходе ретроспективного анализа из парафиновых срезов опухолевой ткани выделена ДНК. Методом прямого авоматического секвенирования по Сэнгеру выполнен поиск мутаций в кодирующей последовательности TP53. Дополнительно изучался микро-

сателлитный маркер D17S796 в опухолевой и здоровой ткани.

Результаты

У пациента были выявлены две миссенс мутации – Leu130Phe и Arg156Cys – в гомозиготном состоянии, не описанные в базе данных PubMed, приводящие к аминокислотным заменам в ДНК-связывающем домене белка. Первая из замен, согласно данным анализа функциональной значимости аминокислотной замены с помощью сервиса PolyPhen-2 (Adzhubei I.A. et al., 2010), с высокой долей вероятности приводит к инактивации p53. Анализ микросателлитного маркера D17S796, расположенного в локусе 17p13.1, в опухолевой и здоровой тканях больного, показал, что у пациента имеется потеря гетерозиготности в гене TP53.

Выводы

Клинический случай демонстрирует сложности диагностики лимфом при висцеральной локализации лимфоаденопатии и важность оценки статуса гена TP53 на этапах выбора первой программы терапии для решения вопроса о ее интенсификации. Первичная резистентность лимфомы у пациента Е. может быть связана с дефицитом функции p53.

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЭКОВИНА В ИНЪЕКЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

Выпова Н.Л., Махкамов У.У., Гойипова С.К., Гафуров Д.Р., Еникеева З.М.

Республиканский Онкологический Научный центр, г. Ташкент, Узбекистан

Актуальность

Дэковин, водорастворимый аналог дэкоцина, с ЛД50 430 мг/кг, в 1,7 раз менее токсичен, чем дэкоцин, и более эффективен, показана его выраженная способность усиливать действие облучения, в этой связи появилась возможность лечения этим препаратом опухолей при разных путях парентерального 4–5 кратного введения

Материалы и методы

Целью работы были токсикологические исследования препарата при внутрибрюшинном применении.

Методы исследования: хроническую токсичность препарата дэковина изучали на 40 крысах и 80 мышах обоего пола. Первая группа животных служила контролем, 2, 3, 4 группам препарат вводили в дозах ТД, 2ТД, 4ТД. Крысам вводили дэковин в течение 15 дней, ежедневно один раз в день, мышам – в течение 30. За животными вели наблюдение не только после каждой инъекции дэковина, но и в течение 1 месяца после последней инъекции. Определяли еженедельно массу тела животных. Проводилось изучение морфологического состояния периферической крови и воздействие на функцию почек и печени (биохимические показатели) у крыс через каждые 5 дней, у мышей-через 10 дней и через 30 дней после последнего введения препарата. После применения препарата проведены патоморфологические исследования внутренних органов животных

Результаты

Полученные результаты. При ежедневном внутрибрюшинном многократном введении препарат не влияет на поведение и динамику веса мышей и крыс, не оказывает токсического действия на функцию почек. Дэковин в дозах 2ТД, 4ТД оказывает токсическое действие на периферическую кровь и биохимические показатели, которые через 1 месяц восстановительного периода были в пределах физиологической нормы. Гистологическое изучения внутренних органов показало, что применение терапевтической дозы препарата не вызывало существенных отклонений. Однако при применении максимальной дозы препарат вызывает изменения в легких, небольшие изменения в сердце, печени и тонком кишечнике. При изучении элементов общей фармакологии дэковин в дозе 5 мг/кг при в/в введении вызывал постепенное повышение уровня артериального давления от 30 до 45 мм. ртст. и в течение 90–150 мин минут возвращалось к норме. Дэковин обладает слабым кумулятивным действием, не оказывает раздражающего действия, как на слизистую оболочку глаза кролика, так и кожу крыс и не обладает аллергенным действием.

Выводы

Проведенные исследования позволяют предложить препарат в виде 1% инъекционного раствора для применения в области онкологии как самостоятельно, так и в сочетании с облучением.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЭФФЕКТОВ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ МОНОХИМИОТЕРАПИИ ЦИТОСТАТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ НА МОДЕЛИ АСЦИТНОГО РАКА ЯИЧНИКА

Вышинская Е.А., Коптева О.С., Беспалов В.Г., Майдин М.А., Семёнов А.Л., Стуков А.Н.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Интраперитонеальная химиотерапия может повысить эффективность комплексного лечения больных раком яичника (РЯ) в далеко зашедших стадиях в связи с особенностью РЯ распространяться в пределах брюшной полости. Необходим поиск препаратов, обладающих высоким контактным противоопухолевым действием при внутрибрюшинном введении.

Материалы и методы

Работа проведена на 90 крысах-самках Вистар. Асцитный РЯ перевивался внутрибрюшинно в количестве 1×107 клеток, после чего крыс рандомизировали на 8 групп. В контроле 20 крысам через 48 часов после перевивки РЯ ввели однократно внутрибрюшинно 0,5 мл физиологического раствора. В 7 опытных группах (n = 10 в каждой группе) крысам через 48 часов после перевивки РЯ вводили однократно внутрибрюшинно один из противоопухолевых препаратов в ранее установленных максимально переносимых дозах: диоксадэт (Кемконсалт, Санкт-Петербург, Россия) 1,5 мг/кг массы тела; цисплатин (Тева Фармацевтические Предприятия Лтд, Израиль) 4 мг/кг; митомицин С (ЛЭНС-Фарм, Россия) 1,5 мг/кг; мелфалан (ГлаксоСмитКляйн Мэньюфэкчуринг С.п.А., Италия) 2 мг/кг; паклитаксел (Биокад, Россия) 5 мг/кг; циклофосфан (Верофарм, Россия) 100 мг/кг; гемцитабин (Лилли Франс С.А.С., Франция) 50 мг/кг. Противоопухолевые эффекты препаратов оценивали по медиане продолжительности жизни (МПЖ) крыс. Результаты эксперимента подвергали статистической обработке с помощью программы SPSS Statistics 22.0.

Результаты

РЯ прививался у 100% крыс, быстро прогрессировал, вызывая у всех крыс асцит и приводя к гибели животного. На вскрытии у крыс наблюдали асцит, канцероматоз висцеральной и париетальной брюшины, большого и малого сальника, брыжейки кишечника, метастатическое поражение лимфатических узлов брюшной полости. При цитологическом исследовании мазков асцитической жидкости опухолевые клетки в асците представляются крупными, округлыми с крупным оптически плотным ядром и резко базофильной цитоплазмой, местами клетки в асцитической жидкости образуют комплексы, что характерно для аденокарцином. МПЖ крыс в контрольной группе составила 17 дней. По сравнению с контролем 6 препаратов статистически значимо увеличивали МПЖ: диоксадэт на 97% (33,5 дня), цисплатин на 91% (32,5 дня), митомицин С на 41% (24 дня), мелфалан на 109% (35,5 дней), паклитаксел на 53% (26 дней), циклофосфан на 21% (20,5 дней); гемцитабин статистически значимо снижал МПЖ на 23% (13 дней). Следовательно, у животных с канцероматозом брюшной полости после внутрибрюшинной перевивки асцитного РЯ интраперитонеальная монохимиотерапия диоксадэтом, цисплатином и мелфаланом оказалась наиболее эффективной; митомицин С и паклитаксел проявили умеренный противоопухолевый эффект, циклофосфан – слабый; гемцитабин уменьшал выживаемость животных. Объяснением более высокой эффективности интраперитонеальной химиотерапии является то, что при внутрибрюшинном введении препаратов создается значительно более высокая их концентрация непосредственно в брюшной полости. Однако, как показывают наши результаты, это касается не всех препаратов. Различия противоопухолевой активности препаратов при интраперитонеальной химиотерапии могут определять такие факторы как молекулярный вес, соотношение содержания в перитонеальной жидкости по сравнению с плазмой (AUC), сочетание липофильных и гидрофильных свойств, необходимость метаболической активации, молекулярный механизм действия. Диоксадэт, цисплатин и мелфалан имеют низкий молекулярный вес, AUC – от 12 до 65, не требуют метаболической активации, основные механизмы их действия связаны с алкилированием ДНК. Вероятно, препараты с такими характеристиками наиболее подходят для интраперитонеальной химиотерапии.

Выводы

В эксперименте на модели канцероматоза брюшной полости у крыс, вызванного внутрибрюшинной перевивкой асцитного РЯ, наиболее выраженное противоопухолевое действие при

внутрибрюшинном введении оказали цитостатики диоксадэт, цисплатин и мелфалан.

ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИИ ГЕНА K-RAS В КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ И РЕЗУЛЬТАТАХ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Гатауллин И.Г., Шакиров Р.К., Гордиев М.Г.

ГБОУ ДПО Казанская государственная медицинская академия МЗ России, ГАУЗ РКОД МЗ РТ, г. Казань,Россия

Актуальность

В развитии колоректального рака существенную роль играют мутации в гене K-RAS, в котором наиболее часто происходят генетические изменения. Данные мутации в основном встречаются в соматическом варианте, обладают высоким онкогенным потенциалом. Цель исследования: Изучить частоту мутации в гене K-RAS у пациентов с колоректальным раком.

Материалы и методы

В исследование включены 120 больных колоректальным раком, получивших комбинированное лечение в ГАУЗ «Республиканский онкологический диспансер» МЗ РТ. Пациентам был проведен генетический анализ на наличие мутаций в гене K-RAS опухолей, полученных в результате оперативного вмешательства.

Результаты

Из 120 пациентов у 35 выявлена мутация в гене K-RAS, у 85 пациентов имелся «дикий» тип гена K-RAS (частота мутаций составила 26,7%). При этом 25 мутаций обнаружено в 12 и 13 кодонах, 7 мутаций в 61 кодоне и 3 – в 146 кодоне. У представителей русской национальности мутантный тип гена K-RAS был в 38,9% наблюдений, у татар несколько реже (в 21,2%). Мутация в гене KRAS чаще встречалась у женщин, чем у мужчин (37,7% и 20,3% соответственно) и в возрастной группе до 60лет (56,8%), чем в возрасте старше 60 лет (9,9%). У больных раком прямой кишки мутации встречались в 54,3% наблюдений, раком сигмовидной кишки и рекосигмоидного отдела в 25,7%, раком ободочной кишки в 20%. Опухоли толстой кишки с мутантным геном K-RAS более склонны к лимфогенному метастазированию (в 54,2 %), чем опухоли с «диким» типом(в 45,8%). Больные с мутантным типом гена чаще имеют отдаленные синхронные метастазы в печень (в 63,6%), чем больные с «диким» типом (в 36,4%). Следовательно, опухоль с мутантным типом гена K-RAS обладает более агрессивным течением и высоким потенциалом к метастазированию. Годичная выживаемость пациентов с «диким» типом гена K-RAS составила 96,5%, с мутантным типом гена 88,6%.

Выводы

Мутации в гене K-RAS являются независимым значимым прогностическим признаком. Генетические исследования необходимо включить в стандарт обследования больных коректальным раком в качестве предиктивных маркеров для оценки течения и прогнозирования отдаленных результатов лечения.

ВКЛАД ВНУТРИОПУХОЛЕВОЙ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ В ХИМИОРЕЗИСТЕНТОСТЬ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Геращенко Т.С., Денисов Е.В., Завьялова М.В., Кайгородова Е.В., Чердынцева Н.В., Перельмутер В.М.

Томский НИИ онкологии, г. Томск, Российская Федерация

Актуальность

Внутриопухолевая гетерогенность в значительной степени определяет ответ опухоли на химиотерапию. Целью данной работы была оценка влияния внутриопухолевой морфологической гетерогенности рака молочной железы на эффективность химиотерапии и поиск механизмов её вклада в химиорезистентность заболевания.

Материалы и методы

В исследование были включены 382 пациентки (средний возраст 52 г.) с инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа (T1-4N0-3M0). Из свежезамороженных образцов 4 пациенток с помощью лазерной микродиссекции PALM были получены различные морфологические структуры: альвеолярные, трабекулярные, солидные, тубулярные структуры и дискретные группы опухолевых клеток, а также их микроокружение. Полученные образцы мРНК (RNeasy Micro Plus Kit, Qiagen) были подвергнуты обратной транскрипции и полнотранскриптомной амплификации (QuantiTect Whole Transcriptome, Qiagen, США). кДНК использовалась для анализа экспрес-

сии генов лекарственной устойчивости: ABC транспортеров – ABCB1, TAP2, ABCC1, ABCC3, ABCC5, ABCG1, ABCG2, генов монорезистентности – TOP1, TOP2A, TYMS, TUBB3 и гена GSTP1. Опухолевые образцы 10 пациенток использовались для иммунофлюоресцентного анализа (антитела к цитокератину 19, CD 44 и CD24) с целью оценки распределения опухолевых стволовых клеток в разных структурах.

Результаты

Пациенты с наличием альвеолярных и трабекулярных структур в опухолях молочной железы чаще демонстрировали плохой ответ на неоадъювантную химиотерапию по сравнению с опухолями без данных структур (61.9% против 46.4%, p = 0.0028; 58.8% против 45.3%, p = 0.0272, соответственно). Связь альвеолярных структур с химиорезистентностью была более выраженной в группе пациенток с лимфогенными метастазами: 59.3% (больные с наличием структур) против 33.3% (больные без структур; p = 0.005). С другой стороны, в группе с плохим ответом на химиотерапию пациентки с альвеолярными структурами характеризовались более высокой частотой лимфогенного метастазирования по сравнению с опухолями, не содержащими данных структур (71.3% против 30.9%, p < 0.0001). Экспрессионный анализ показал, что трабекулярные структуры, а также микроокружение трабекулярных структур и дискретных групп клеток демонстрировали наибольшее количество экспрессирующихся генов ABC транспортеров. Высокая экспрессия генов монорезистентности была характерна для трабекулярных структур, а также микроокружения солидных структур и дискретных групп опухолевых клеток. Экспрессия генов ABCB1 и ABCG2, кодирующих ключевые транспортеры лекарственных средств, была показана только в трабекулярных структурах и дискретных группах опухолевых клеток. В целом, самое малое количество экспрессирующихся генов лекарственной устойчивости было характерно для альвеолярных структур и их микроокружения. Напротив, высокая представленность данных генов была характерна для трабекулярных структур и их микроокружения. Анализ распределения опухолевых стволовых клеток (ОСК) в различных морфологических структурах показал, что ОСК располагались преимущественно в солидных и альвеолярных структурах. Напротив, низкий процент ОСК был характерен для трабекулярных структур и дискретных групп опухолевых клеток.

Выводы

Наличие трабекулярных и альвеолярных структур в опухолях молочной железы связано с химиорезистентностью, механизмы которой, вероятно, заключаются в высокой экспрессионной активности генов лекарственной устойчивости, наличии опухолевых стволовых клеток и других еще не установленных факторах.

МУТАЦИИ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (EGFR) У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО СОГЛАСНО РЕКОМЕНДАЦИЙ ASCO 2014

Гервас П.А., Иванова А.А., Васильев Н.В.

Томский НИИ онкологии, г. Томск, Россия

Актуальность

Согласно последних рекомендаций ASCO (Leighl N., 2014) тестирование на наличие мутации гена EGFR необходимо проводить независимо от расы, пола и статуса курения пациентам с аденокарциномой лёгкого и при наличии ее компонентов. Рекомендовано тестировать остальные гистотипы НМРЛ в случае биопсии среди некурящих молодых пациентов.

Материалы и методы

Цель: Изучить частоту встречаемости соматических мутаций гена рецептора эпидермального фактора роста у больных НМРЛ согласно рекомендаций ASCO 2014.

В исследование включен 531 больной НМРЛ из разных регионов Сибири. ДНК выделена из опухолевой ткани, заключенной в парафин. Точечная мутация CTG>CGG в 858 кодоне гена EGFR (Leu > Arg) и микроделеции 9–18 пар нуклеотидов гена EGFR в 19 экзоне определялась методом аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени.

Результаты

Общая частота мутаций 19 и 21 экзона гена EGFR составила 16% (101/628) у пациентов с НМРЛ (аденокарцинома и аденокарцинома смешанного генеза, крупноклеточная аденокарцинома, недифференцированный НМРЛ). Частота делеций 19 экзона составила 11% (72/628) и 21 экзона 5% (29/628). Среди женщин с диагнозом НМРЛ соматические мутации гена EGFR обнаружены в 32% (68/214), что статистически значимо (p = 0.0000) выше, чем у мужчин

8% (33/413). Полученная в настоящем исследовании частота соматических мутаций гена EGFR, ассоциированных с эффективностью назначения ингибиторов тирозинкиназ, у больных НМРЛ Западной Сибири соответствует выявляемой частоте мутаций кавказоидной популяции России. А также на популяции Западной Сибири подтверждена ассоциация наличия мутаций гена EGFR с полом и гистотипом НМРЛ. Соматические мутации гена EGFR были обнаружены у пациентов с аденокарциномой и аденокарциномой смешанного генеза в 36% (31/84) в группе некурящих пациентов, 14% (10/70) среди курящих пациентов, 18% (48/264) у пациентов с неизвестным статусом курения. Таким образом, рекомендации ASCO 2014 позволяют значительно расширить популяцию пациентов, которым показано назначение ИТК. Частота мутаций гена EGFR у пациентов без учета статуса курения с НМРЛ (низкодифференцированный и недифференцированный НМРЛ) составила 5% (7/150). Однако, анализ послеоперационных образцов НМРЛ (низкодифференцированный и недифференцированный НМРЛ) не рекомендован ASCO, что не учитывает возможность ошибок морфологической диагностики аденокарцином легкого, включая частоту расхождений в пато-морфологическом диагнозе.

Выводы

Рекомендации ASCO 2014 позволяют значительно расширить популяцию пациентов, которым показано назначение ИТК, но с другой стороны нет рекомендаций по поводу недифференцированного НМРЛ, где частота мутаций гена EGFR достигает 5%.

РАЗРАБОТКА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ХИМИОТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ

Григорьева Т.А., Гарабаджиу А.В., Трибулович В.Г.

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Метастазы в головной мозг являются серьезным осложнением при онкологических заболеваниях и существенно влияют на продолжительность жизни больных. Ограниченность применения химиотерапии в таких случаях связана с ограниченной способностью большинства препаратов проникать в мозг.

Материалы и методы

С целью создания химиопрепаратов, способных попадать в мозг, мы модифицировали соединения, противораковая активность которых известна: замещенные изоиндолиноны ингибируют взаимодействие белков MDM2 и p53, провоцируя p53-опосредованный апоптоз раковых клеток.

Для проверки целевой активности модифицированных веществ была использована клеточная линия U2OS, модифицированная таким образом, что обработка клеток индивидуальными веществами позволяет оценить не только общее количество выживших клеток, но и флуоресценцию, связанную с с p53-зависимой активацией экспрессией белка GFP, находящегося под промотором p21.

Мембранотропность соединений оценивали при помощи метода PAMPA, в котором вещества преодолевали искусственные липидные мембраны, моделирующие гематоэнцефалический барьер, защищающий мозг in vivo от попадания ксенобиотиков.

Первичный отбор соединений для синтеза проводился на основании результатов докинга производных изоиндолинона в гидрофобную полость белка MDM2, отвечающую за связывание MDM2 с белком p53.

Результаты

В результате in silico анализа было установлено, что этерификация свободной гидроксильной группы способствует повышению целевой активности, причем наилучшие расчетные значения отмечены при использовании остатков аминокислот. Ряд таких соединений был синтезирован и выделен (чистота более 95% по данным LC и NMR).

Применение метода PAMPA позволило установить, что модификация гидроксильной группы во всех случаях способствовала повышению способности веществ преодолевать мембраны, что связано с повышением липофильности молекул. Наилучшие результаты среди проверенных соединений показали производные фенилглицина.

Оценка целевой активности соединений проводилась с использованием высокоинформативной системы Operetta (Perkin Elmer), которая позволяет не только определять цитотоксичность соединений, но и делать вывод о механизме гибели клеток, поскольку изменение количества клеток, вырабатывающих флуоресцентный белок, свидетельствует об изменении уровня содержания свободного p53

в клетке. В качестве контролей помимо немодифицированных производных изоиндолинона использовали также наиболее известный ингибитор взаимодействия MDM2-p53 – Nutlin 3.

Было выявлено, что введение заместителей приводит к повышению целевой цитотоксичности соединений, причем флуоресценция клеток свидетельствует о том, что вещества индуцируют апоптоз по p53-зависимому пути. Стоит отметить, что такой эффект обусловлен совокупностью факторов – как более эффективным ингибированием целевого белкового взаимодействия, так и повышением биодоступности соединений. Показано, что в случае, например, фенилглицинового остатка активность была выше не только по сравнению с немодифицированными аналогами, но и по сравнению с Nutlin 3.

Выводы

Получены ингибиторы MDM2-p53 на основе производных изоиндолинона, способные преодолевать липидные барьеры. Анализ полученных данных показал, что перспективным направлением дальнейшей работы является использование остатков неприродных аминокислот, содержащих липофильный каркасный фрагмент.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ XRCC1, XRCC3, GSTT1 И GSTM1 С РАЗВИТИЕМ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Доброгорская М.В

ФБГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Индивидуальная наследственная предрасположенность является важным фактором риска развития злокачественных образований. Её формирование обусловлено различными сочетаниями полиморфных вариантов генов, которые участвуют в процессе канцерогенеза.

Материалы и методы

Материалом служила ДНК, полученная из ядросодержащих клеток периферической крови 148 пациентов (118 мужчин и 30 женщин) с опухолью мочевого пузыря (РМП) (средний возраст 64,3 ± 5,9) и 96 условно здоровых доноров (43 мужчины и 52 женщины) без онкологической патологии в анамнезе на момент забора крови (средний возраст 76 ± 8,7). Взятие образцов крови, анкетирование и получение информированного согласия пациентов осуществляли на базе отделения онкоурологии РНЦРХТ.

Генотипирование образцов ДНК проводили с помощью метода ПЦР-ПДРФ, включающего в себя три последовательных этапа: проведение ПЦР со специфичными праймерами для амплификации требуемого участка гена, гидролиз ПЦР-продуктов с помощью эндонуклеаз рестрикции и визуализация результатов рестрикции путем электрофореза в 6% полиакриламидном геле.

Для сравнения исследуемых групп по частотам различных генотипов изучаемых полиморфных вариантов генов был использован стандартный метод x^2 Пирсона. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

Результаты исследований представлены в таблице:

Значения частот генотипов полиморфных вариантов генов XRCC1, XRCC3, GSTT1 и GSTM1.

Ген, полиморфизм	Генотип	Выборка (n) и частота генотипа (%)		P
		РМП	Контроль	
XRCC1 2455A/G	G/G	56 (43,08)	39 (41,49)	0,4
	G/A	64 (49,23)	43 (45,74)	
	A/A	10 (7.69)	12 (12,77)	
XRCC3 722C/T	C/C	55 (43,65)	40 (41,67)	0,85
	C/T	66 (52,38)	51 (53,13)	
	T/T	5 (3.97)	5 (5.21)	
GSTT N/del	N	124 (83,78)	68(80,95)	0,6
	del	24 (16,22)	16(19,05)	
GSTM N/del	N	73 (49,32)	43 (51,19)	0,75
	del	75 (50,68)	41 (48,91)	

Выводы

Сравнительный анализ частот генотипов по вариантам генов репарации ДНК XRCC1

2455A/G (rs1048943) и XRCC3 722C/T (rs861539) и генов детоксикации ксенобиотиков GSTT (N/del), GSTM (N/del) не выявил статистически значимых различий между группой больных РМП и контрольной группой.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ АЛЬФА И БЕТА В ТКАНИ РАКА ПИЩЕВОДА

Дудко Е.А., Воробьёва И.Г., Шестакова Е.А., Богуш Т.А., Полоцкий Б.Е., Давыдов М.И.

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, Российская Федерация

Актуальность

Резистентность рака пищевода к большинству противоопухолевых лекарств и неудовлетворительные результаты химиотерапии делают актуальным поиск новых патогенетически обоснованных подходов к лечению заболевания, в частности, обоснование перспектив антиэстрогеновой терапии, мишенью которой являются эстрогеновые рецепторы альфа и бета.

Материалы и методы

Иммунофлуоресцентная количественная оценка экспрессии эстрогеновых рецепторов альфа и бета (ЭРа и ЭРß) проведена с использованием проточной цитофлуориметрии в хирургических образцах рака пищевода (n = 30) и рака молочной железы (n = 40). В 25 образцах рака пищевода исследована коэкспрессия ЭРа и ЭРß. Одноклеточные суспензии инкубировали с первичными антителами к ЭРа (клон SP-1, ab27614, Abcam) и ЭРß (клон 14C8, ab288, Abcam) в течение ночи и затем 1,5 часа с вторичными антителами, конъюгированными с флуорохромом DyLight 650 (Abcam): для ЭРа – ab98510, для ЭРß – ab98729. Уровень экспрессии ЭРа и ЭРß (количество специфически флуоресцирующих клеток относительно показателя при инкубации с соответствующими вторичными антителами) анализировали с помощью программы FlowJo и статистического критерия Колмогорова-Смирнова. Для проведения сравнительного анализа выбрана следующая градация уровня экспрессии маркёров: высокий – количество окрашенных клеток в опухоли ≥ 30% и низкий – < 30%. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 фирмы StatSoft (США).

Результаты

1. Только у трети пациентов (в 28% случаев) в ткани рака пищевода выявлена экспрессия ЭРа, при этом средний показатель уровня экспрессии не превысил 20% – 19,4 ± 6,3%.

2. Экспрессия ЭРß выявлена в 83% исследованных образцов рака пищевода при среднем уровне показателя 28,8 ± 8,4%.

В половине случаев (56%) уровень ЭРß в опухоли не превышал 30% – среднее значение 24,8 ± 3,7%, в остальных (44%) – показатель был ≥ 30% при среднем значении 37,5 ± 6,0%. В целом по группе исследованных опухолей количество случаев с уровнем экспрессии ЭРß ≥ 30% составило 37%.

3. Среди опухолей с положительным статусом эстрогеновых рецепторов коэкспрессия ЭРа и ЭРß выявлена в 20% случаев. В остальных опухолях этой выборки отмечена только экспрессия ЭРß. Опухолей с экспрессией только ЭРа не выявлено, иными словами, во всех случаях экспрессия ЭРа сопровождалась коэкспрессией ЭРß.

4. В ткани рака молочной железы (группа положительного контроля) при исследовании аналогичным методом с антителами той же партии все показатели экспрессии и коэкспрессии ЭРа и ЭРß, включая частоту выявления и уровень рецепторов обоих типов в опухолевой ткани, были значительно выше. Это совпадает с оценками других исследователей и согласуется с тем фактом, что в лечении опухолей этой локализации, с экспрессией и коэкспрессией эстрогеновых рецепторов более чем в 75% случаев, таргетная адъювантная терапия антиэстрогенами, в силу своей высокой эффективности, с начала 80-х годов до настоящего времени остается «золотым стандартом».

Исследование поддержано грантами РФФИ (№№ 13-04-01004-а, 15-04-06991-а, 14-04-31734-мол-а) и РАН РФ (ФИМТ-2014-205).

Выводы

Несмотря на низкую частоту и уровень экспрессии ЭРа, выявление почти в 40% образцов рака пищевода уровня ЭРß более 30%, а в 20% – коэкспрессии ЭРа и ЭРß, по аналогии с раком молочной железы позволяет предположить эффективность антиэстрогенов в последней группе у каждого третьего или пятого пациента с экспрессией ЭРß или с коэкспрессией ЭРß и ЭРа.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО КОЛХАМИНА (К-42)

Еникеева З.М., Ибрагимов А.А., Касымов О., Гильдиева М.С., Алиева Д.А.

РОНЦ МЗ РУз,Ташкент, Узбекистан

Актуальность

Представителем группы новых веществ, полученных на основе трополоновых алкалоидов, является препарат К-42, для которого были проведены исследование его токсических свойств и противоопухолевой активности как в NCI in vitro, а также в РОНЦ МЗ РУз in vivo на 9 штаммах опухолей. Целью настоящего исследования было изучение механизма действия К-42

Материалы и методы

митотическая активность-общепринятыми методами, алкилирующее действие – изучено при помощи метода включения Н3-тимидина и Н3-уридина в клетки опухоли. Влияние препарата на МЛУ, на активность топоизомеразI и II и межнуклеосомную деградацию ДНК проводили на клетках S.cerevisiae (культивировали по методу Кожина) и опухолевых клетках Акатол. ДНК выделяли по методу (Маниатис Т.Ф.). Препараты ДНК анализировали электорофорезом в 1,5% агарозном геле, 60В, 4 ч. Результаты определяли по оценке деградации ДНК в сравнении с контрольными вариантами, а также с доксорубицином и этопозидом. Изучение влияния К-42 на КОЕс проводили на мышах линии BALB/c, после облучения животных на 9-е сутки. Облучение проводили на аппарате «АГАТ-РМ» с мощностью 52,8 сГр/мин, источник Co60 в сублетальной дозе, равной 6 Гр (Till J.E., Mc.Culloch E.A., 1961). Изучение показателей иммунного статуса проводили в системе in vivo в циркулирующей крови животных в день забоя (Залялиева М.В., Прохорова Р.С. 1999). Для исследования мутагенного действия использован метод, предложенный Фордом в модификации Халматовой М.Х. и др. 1991.

Результаты

Новый препарат К-42: Обладает митотической активностью, Алкилирующий препарат – выражено подавляет синтез ДНК и РНК опухолей, не влияет на подавление синтеза НК костного мозга, способствует межнуклеосомной деградации и фрагментации ДНК посредством подавления активности топоизомераз I и II выше, чем этопозид и доксорубицин. Обладает высокой степенью способности преодоления МЛУ посредством модификации активности лекарственного транспортера Pdr5p, выше, чем этопозид. Не обладает мутагенностью. Вызывает 18–20 ед. КОЕс (колониеобразующие единицы на селезенке).Подавляет иммунитет при внутрибрюшинном применении, но не вызывает снижения иммунитета при пероральном применении. Выяснилось, что К-42 снижает уровень хромосомных аберраций, свойственный для носителей опухолей.

Выводы

К-42- цитостатик, сочетающий тубулинин-терактивное действие с алкилирующим, подавляет активность топоизомераз I и II, и в то же время, не обладает мутагенностью, проявляет иммуномодулирующее действие, снижает уровень хромосомных аберраций и менее резистентен, чем этопозид.

ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ЦИТОСТАТИКОВ К-1, К-2, К-30 НА СИНТЕЗ ДНК И РНК ИНТАКТНЫХ И РЕЗИСТЕНТНЫХ КЛЕТОК ДРОЖЖЕЙ SACCHAROMYCES CEREVISIAE В СРАВНЕНИИ С ЭТОПОЗИДОМ

Еникеева З.М., Ибрагимов А.А., Касымов О.Ш., Карпышева И.В.

РОНЦ МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

Актуальность

Новые цитостатики, К-1, К-2 и К-30, разрабатываемые в РОНЦ на основе трополоновых алкалоидов, обладают высокой противоопухолевой активностью, изученной на ряде опухолевых штаммов, в этой связи встала задача изучения их алкилирующего действия.

Материалы и методы

Целью настоящего исследования является изучение влияния новых препаратов К-1, К-2 и К-30 на синтез ДНК/РНК.

Методы исследования: В этом эксперименте ДНК и РНК были выделены из трех суточных культур интактных и резистентных клеток дрожжей Saccharomyces cerevisiae к исследуемым препаратам К-1, К-2, К-30 и Этопозиду.

Результаты. Показано, что в результате влияния исследуемых препаратов на синтез ДНК и РНК интактных клеток S. cerevisiae, К-1,

К-2 и К-30 ингибируют синтез ДНК в пределах 60–75% и РНК в пределах 50–60%. Под влиянием этопозида синтез ДНК и РНК был ингибирован на 40% и 25% соответственно.

Затем, также из трех суточных культур, резистентных к соответствующим препаратам, были выделены ДНК и РНК. В этом случае К-1, К-2 и К-30 также ингибировали синтез ДНК, однако в пределах 20–40%, и синтез РНК в пределах 60–65%. Этопозид не способствовал ингибированию, как ДНК, так и РНК резистентных клеток.

Как правило, цитотоксическое действие многих соединений обусловлено, в первую очередь, алкилированием структурных элементов ДНК (пуринов, пиримидинов) и РНК (в меньшей степени), в результате чего нарушается стабильность, вязкость, целостность нитей ДНК и РНК, жизнедеятельность клеток, блокируется участие различных групп в метаболических реакциях, нарушается митотическое деление и репликация клеток. На клетках дрожжей S. cerevisiae были изучены механизмы действия многих веществ, т.к. они считаются лучшей моделью для изучения белков, играющих ключевую роль в сохранении популяции клеток от повреждающих факторов.

Таким образом, на модели S. cerevisiae показано, что препараты К-1, К-2 и К-30 заметно ингибируют синтез ДНК и РНК в интактных клеток дрожжей, снижают действие на синтез ДНК в резистентных клетках, однако не снижается их воздействие в резистентных клетках S. cerevisiae на синтез РНК, в то время как этопозид не ингибируют синтез ДНК и РНК в резистентных клетках.

Выводы. Препараты К-1, К-2 и К-30 заметно ингибируют синтез ДНК и РНК как в интактных, так и в резистентных клетках, по сравнению с Этопозидом. Этопозид менее интенсивно подавляет синтез ДНК и РНК в интактных клетках S. cerevisiae, и не проявляет алкилирующего действия на резистентных клетках.

СОВМЕСТНОЕ АНТИБИОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ДОКСОРУБИЦИНА И АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ В ОТНОШЕНИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Жаркова М.С., Артамонов А.Ю., Гринчук Т.М., Арцыбашева И.В., Орлов Д.С., Шамова О.В.

1 ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия
2 ФГБУН Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия
3 Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Множественная лекарственная устойчивость к противоопухолевым агентам является важной проблемой терапии онкологических заболеваний и обусловливает актуальность поиска новых эффективных лекарственных средств, а также оптимальных сочетаний различных противоопухолевых препаратов.

Материалы и методы

Оценка антибиотической активности исследуемых препаратов и их комбинаций в отношении опухолевых клеток проводилась в экспериментах in vitro с применением МТТ-теста. Использованные клеточные линии: клетки эритромиелоидного лейкоза человека К-562, аденокарциномы легких человека А-549, асцитной карциномы Эрлиха мыши, а также линия клеток К-562 с выработанной устойчивостью к доксорубицину. Эксперименты проводили в 96-луночных стерильных планшетах, адгезионные клетки вносили в планшеты за сутки до добавления исследуемых препаратов, а суспензионные – непосредственно перед добавлением пептидов и/или доксорубицина. Для построения графиков и расчета медианной ингибирующей концентрации пептидов (ИК50) использовали программу Sigma Plot 11, для статистической обработки данных – программу Prism 5, достоверность различий между группами оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни при уровне значимости $p \leq 0.05$. В работе использовали химически синтезированные антимикробные пептиды.

Результаты

Катионные антимикробные пептиды (АМП) нейтрофилов известны, как соединения с высокой антибактериальной активностью. Однако ряд АМП, кроме микробоцидных эффектов проявляет и цитотоксическую активность

в отношении опухолевых клеток, в том числе и клеток с множественной лекарственной устойчивостью. Поэтому в настоящее время АМП рассматриваются и как перспективные прототипы для создания новых противоопухолевых препаратов. Целью данной работы явилось изучение цитотоксического действия АМП из семейства кателицидинов на опухолевые клетки, а также эффекты сочетанного использования пептидов с доксорубицином. Исследовано цитотоксическое действие структурно различных пептидов (альфа-спирального кателицидина человека LL-37, протегрина 1 (PG1), имеющего конформацию бета-шпильки, и обогащенного пролином бактенецина ChBac3.4. Показано, что исследуемые АМП обладают цитотоксической активностью в отношении использованных клеточных линий: ИК50 для LL-37 и PG-1 составляла 4–6 мкМ, а для ChBac3.4 – 10 мкМ. При этом в отношении устойчивой к доксорубицину линии K-562 ИК50 АМП существенно не изменялась, по сравнению с таковой в отношении исходной линии K-562, тогда как для доксорубицина ИК50 возрастала на два порядка.

При исследовании характера совместного действия АМП и доксорубицина определяли минимальные эффективные концентрации (МЭК) препаратов – наименьшие концентрации, для которых наблюдалось статистически значимое отличие от контроля – интактных клеток (без добавления антибиотиков). Характер совместного действия классифицировали на основе индекса фракционной эффективной концентрации (иФЭК = ФЭК1/МЭК1 + ФЭК2/МЭК2): иФЭК≤0,5 – синергизм, 0,5<иФЭК≤1 – аддитивность, 1<иФЭК≤2 – независимое действие, иФЭК>2 – антагонизм. В большинстве случаев при совместном применении доксорубицина и АМП наблюдался аддитивный эффект. Синергизм был выявлен при совместном действии доксорубицина и PG-1 в отношении линий K-562 и асцитной карциномы Эрлиха мыши.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о перспективности исследования эффектов сочетанного действия АМП с применяемыми противоопухолевыми препаратами в отношении малигнизированных клеток, направленного на разработку новых путей комплексной терапии онкологических заболеваний. Грант РФФИ №13-04-02102а.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ДОСТАВКИ ХИМИОПРЕПАРАТОВ В ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ С ПОМОЩЬЮ НАНОЧАСТИЦ НИТРИДА БОРА

Житняк И.Ю., Глушанкова Н.А., Сухорукова И.В., Ковальский А.М., Матвеев А.Т., Штанский Д.В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина», г. Москва, Россия; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС»», г. Москва, Россия.

Актуальность

Использование наноструктурных материалов в качестве транспортеров для доставки лекарств в опухолевые клетки может помочь преодолеть множественную лекарственную устойчивость, характерную для злокачественных опухолей. Одними из наиболее перспективных являются наноматериалы на основе гексагонального нитрида бора.

Материалы и методы

В данной работе изучались наночастицы с развитой наружной поверхностью, построенные из гексагонального нитрида бора (50–500 нм).

Эксперименты проводили на трансформированных эпителиальных клетках крысы линии IAR-6-1. Для создания наноконъюгатов использовали химиопрепарат доксорубицин. Благодаря свойству аутофлуоресценции этот препарат легко детектировать в растворе и визуализировать конъюгированные с ним частицы с помощью микроскопии. Для изучения стабильности наноконъюгатов проводили флуорометрические исследования растворов доксорубицина, полученных в результате инкубации наноконъюгатов в воде и в буферах с разным pH (4,4; 5,4; 7,4). Спектр возбуждения для доксорубицина 470 ± 10 нм, эмиссия при 596 нм. Для исследования эффективности поглощения клетками наноконъюгатов, а также для изучения изменений морфологии и адгезии таких клеток, проводили конфокальные микроскопические исследования с помощью лазерного сканирующего конфокального микроскопа Leica TCS SP5. В качестве тестов на биосовместимость наночастиц и цитотоксичность полу-

ченных наноконъюгатов проводили МТТ-тест и тест на пролиферативную активность.

Результаты

В данной работе исследовались возможности использования наноконъюгатов на основе гексагонального нитрида бора в качестве нанотранспортеров для доставки химиопрепаратов в опухолевые клетки. Для оценки эффективности проникновения наноконъюгатов внутрь трансформированных клеток обработанные наноконъюгатами клетки IAR-6-1 исследовали с помощью конфокальной микроскопии, визуализацию наноконъюгатов осуществляли с помощью детекции флуоресценции доксорубицина, в клетках дополнительно окрашивали основную цитоплазматическую структуру – актиновый цитоскелет. Сопоставление изображений Z-срезов двух каналов позволило точно определить, что наноконъюгаты находятся внутри клеток, а не на их поверхности, а также было обнаружено свечение доксорубицина в ядрах.

Исследования показали, что наноконъюгаты стабильны в воде при комнатной температуре, то есть, выход доксорубицина в данных условиях незначителен в течение недели. При инкубации наноконъюгатов в буферах с разным pH (4,4; 5,4; 7,4) при 37°C, имитирующих внеклеточную среду и среду внутриклеточных органелл (эндосом, лизосом), было обнаружено, что доксорубицин выходит из частиц более эффективно при понижении pH. Результаты данных экспериментов могут служить подтверждением эндоцитозного механизма поглощения изучаемых наночастиц клетками и механизма высвобождения доксорубицина из наноконъюгатов в поздних эндосомах и лизосомах с низким pH среды.

Важнейшими свойствами наноматериалов являются их биосовместимость с клетками и цитотоксический эффект их наноконъюгатов с химиопрепаратами, поэтому основной задачей работы было исследование цитотоксического действия, оказываемого полученными наноконъюгатами на трансформированные эпителиальные клетки линии IAR-6-1. Для оценки цитотоксичности проводили МТТ-тест, и тест на пролиферацию. Результаты исследований показали, что наночастицы, построенные из гексагонального нитрида бора, не имеют токсического действия на трансформированные эпителиальные клетки. Наноконъюгаты таких частиц с доксорубицином напротив оказывают значительный цитотоксический эффект на клетки IAR-6-1: при концентрации наноконъюгатов 120мкг/мл наблюдлась гибель около 70% клеток, при увеличении концентрации до 600мкг/мл наблюдалась гибель около 90% клеток.

Выводы

Было показано, что наночастицы нитрида бора с развитой поверхностью насыщаются доксорубицином и поглощаются трансформированными эпителиальными клетками. Наночастицы не имеют токсического действия, а наноконъюгаты таких частиц с доксорубицином оказывают значительный цитотоксический эффект на трансформированные эпителиальные клетки.

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ ДНК XRCC1, ERCC2 И HOGG1 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАКА ЛЕГКОГО У ЖИТЕЛЕЙ МОСКОВСКОГО РЕГИОНА

Заварыкина Т.М., Аткарская М.В., Бурденный А.М., Логинов В.И., Казубская Т.П., Жижина Г.П.

ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия

Актуальность

Рак легкого является наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием с высоким уровнем смертности. Для выявления генетической предрасположенности к развитию рака легкого важно исследовать мутации в генах метаболических путей клетки, при этом особенно важны гены репарации ДНК, т.к. они участвуют в защите целостности генома.

Материалы и методы

Исследование включало 88 больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), в возрасте 60 ± 22 года, не получавших до забора крови лучевую или химиотерапию. В качестве популяционного контроля использовали сопоставимую по возрасту выборку онкологически здоровых индивидов (n = 52) Московского региона. Диагноз и гистологическая форма рака легкого устанавливались на основании гистологического исследования в НИИ КО РОНЦ им Блохина РАМН г. Москвы. Выборка больных раком легкого представлена 29 больными с аденокарциномой (АК) и 59 больными с плоскоклеточным раком легкого (ПРЛ). Геномную ДНК выделяли

из лейкоцитов периферической крови с помощью протеиназы К с последующей фенольно-хлороформной очисткой и осаждением этанолом. Идентификация аллелей полиморфных маркеров исследованных генов проводилась с помощью ПЦР-ПДРФ анализа. Статистическая обработка данных выполняли с помощью программы «Statistica 6.0». При сравнении частот генотипов использовали стандартный критерий x^2 Пирсона. Для всех изученных полиморфных вариантов генов распределение генотипов соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга.

Результаты

Мы исследовали частоту распределения полиморфных маркеров генов репарации hOGG1 Ser326Cys, XRCC1 Arg399Gln и ERCC2 Lys751Gln и их ассоциацию с риском развития РЛ у жителей Московского региона.

Повышенной частоты минорных аллелей изученных генов в группе больных РЛ обнаружено не было. В случае маркера hOGG1 Ser326Cys выявлен тренд, при котором минорный аллель Cys этого маркера уменьшал риск развития РЛ (OR = 0,59, p = 0,08). Данный эффект наблюдался в ряде исследований, причем он зависел от этнической принадлежности пациентов (Zhong D. et al, 2012; Xu Z. et al, 2013). Ассоциации двух других маркеров XRCC1 Arg399Gln и ERCC2 Lys751Gln с риском развития РЛ выявлено не было, что соответствует ряду исследований (Chen W. et al, 2014; Cui J. et al, 2014).

При изучении статуса курения группы НМРЛ влияния этого фактора на риск развития НМРЛ не выявлено.

Интересные результаты получены при делении группы больных в соответствии с гистологическим типом РЛ. В группе АК выявлена статистически значимая ассоциация полиморфных маркеров XRCC1 Arg399Gln и ERCC2 Lys751Gln с риском ее развития (OR = 2,09, p = 0,04; OR = 2,37, p = 0,02, соответственно). Однако в группе ПРЛ данных ассоциаций не выявлено. Тренд к снижению риска развития РЛ при носительстве минорного аллеля Cys маркера hOGG1 Ser326Cys, выявленный в общей группе больных, сохранился только в группе «другие типы РЛ», тогда как в группах АК и ПРЛ этот эффект не наблюдался.

Выводы

Выявлена ассоциация полиморфных маркеров ERCC2 Lys751Gln и XRCC1 Arg399Gln с риском развития аденокарциномы легкого. Данная ассоциация характерна только для этого гистологического типа РЛ, т.к. в общей группе больных она отсутствует. Обнаружен интересный тренд к снижению риска развития РЛ для полиморфного маркера hOGG1 Ser326Cys.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ 5-ФТОРУРАЦИЛА И СОЕВОГО БЕЛКА БОГАТОГО ИЗОФЛАВОНАМИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ПОЗДНИХ СРОКАХ РАЗВИТИЯ ОПУХОЛИ САРКОМА-180

Ибрагимов Ф.А., Береснева Ю.В., Ассесорова Ю.Ю., Мусаева Ш.Н.

Институт биоорганической химии АН РУз, г. Ташкент, Узбекистан

Актуальность

Получены полипептиды из соевой муки с молекулярной массой 12,5–79,0 кДа, обогащенные изофлавонами – препарат Сояфлан, вводимый животным с опухолью Саркома-180 на ранних стадиях развития опухоли в монорежиме и при комплексном воздействии с γ-облучением или 5-фторурацилом, вызывает не только значимое ТРО 80–90%, но и нормализует иммунитет.

Материалы и методы

Целью данного исследования стала сравнительная оценка противоопухолевой активности препарата Сояфлан при моновоздействии на позднем этапе развития опухоли и в комплексной терапии с 5-фторурацилом при наблюдении 60 дней после перевивки опухолевого штамма.

Трансплантацию солидной опухоли саркома-180 (С180) производили гомогенатом опухолевой ткани в стерильном физиологическом растворе. Противоопухолевая терапия проводилась при моновоздействии (I группа – Сояфлан, III группа – 5-фторурацил) и комплексном воздействии (II группа – Сояфлан + 5-фторурацил). IV группа являлась контрольной.

Дозы и режим противоопухолевых воздействий: 5-фторурацил вводили животным-опухоленосителям в дозе 228 мг/кг, внутрибрюшинно трехкратно – на 10-й, 12-й и 14-й день после перевивки опухоли (II и III группа животных). Сояфлан растворяли в дистиллированной воде и вводили зондом в желудок мышам

с саркомой-180 в дозе 75 мг/кг (I и II группы животных) начиная с десятого дня после перевивки опухоли. Пероральное введение продолжали ежедневно в течение 10 дней.

Животные наблюдались в течение 60 дней от начала эксперимента с регистрацией гибели в каждой группе.

Результаты

Изучение противоопухолевой активности 5-фторурацила и препарата Сояфлан показало, что к концу эксперимента самая высокая смертность (50%) была зарегистрирована в III группе, где в качестве терапевтического агента использовался 5-фторурацил в монорежиме. Показатель смертности в III группе совпадал по значению с данными контроля (50%). Во второй группе, при дополнительном включении в терапию 5-фторурацилом препарата Сояфлан, гибель животных составила 40%. Наименьшая смертность была зарегистрирована в группе I при введении препарата Сояфлан в монорежиме (20%). Соответственно, выживаемость в контрольной группе и при применении 5-фторурацила составила 50%, 5-фторурацила и препарата Сояфлан – 60%, а при лечении только препаратом Сояфлан – 80%.

Настоящее исследование показало, что препарат Сояфлан, вводимый в монорежиме, вызывает торможение роста опухоли (ТРО) до 83,3% по массе и до 76,4% по объему. Терапия, проводимая только 5-фторурацилом, вызывала ТРО на 92,5% по массе и на 94,3% по объему. При введении Сояфлан совместно с 5-фторурацилом, значение ТРО по массе составило 99,2%, а по объему – 99,9%.

Выводы

Таким образом, препарат Сояфлан не только повышает эффективность противоопухолевой терапии, но и увеличивает продолжительность жизни экспериментальных животных. При этом терапевтический эффект имеет пролонгированное действие.

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА ДЭКОЦИН НА САРКОМЕ 180 В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВА, УСИЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЕ ОБЛУЧЕНИЯ

Ибрагимов Ш.Н., Агзамова Н.А., Еникеева З.М.

РОНЦ МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан.

Актуальность

Ранее изучалось радиосенсибилизирующее действие противоопухолевого препарата дэкоцин на животных с опухолями АКАТОЛ, АКАТОН, Меланома В-16, что было основанием для получение разрешение на его клиническое применение на таких опухолевых локализациях, как рак кожи, рак шейки матки и рак анального канала в качестве радиосенсибилизатора.

Целью настоящего исследования является изучение радиосенсибилизирующего эффекта препарата Дэкоцин на животных с опухолью Саркома 180.

Материалы и методы: Опухоли животных облучали на аппарате «THERATRON« с мощностью 112 с Гр/мин, источник Co60 в тотальной разовой дозе равной 6 Гр, защищая животных свинцовыми пластинами со специальным отверстием. Определяли противоопухолевую активность при 4-х кратном введении препарата сначала на животных с опухолью Саркома 180 в позднем периоде после инокуляции опухоли, а затем совместно с облучением.

Результаты

В 1-м опыте на штамме Саркома 180, когда 4-кратное введение препарата Дэкоцин в дозе 18 мг/кг (МПД) начали через 15 дней после перевивки, % ТРО составил 93/89% (по объему и массе). Во 2-м опыте, когда лечение препаратом было начато через 10 дней после перевивки (4-х кратное введение уменьшенной дозы – 12 мг/кг) % ТРО достиг 84/71%, а в половинной дозе (9 мг/кг) в тех же условиях-3 опыт – дэкоцин был эффективен на 52/57%.

Был применен режим применения дэкоцина совместно с облучением, найденном ранее при изучении на животных линии Balb/c со штаммом АКАТОЛ, равным 16ч до облучения, дозы препараты, вызывающие 50% эффект при 4-х кратном введении на АКАТОЛе и Саркоме 180 равны 9 мг/кг. В настоящем опыте, проведенном на Саркоме 180, когда дэкоцин однократно в дозе 36 мг/кг (9 мг/кгх^4) вводился за 16 часов до облучения в 6 Гр, получен эффект в 86/89%, в то время как однократное облучение 6 Гр вызвало эффект в 56–66% (по объему).

Препарат в ½ от МПД способен усиливать действие однократного облучения в 6Гр на беспородных мышах с опухолью Саркома 180 на 20–30%.

Механизм выраженного радиосенсибилизирующего действия Дэкоцина обусловлен его способностью подавлять синтез ДНК, синхронизировать клетки в фазе M+G2, а также ингибировать топоизомерату II.

Выводы. На штамме Саркома 180 дэкоцин в дозе 18 мг/кг 4-кратно, введенный через 15 дней после перевивки вызывает 93/89% ТРО. При применении препарата за 16 часов до однократного облучения в 6 Гр получен эффект в 86/89%, т.е дэкоцин способен усиливать действие облучения на беспородных мышах с опухолью Саркома 180 на 20–30%.

ОТДАЛЕННОЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ И КЛОНАЛЬНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

1 Ибрагимова М.К., 1, 2 Цыганов М.М., 1 Казанцева П.В., 1 Слонимская Е.М., 1, 2 Чердынцева Н.В., 1, 2 Литвяков Н.В.

1 ФГБНУ «Томский НИИ Онкологии», г. Томск, Россия
2 Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск, Россия

Актуальность

Химиопрепараты, воздействуя на опухолевые клетки, могут выступать фактором эволюции опухоли и приводить к возникновению новых генетических нарушений и новых опухолевых клонов. В работе исследована клональная эволюция опухоли молочной железы при проведении неоадъювантной химиотерапии (НАХТ).

Материалы и методы

Было обследовано 26 больных РМЖ с морфологически верифицированным диагнозом (IIA–IIIC стадией), которые получали 2–4 курса НАХТ по схемам FAC и CAX. Забирался парный материал: биопсийный образец до лечения и операционный материал после проведения НАХТ для каждого пациента. Из этого материала выделяли ДНК с использованием наборов QIAamp DNA mini Kit (Qiagen, Germany). Генетический ландшафт опухоли до лечения и после НАХТ анализировали при помощи микроматрицы CytoScan HD Array (Affymetrix, USA) и оценивали аномалии числа копий (CNA – Copy Number Aberration) – делеции и амплификации хромосомных локусов.

Результаты

Различные опухолевые клоны РМЖ характеризуются специфическими структурными хромосомными и числовыми аберрациями (CNA), изменения которых оценивались в процессе НАХТ при помощи микроматричного анализа. В процессе НАХТ происходит клональная эволюция опухоли, при которой происходит изменение опухолевых клонов (полное или частичное исчезновение или появлением новых клонов или пролиферации минорных клонов) под влиянием химиопрепаратов. Установлено, что в процессе НАХТ у 50% (13/26) больных уменьшалось количество мутантных клонов (вплоть до полной элиминации: 1 случай полной генетической регрессии опухоли), в 19% случаев (5/26) химиотерапия не оказывало никакого влияния на количество мутантных опухолевых клонов, частоту хромосомных аномалий, представленность опухолевой паренхимы. У 31% (8/26) больных наблюдались случаи появления в процессе НАХТ новых мутантных клонов, при этом у всех 8 пациентов появляются клоны, содержащие новые делеции, различных участков генома и у 6 пациентов отмечается появление клонов, которые содержат амплификации. У 83% (5/6) этих пациентов наблюдаются отдаленные метастазы, у всех остальных больных с элиминацией опухолевых клонов, отсутствием действия химиотерапии на клоны или у больных с появлением делеционных клонов не было гематогенных метастазов в 5-ти летний период наблюдения (по методу Каплана-Майера, p = 0,00001 Log-rank test). Интересно, что появившиеся под действием химиопрепаратов новые мутантные опухолевые клоны не имели одинаковых хромосомных нарушений.

Выводы

Таким образом, детекция, при проведении предоперационной химиотерапии, новых амплификационных клонов является неблагоприятным прогностическим фактором рака молочной железы.

Работа поддержана грантом РФФИ 15-04-03091А и выполнена в рамках программы повышения конкурентоспособности НИ ТГУ.

ДОЛГОСРОЧНЫЙ СПАД СОЛНЕЧНОЙ АКТИВНОСТИ И ПОСТАРЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ ФОРСИРУЮТ РОСТ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

Иванов С.В., Лукина В.В.

ФГБОУ ВПО «Сыктывкарский государственный университет», Медицинский институт; Министерство здравоохранения Республики Коми, г. Сыктывкар, Россия

Актуальность. В современной стратегии развития онкологической службы актуальными

являются такие переменные формулы долгосрочного прогнозирования первичной онкологической заболеваемости (ПОЗ) как возрастно-половой состав населения региона и фактор солнечной активности (СА).

Материалы и методы

Настоящее исследование охватывает 3 цикла СА: нисходящую ветвь 21-го цикла СА (1980–1986 гг.), 22-й (1986–1996 гг.) и 23-й циклы СА (1996–2008 гг.), а также восходящую ветвь 24-го цикла СА (2008–2014 гг.). Демографические показатели по РК за 1980–2014 гг. и данные ПОЗ в 2002–2014 гг. любезно предоставлены ГБУЗ РК «Республиканское бюро медицинской статистики». Весь массив случаев ПОЗ в РК (n = 73227) стратифицирован по полу и возрасту с интервалом 5 лет. Данные о СА за 1980–2014 гг. взяты с сервера SIDC.BE. Для обработки числовых данных помимо традиционного арсенала вариационной статистики, использовались инструменты корреляционного [Рокицкий, 1973] и графически-параметрического анализа биологических ритмов [Романов, 1979].

Результаты

Ранее нами [Иванов и соавт., 2001–2011] на основе оригинального регистра 27719 случаев ПОЗ, выявленных в 1980–2001 гг. в Республике Коми (РК), установлен околодесятилетний ритм ПОЗ с максимумами в 1984 г. (ПОЗ = 1,78‰ или 178 на 100 тыс. населения) и в 1996 г. (ПОЗ = 1,46‰), минимумом в 1989 г. (ПОЗ = 1,10‰). Ритм как абсолютного, так и относительного показателя ПОЗ оказался противофазен ($r = -0{,}523$, $p < 0{,}001$) известному 11-летнему циклу СА. Что сопоставимо с результатами аналогичных исследований в Туркмении [Куприянов, Геринг-Галактионова, 1967], Восточной Богемии [Dimitrov, 1993] и Москве [Бланк, Рябых, 2000]. Спрогнозирован закономерный рост ПОЗ в период «спокойного» Солнца следующих – 23 и 24-го циклов СА.

Этот прогноз [Иванов и соавт., 2001] в отношении роста ПОЗ в периоды «спокойного Солнца», как и альтернативного спада ПОЗ на максимумах СА оправдался для 23-го цикла СА, но не для начавшегося в 2008 г. 24-го цикла СА. Действительно, ПОЗ в РК на максимуме СА 23-го цикла в 2000–2001 гг. снизился до 1,31‰, а в период аномально длительного спада этого цикла (2002–2007 гг.) ПОЗ резко вырос до 2,90‰. Однако прогнозируемого снижения ПОЗ на восходящей ветви 24-го цикла СА (2010–2014 гг.) не выявлено. Напротив, ПОЗ монотонно рос – от 3,25‰ в 2010 г. до 3,90‰ в 2014 г. Достоверных различий многолетней динамики тестируемого показателя в гендерном и возрастном аспектах не установлено. Эти отличия касаются несущественных фазово-амплитудных вариаций ритма ПОЗ в зависимости от пола и возраста. Установлена статистически значимая обратная корреляция ($r = -0{,}704$, $p < 0{,}001$) 35-летнего восходящего тренда показателя ПОЗ в РК и паттерна СА на отрезке нисходящей ветви векового солярного цикла в 1980–2014 гг.

Противофазность изученных ритмов СА и ПОЗ, как и 35-летний противоположно направленный тренд этих показателей, обсуждаются в связи с цитостатическими эффектами инсоляции, в контексте радиочувствительности интактных и малигнизированных тканей организма. Волнообразный но стабильный рост показателя ПОЗ в эпоху спада векового цикла СА регистрируется не только в РК, но и в других регионах РФ, как и в большинстве стран Запада [Wolpin et al., 2009]. Очевидно, что рост этот связан не только с феноменом постарения в контексте депопуляции «белой расы».

Выводы

Рост показателя именно первичной онкологической заболеваемости обусловлен также увеличением санитарной грамотности населения на фоне все более внятной и технологичной госпрограммы диспансеризации, как и ее западных аналогов в русле превентивной медицины. Однако ключевым фактором роста ПОЗ является цикличный и вековой спад СА.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ НОВЫХ ГЕНОВ-ПАРТНЁРОВ ТИРОЗИНКИНАЗЫ ALK ПРИ ТРАНСЛОКАЦИЯХ В РАКЕ ЛЁГКОГО

Иевлева А.Г., Соколенко А.П., Раскин Г.А., Тюрин В.И., Митюшкина Н.В., Иванцов А.О., Имянитов Е.Н.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России, ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Тестирование транслокаций тирозинкиназы ALK – один из этапов подбора индивидуализированного лекарственного лечения при немелкоклеточном раке лёгкого (НМРЛ). Детекция перестроек ALK сопряжена с методическими сложностями, которые обусловлены большим разнообразием возможных вариантов транслокаций.

Материалы и методы

Коллекция из 400 НМРЛ была протестирована на присутствие перестроек гена ALK при помощи комбинированного ПЦР-теста, вклю-

чающего оценку несбалансированной экспрессии 5'- и 3'-участков мРНК ALK [Wang, 2012] и амплификацию 5 наиболее частых отдельных типов химерных транскриптов EML4/ALK (E13;A20, E20;A20, E6a/b;A20, E18;A20, E2;A20). 60 случаев были параллельно проанализированы методом флюоресцентной in situ гибридизации (break-apart FISH, DAKO). Для поиска новых генов-партнёров ALK были использованы быстрая амплификация концов кДНК (rapid amplification of complementary DNA ends, 5'-RACE) с массивным параллельным секвенированием получившихся ПЦР-продуктов. Верификация генов-кандидатов производилась традиционным секвенированием по Сэнгеру.

Результаты

Результаты двух использованных ПЦР-подходов – теста на несбалансированную экспрессию ALK и амплификации индивидуальных типов перестроек – полностью совпали в 386 из 400 проанализированных случаев НМРЛ, выявив 26 ALK-позитивных и 360 ALK-негативных карцином. В 5 из 14 оставшихся опухолей, несмотря на наличие химерных транскриптов, не наблюдалось дисбаланса в уровнях 3'- и 5'-фрагментов мРНК ALK. Причиной недостаточной чувствительности экспрессионного теста могла послужить контаминация образцов нормальными клетками. 9 других дискордантных случаев характеризовались очевидным преобладанием экспрессии 3'-концевого (вовлечённого в транслокацию) участка гена ALK, и при этом не содержали ни один из протестированных типов перестроек. В двух из девяти карцином присутствие транслокации было подтверждено при помощи break-apart FISH.

Для уточнения характера перестроек РНК из этих двух опухолей была амплифицирована при помощи методики 5'-RACE, модифицированной для архивного патоморфологического материала [Togashi, 2012], а полученные фрагменты кДНК просеквенированы на платформе MiSeq (Illumina). Данный подход позволил выявить два новых варианта транслокаций – DCTN1ex26/ALKex20 и SQSTM1ex5/ALKex20, до сих пор не встречавшихся при раке лёгкого. Перестройки DCTN1/ALK недавно были описаны при воспалительных миофибробластических опухолях [Murga-Zamalloa, 2014] и невусе Шпица [Busam, 2014], а химерный транскрипт SQSTM1/ALK был обнаружен в В-клеточной лимфоме [Takeuchi, 2011]. Белок DCTN1 содержит структурный элемент coiled coil, присутствующий у всех других известных генов-партнёров ALK (EML4, KIF5B, KLC1, TFG, TPR, HIP1, STRN) и обеспечивающий димеризацию ALK, что приводит к гиперактивации химерного продукта. Подобную роль в случае транскрипта SQSTM1/ALK, возможно, играет входящий в состав PB1-домена SQSTM1 мотив OPR.

В одной из семи оставшихся опухолей лёгкого с несбалансированной экспрессией, негативных в отношении частых типов EML4/ALK, при дальнейшем анализе также была обнаружена перестройка DCTN1/ALK.

Выводы

Идентифицированы два новых гена-партнёра ALK при транслокациях в раке лёгкого – DCTN1 и SQSTM1. Химерный вариант DCTN1ex26/ALKex20 был обнаружен в исследуемой группе дважды и, таким образом, представляет собой распространённый среди российских больных НМРЛ тип транслокации.

Работа выполнялась при поддержке РФФИ (13-04-01786) и фонда «Династия» (18/13).

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ЭКСПРЕССИИ МОЛЕКУЛЯРНОГО ШАПЕРОНА HSP27 ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЕ ГОРТАНИ

Кайгородова Е.В., Завьялова М.В., Перельмутер В.М., Бычков В.А., Чойнзонов Е.Л.

ФГБНУ «Томский научно-исследовательский институт онкологии», г. Томск 1
Лаборатория трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Томский Государственный университет, г. Томск 2
ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск 3

Актуальность

В ранее проведенных исследованиях было акцентировано внимание на неоднородности морфологического строения паренхиматозного компонента при плоскоклеточном раке гортани. В связи этим представляет интерес оценка особенности экспрессии молекулярного шаперона Hsp27 в различных морфологических структурах плоскоклеточного рака гортани.

Материалы и методы

Исследован биопсийный материал плоскоклеточного рака гортани. Определение содержания уровня экспрессии фосфорилированной и нефосфорилированной формы Hsp27 осуществлялось иммуногистохимическим методом с

соблюдением стандартов методики, инструкций фирмы-производителя и постановкой реакций на контрольных срезах. Для определения содержания шаперона Hsp27 в опухолевых клетках использовали моноколональные антитела фирмы «Abcam» к Hsp27 (клон G3.1, рабочее разведение 1:500) и его фосфорилированной форме phospho-S78 Hsp27 (клон Y175, рабочее разведение 1:300). Оценку экспрессии молекулярных шаперонов проводили в 5 различных морфологических структурах плоскоклеточного рака гортани: высокодифференцированных с ороговением; представленных клетками, напоминающими клетки шиповатого слоя; клетками базального типа; низкодифференцированными элементами и дискретными опухолевыми клетками. Подсчитывался процент клеток с позитивной ядерной или цитоплазматической экспрессией указанных маркеров в 10 полях зрения на 1000 клеток, при увеличении х400.

Результаты

В результате проведенного исследования было выявлено, что содержание шаперона Hsp27 в опухолевых клетках рака гортани характеризуется цитоплазматической и ядерной локализацией. Причем, ядерная локализация встречается реже и в гораздо меньшем проценте случаев, чем цитоплазматическая. В результате исследования было показано, что ядерная экспрессия фосфорилированных и нефосфорилированных форм Hsp27 гетерогенна при раке гортани и зависит от морфологического строения опухоли. Ядерная экспрессия Hsp27 в низкодифференцированных структурах рака гортани была в большем проценте клеток, чем в более дифференцированных структурах. Известно, что ядерная локализация Hsp27 регулирует экспрессию генов, контролирует деградацию мРНК, участвует в фолдинге ядерных протеинов и в дифференцировке клеток [Thonel A. et al., 2010; Li M.L. et al., 2013, Kaigorodova E.V. et al., 2014]. К посттрансляционным модификациям, регулирующим функциональную активность Hsp, относят фосфорилирование, которое регулирует функцию Hsp и вызывает диссоциацию белка-мишени из комплекса с шапероном, а также, вероятно, обеспечивает правильное сворачивание его субстратов. Можно предположить, что дальнейшее изучение особенности ядерной экспрессии в различных морфологических структурах плоскоклеточной карциномы и их связи с опухолевой прогрессией может оказаться полезным прогностическим маркером.

Выводы

Экспрессия фосорилированных и нефосфорилированных форм Hsp27 в ядрах опухолевых клеток характеризуется гетерогенностью и выше в низкодифференцированных структурах.Экспрессию Hsp27 нужно изучать только с учетом морфологической гетерогенности плоскоклеточных карцином.Работа выполнена в рамках гранта Президента МД-168.2014.7

АДЕНИЛИЛЦИКЛАЗА-АССОЦИИРОВАННЫЙ ПРОТЕИН 1 В МЕТАСТАЗИРОВАНИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Какурина Г.В., Кондакова И.В., Черемисина О.Г., Шишкин Д.А., Чойнзонов Е.Л.

Томский НИИ онкологии, г. Томск, Россия

Актуальность

В развитии плоскоклеточных карцином головы и шеи (ПКГШ) важную роль играют локомоторные белки, в том числе аденилилциклаза-ассоциированный протеин 1 (CAP1), который принимает участие в процессах ремоделирования цитоскелета, а также в инвазии и метастазировании. Цель работы: изучить содержание CAP1 в сыворотке больных ПКГШ.

Материалы и методы

Материалом для исследования явилась сыворотка крови больных и здоровых лиц. Кровь забирали по утвержденному протоколу до лечения. В исследование было включено 48 пациентов с верифицированным диагнозом плоскоклеточная карцинома, которые были разделены на группы с метастазами и без них. Все больные были госпитализированы в Томский НИИ онкологии. Анализ сыворотки крови и ткани проводили с помощью ИФА набора Human Adenylyl cyclase-associated protein 1(CAP1) ELISA kit (Cusabio) на микропланшетном ИФА ридере Anthos Reader 2020 (Biochrom). Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ Statistica 8.

Результаты

Больные были разделены на группы T0N0M0, T1N0M0, T2N0M0,T3N0M0, T2-4N1-3M0. Исследование содержания белка CAP1 в сыворотке крови в представленных группах показало достоверное различие. Так у больных с диспластически-измененным эпителием (T0N0M0, D1-3) содержание CAP1 было выше в 1,8 раза по сравнению с контрольной группой (P = 0,01). В группе

больных со стадией заболевания T1N0M0 по сравнению с группой больных с диспластическими процессами слизистой (T0N0M0, D1–3) наблюдалось снижение содержания CAP1в 1,6 раза (P = 0,03; x^2 = 10,97) в сыворотке крови. В дальнейшем с увеличением стадии T наблюдалась тенденция к увеличению содержания CAP1. Также была отмечена разница в содержании CAP1 в группах с метастазами и без них: с появлением метастазов отмечалось увеличение изучаемого белка почти в 7 раз (P = 0,006; x^2 = 14,02).

CAP представляет собой семейство высоко консервативных актин-связывающих белков, участвующих в реорганизации микрофиламентов, в регуляции актинового цитоскелета и сигналинге Ras/cAMP. Ингибирование in vitro CAP1 приводит к увеличению размера клетки, хорошо развитым ламелоподиям, накоплению нитевидного актина (F-actin), к изменениям в фосфорилировании кофилина, активации киназы фокальных контактов (FAK) и усилению клеточной диссеминации. Наши данные говорят о возможности использования определения CAP1 в сыворотке крови для прогноза метастазирования ПКГШ.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о взаимосвязи содержания белка CAP1 в сыворотке крови со стадией заболевания и с наличием метастазов у больных ПКГШ. Снижение содержания CAP1 в группе T1N0M0 по сравнению с группой больных с дисплазией D1-3 может иметь важное значение для прогноза метастазирования.

МИЕЛОТОКСИЧНОСТЬ ДИОКСАДЭТА ПРИ ВНУТРИБРЮШИННОМ ВВЕДЕНИИ И ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ У КРЫС С ОПУХОЛЬЮ ЯИЧНИКА

Киреева Г.С., Беспалов В.Г., Беляева О.А., Сенчик К.Ю., Стуков А.Н., Беляев А.М.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

В лечении канцероматоза брюшной полости у больных раком яичника гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия (ГИПХ) может повышать противоопухолевую активность и снижать системную токсичность цитостатиков по сравнению с их внутривенным и обычным внутрибрюшинным (в/б) введением.

Материалы и методы

Исследование проведено на 21 крысе-самке Вистар. Использован противоопухолевый препарат диоксадэт из группы алкилирующих цитостатиков. Крысам перевивали опухоль яичника (ОЯ) в/б в количестве 1 × 107клеток и рандомизировали на 3 группы: I группа – контроль, 0,5 мл физиологического раствора в/б (n = 7), II – диоксадэт в/б, 1,5 мг/кг (n = 7), III–ГИПХ с диоксадэтом, 15 мг/кг (n = 7). Введение физиологического раствора и диоксадэта проводили однократно через 48 часов после перевивки ОЯ. У животных групп II и III осуществлялся забор крови из кончика хвоста перед перевивкой ОЯ (0-й день), перед введением диоксадэта (2-й день), на следующий день после введения препарата (3-й день) и в последующем на 5-й, 7-й и 9-й дни после перевивки ОЯ. У крыс в группе I кровь для анализа забирали по графику, аналогичному для крыс групп II и III. Клинический анализ крови животных (общее число лейкоцитов, число гранулоцитов, лимфоцитов и моноцитов) выполняли на ветеринарном автоматизированном гематологическом анализаторе BC-2800Vet (Mindray, Китай). Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS Statistics 17.0.

Результаты

Со второго дня после перевивки по мере роста опухоли у крыс контрольной группы регистрировался стойкий рост числа лейкоцитов с 7,2 (± 1.5) × 109/л до 14.9 (± 2.4) × 109/л. В/б введение диоксадэта привело к значительному снижению общего числа лейкоцитов по сравнению с контрольной группой. Максимальное снижение данного показателя у крыс в группе II относительно группы I (17,1% ± 2,9, p = 0,015) было зарегистрировано на пятый день после перевивки ОЯ (третий день после в/б введения диоксадэта). После этого число лейкоцитов начало постепенно восстанавливаться, но к концу исследования (девятый день после перевивки ОЯ) по-прежнему оставалось значительно ниже соответствующих значений в контрольной группе (52,3% ± 10,2, p = 0,013). Похожие изменения после в/б введения диоксадэта отмечались для отдельных видов лейкоцитов на протяжении всего времени наблюдения: число гранулоцитов снижалось до 18–75%, лимфоцитов – до 18–62%, моноцитов – до 12–46% по сравнению с контрольной группой. Причем, мини-

мальные значения перечисленных показателей также были зарегистрированы к пятому дню после перевивки ОЯ. В группе крыс, у которых выполнялась ГИПХ с диоксадэтом, общее число лейкоцитов на протяжении всего эксперимента не опускалось ниже соответствующих значений в контрольной группе и было значительно выше (на 318–619%) общего числа лейкоцитов у крыс, получавших диоксадэт в/б. Также у крыс в группе III наблюдался стойкий рост числа гранулоцитов, который был статистически значим как по сравнению с нелечеными животными (227–256%), так и по сравнению с крысами, получавшими диоксадэт в/б (341–1250%). Число лимфоцитов в периферической крови крыс после ГИПХ с диоксадэтом увеличивалось по сравнению с животными в контрольной группе, однако статистически значимые различия наблюдались только на пятый и девятый дни после перевивки ОЯ. В свою очередь по сравнению с в/б введением диоксадэта число лимфоцитов у крыс, получавших ГИПХ с данным препаратом, было достоверно выше (206–554%), начиная с третьего дня после перевивки ОЯ (первого дня после введения диоксадэта). Количество моноцитов у крыс, у которых выполнялась ГИПХ с диоксадэтом, статистически значимо не отличалось от соответствующих показателей в контрольной группе, но достоверно превышало (200–857%) количество моноцитов у крыс после в/б введения диоксадэта.

Выводы

В/б введение диоксадэта приводило к развитию у крыс с ОЯ длительной и выраженной лейкопении. ГИПХ с диоксадэтом в 10-кратной дозе по сравнению с в/б введением не вызывала у животных снижения числа лейкоцитов по сравнению с крысами контрольной группы. ГИПХ позволяет снизить миелотоксичность диоксадэта по сравнению с его однократным в/б введением.

ОЦЕНКА ПОЗДНЕГО ЭФФЕКТА ВОЗДЕЙСТВИЯ ФОТЕМУСТИНА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНУЮ КЛЕТОЧНУЮ МОДЕЛЬ ГЛИОБЛАСТОМЫ

Киселева Л.Н., Карташев А.В., Вартанян Н.Л., Самойлович М.П.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ РНЦРХТ Минздрава РФ)

Актуальность

Клеточная линия глиобластомы T98G широко используются для экспериментальной оценки воздействия противоопухолевых препаратов in vitro. В данном исследовании в качестве токсического агента был применен препарат фотемустин (Ф), который является препаратом нитрозомочевины и используется при лечении пациентов с глиобластомой.

Материалы и методы

Клеточную культуру T98G в логарифмической фазе роста инкубировали в течение 1 часа с раствором Ф в среде в концентрациях от 100 до 750 мкг/мл. После удаления препарата каждые 2–3 дня проводили замену ростовой среды. В течение 48 суток после воздействия определяли пороговые дозы препарата, которые вызывали прекращение пролиферации. Экспрессию генов гепатоцитарного фактора роста, васкулярно-эндотелиального фактора, основного фактора роста фибробластов, тромбоспондина, десмина и тенасцина исследовали в исходной популяции, а также в популяциях резистентных пролиферирующих и в переживающих клетках после воздействия Ф в разных дозах.

Результаты

Первичное воздействие Ф в концентрации от 200 мкг/мл и выше останавливало пролиферацию клеток, в культуре оставались переживающие клетки, которые сохраняли жизнеспособность более 1,5 месяцев. После инкубации клеток с Ф в концентрации 100 мкг/мл очаги пролиферации резистентных клеток появлялись в культуре на 8 сутки. При повторной обработке клеток использовали Ф в концентрациях от 100 до 400 мкг/мл. После воздействия Ф в концентрации 200 мкг/мл очаги пролиферации клеток были отмечены на 8 сутки, при увеличении концентрации до 300 мкг/мл пролиферация резистентных клеток была выявлена

на 11 сутки, при 400 мкг/мл сохранялись только переживающие клетки.

Выявлена прямая зависимость уровня экспрессии перечисленных генов от дозы Ф как при первичном, так и при повторном воздействии. Не обнаружено различий в уровне экспрессии этих генов в популяции пролиферирующих, резистентных к Ф, клеток и в популяции переживающих клеток. Уровень экспрессии названых генов в переживающих клетках, сохранившихся после воздействия 400 мкг/мл Ф был выше, чем в пролиферирующих клетках после действия 100 или 200 мкг/мл Ф. Следовательно клетки, переживающие высокие дозы Ф, остаются долгое время живыми и экспрессируют гены ростовых факторов и матриксных белков. В результате пролонгированного исследования одно- и двукратного действия Ф на культивируемые клетки глиобластомы T98G было установлено:

1) популяция мультиформной глиобластомы гетерогенна и включает клетки, которые прекращают пролиферацию, но длительное время остаются жизнеспособными, а также резистентные клетки, которые после определенного времени возобновляют пролиферацию;

2) каждая обработка клеток Ф приводит к возрастанию их резистентности к следующему действию препарата;

3) как пролиферирующие, так и переживающие клетки экспрессируют гены ростовых факторов и белков матрикса, при этом уровень экспрессии находится в прямой зависимости от дозы Ф;

4) клетки, прекратившие пролиферацию после воздействия высоких доз Ф, остаются длительное время живыми, продуцируют ростовые факторы. Такие клетки в условиях организма, по-видимому, могут оказывать влияние на элементы микроокружения опухолей.

Выводы

Таким образом, на примере глиобластомы T98G были показаны высокие адаптивные способности опухоли к препарату нитрозомочевины фотемустину.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Новикова И.А., Шуликов П.Б.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность

В США и странах Европы проводится изучение особенностей содержания циркулирующих опухолевых клеток при различных локализациях и стадиях злокачественных опухолей. Полученные данные доказывают целесообразность использования циркулирующих опухолевых клеток как фактора прогноза клинического течения опухоли и эффективности терапии.

Материалы и методы

В исследование включено 60 больных колоректальным раком с метастатическим резектабельным поражением печени T2-4N0-1M1. На 10-е сутки после оперативного вмешательства на толстой кишке и резекции печени у больных производили забор крови в пробирки CellSavePreservativeTube. Детекцию циркулирующих опухолевых клеток проводили с использованием системы CellSearchTMVeridex (Johnson&Johnson, США). Для отделения клеток крови и опухолевых от плазмы, кровь центрифугировалась и переносилась в аппарат CellTracks® AutoPrep® System, который в автоматическом режиме, удаляя плазму крови и форменные элементы, иммуномагнитно обогащал образец микрочастицами железа, покрытыми антителами к маркерам адгезии эпителиальных клеток EpCAM, CD45 и цитокератинами 8, 18, 19. Качество работы системы оценивали с использованием стандартного контроля CTC controlkit. Материал сканировался в анализаторе CellTracks® AnalyzerII®. С учетом морфологических характеристик и экспрессии маркеров регистрировались циркулирующие опухолевые клетки. Общее число выявленных опухолевых клеток являлось конечным результатом.

Результаты

Из 60 больных метастатическим колоректальным раком, у 36 больных уровень циркулирующих опухолевых клеток составил до 3 в 7,5 мл крови, причем у 8 из низ опухолевые клетки в крови не были обнаружены. У 24 больных

было выявлено более 3 циркулирующих опухолевых клеток в 7,5 мл крови. Максимальный уровень циркулирующих опухолевых клеток, обнаруженный у больных, был 15 клеток. Все больные получали многокурсовую химиотерапию по схеме FOLFOX. При динамическом наблюдении за больными в течение 6 месяцев в 1 подгруппе больных прогрессирование метастатического поражения в печени не было выявлено, во второй подгруппе у всех 36 больных за время наблюдения выявили прогрессирование метастатического поражения печени. То есть, при содержании циркулирующих опухолевых клеток до 3 в 7,5 мл крови можно считать оперативное вмешательство оптимальным циторедуктивным, ликвидирующим все проявления опухоли и метастазов, и проводить таким больным стандартную терапию. При уровне циркулирующих опухолевых клеток более 3 в 7,5 мл крови клеток можно прогнозировать прогрессирование метастатического поражения колоректального рака в 100% случаев при стандартной противоопухолевой терапии.

Выводы

Изучение циркулирующих опухолевых клеток может внести большой вклад в развитие фундаментальной онкологии, а также может играть значимую клиническую роль в качестве прогностического онкомаркера нового поколения, влияющего на выбор и контролирующего эффективность противоопухолевого лечения.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЯДРЫШКООБРАЗУЮЩИХ РАЙОНОВ В MIB-1 ПОЗИТИВНЫХ КЛЕТКАХ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

1 Кобяков Д.С., 2 Авдалян А.М., 2 Лазарев А.Ф., 2 Бычкова Е.Ю., 3 Лушникова Е.Л., 3 Непомнящих Л.М.

1 Бюджетное учреждение «Когалымская городская больница», Когалым, Россия;
2 Лаборатория исследований молекулярно-генетических характеристик опухоли ФГБНУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Алтайский филиал, Барнаул, Россия;
3 ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии», Новосибирск, Россия

Актуальность

Исследовать аргирофильные белки ядрышкообразующих районов в MIB-1 позитивных клетках (SAgNOR/MIB-1) во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при немелкоклеточном раке легкого (НМКРЛ).

Материалы и методы

Исследованы 207 операционных материалов НМКРЛ, средний возраст – 59 лет, 177 мужчин и 30 женщин. Патогистологическая характеристика опухолей определена согласно классификации TNM 7 пересмотра. Изготовлена тканевая матрица, с которой приготовлены гистологические срезы толщиной 4 мкм. Срезы окрашены стрептавидин-биотиновым методом с первичными антителами к Ki-67 (клон MIB-1) и затем азотнокислым серебром по одностадийной методике. Определяли SAgNOR/MIB-1 в мкм^2 в ядрах 100 случайно выбранных MIB-1 позитивных клеток. Компьютерный анализ изображений проводили в программе ImageJ 1.42. Статистический анализ проведен в STATISTICA 6.0. Данные представляли в виде медианы и интерквартильного интервала. Применяли U-тест Манна-Уитни, x^2 тест. Определяли общую скорректированную выживаемость за 5-летний период после операции, использовали метод Каплана-Мейера, модель Кокса. Достоверность оценивали при $p < 0,05$.

Результаты

В НМКРЛ SAgNOR/MIB-1 составила 10,47 (8,57–12,69) мкм². Отмечалось увеличение SAgNOR/MIB-1 в группе T2–3 по сравнению с T1 ($p<0,001$) – соответственно 11,08 (8,92–13,16) мкм² и 8,95 (7,60–10,91) мкм². При размере первичной опухоли менее 3 см SAgNOR/MIB-1 была меньше, чем в опухоли более 3 см ($p < 0,001$) – соответственно 8,93 (7,60–10,92) мкм² и 11,60 (9,37–13,42) мкм². Найдено увеличение SAgNOR/MIB-1 с наличием метастазов в лимфатические узлы по сравнению с опухолью без метастазов ($p < 0,001$) – соответственно 11,89 (10,37–14,23) мкм² и 9,43 (8,04–11,88) мкм². SAgNOR/MIB-1 меньше в I стадию заболевания по сравнению со II–III стадиями ($p < 0,001$) – соответственно 9,35 (7,89–11,87) мкм² и 11,41 (9,21–13,75) мкм². Отсутствовало отличие SAgNOR/MIB-1 между аденокарциномой и плоскоклеточным раком ($p = 0,8$) – соответственно 10,20 (8,79–12,53) мкм² и 10,58 (8,37-12,69) мкм². SAgNOR/MIB-1 больше при умеренной и низкой дифференцировке по сравнению с высокодифференцированной карциномой ($p<0,001$) – соответственно 11,01 (8,97–13,04) мкм² и 8,79 (7,73–10,95) мкм². В НМКРЛ SAgNOR/MIB-1 имела корреляцию

(p < 0,001) с показателем T, наибольшим размером опухоли, показателем N, стадией заболевания и дифференцировкой.

Случаи с SAgNOR/MIB-1 10,47 мкм² и более считались с большой площадью (101 случай – 49%), до 10,47 мкм² – с небольшой (106 случаев – 51%). Выживаемость больных НМКРЛ составила 39,3 ± 3,8%. Выживаемость больных НМКРЛ имела статистически значимое отличие (p < 0,001) в зависимости от SAgNOR/MIB-1: 61,2 ± 5,4% – при небольшой площади и 16,2 ± 4,2% – при большой. При однофакторном регрессионном анализе SAgNOR/MIB-1 имела влияние на выживаемость больных (x^2 = 59,9, β = 1,51, ст. ошибка 0,21, p < 0,001). При проведении многофакторного регрессионного анализа (x^2 = 60,3) влияние на выживаемость больных имели: SAgNOR/MIB-1 (β = 1,05, ст. ошибка 0,23, p < 0,001), размер опухоли (β = 0,90, ст. ошибка 0,33, p = 0,007), показатель N (β = 0,81, ст. ошибка 0,33, p = 0,01) и гистогенез (β = 0,22, ст. ошибка 0,10, p = 0,03).

Выводы

В НМКРЛ SAgNOR/MIB-1 взаимосвязана с клинико-морфологическими параметрами. Выживаемость больных НМКРЛ с небольшой SAgNOR/MIB-1 лучше по сравнению с большой. SAgNOR/MIB-1 - независимый фактор прогноза при НМКРЛ.

СОДЕРЖАНИЕ 8-ГИДРОКСИ-2-ДЕЗОКСИГУАНОЗИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ СТРАДАЮЩИХ ДИАБЕТОМ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Коваленко И.М., Порошина Т.Е., Факова Р.М., Берштейн Л.М.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, РФ

Актуальность

В формировании как условий для развития, так и клинико-морфологических особенностей рака молочной железы (РМЖ) могут играть роль нарушения углеводного обмена и ассоциированный с ними генотоксический сдвиг, что нуждается в оценке при сочетании РМЖ и сахарного диабета 2 типа (СД2).

Материалы и методы

В исследование включено 88 нелеченых постменопаузальных больных РМЖ (44 с СД2 и 44 – без) в возрасте от 50 до 84 лет. В качестве маркера оксидативного повреждения ДНК использовано определение утром натощак содержания в сыворотке крови 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8-OH-dG) ИФА-наборами Enzo Life Sciences. Во всех случаях получена гистологическая верификация опухолевого процесса на основе последующего анализа операционного материала. В 70 случаях (у 44 больных СД2 и 26 больных РМЖ без диабета) привлечены данные о значении индекса массы тела, ИМТ. Результаты работы подвергнуты статистической обработке с признанием различий достоверными при величине p-критерия p<0.05.

Результаты

По полученным данным, содержание 8-OH-dG в крови больных РМЖ, страдающих СД2 (2,13 ± 0,09 нг/мл), достоверно превышало таковое у больных РМЖ без диабета (1,77 ± 0,13 нг/мл), p < 0.02. Возраст больных СД2 в среднем на 5 лет превышал значение этого параметра у больных РМЖ, не имеющих СД2 (68,1 против 63,0), однако, заметных отличий по величине ИМТ в сравниваемых группах отмечено не было (31,4 ± 0,96 против 30,5 ± 1,02). При корреляционном анализе на основе рангового коэффициента Spearman выявлена тенденция к позитивной связи между концентрацией 8-OH-dG в сыворотке крови и величиной ИМТ у больных с сочетанием РМЖ и СД2; эта связь становилась достоверной при подсчете коэффициента линейной корреляции по Kendall (0,222 при p < 0.05). У больных РМЖ без диабета подобных закономерностей установлено не было. Соответственно, масса тела может быть одним из факторов, способствующим более выраженному системному повреждению ДНК у больных РМЖ, страдающих диабетом, что, как видно, не свойственно больным РМЖ без явных нарушений углеводного обмена. Это обстоятельство, наряду с учетом роли степени компенсации диабета, его длительности, типа использовавшихся антидиабетических препаратов, а также стадии РМЖ и принадлежности новообразования к тому или иному из его молекулярно-биологических подтипов, заслуживает применительно к изучавшемуся вопросу дополнительного анализа.

Выводы

Независимо от причин, приводящих к большей выраженности прогенотоксического сдвига у больных с сочетанием РМЖ и СД2, есть основания предполагать, что выявленная особен-

ность может принадлежать к числу модификаторов течения опухолевого процесса.

К ВОПРОСУ О ВОЗМОЖНОЙ ПОЗИТИВНОЙ РОЛИ ОПУХОЛЕЙ В ЭВОЛЮЦИИ

Козлов А.П.

Биомедицинский центр и С.-Петербургский Государственный политехнический университет

Актуальность

Ранее автором была высказана гипотеза о возможной эволюционной роли опухолей. Суть этой гипотезы заключается в том, что опухоли в процессе эволюции являются источником избыточных клеточных масс, необходимых для экспрессии эволюционно новых генов, появляющихся в процессе эволюции генома многоклеточных организмов.

Материалы и методы

В докладе будет рассмотрена вся совокупность литературных данных и данных, полученных в лаборатории автора, подтверждающих концепцию положительной эволюционной роли опухолей путем их неофункционализации.

Будут рассмотрены следующие вопросы: широкая распространенность опухолей у многоклеточных организмов; свойства опухолей, которые могут использоваться в эволюции; отношение опухолей к эволюционной биологии развития (эво-дево); примеры рекапитуляции некоторых опухолевых признаков у недавно возникших органов; типы опухолей, которые могли бы играть роль в эволюции; примеры опухолей, уже сыгравших роль в эволюции.

Результаты

Будут представлены экспериментальные данные, полученные в лаборатории автора, подтверждающие нетривиальное предсказание об активации в опухолях эволюционно новых генов: данные об эволюционной новизне опухолеспецифичных EST; о гене человека ELFN1 – AS1, возможно кодирующем микроРНК, экспрессирующимся в основном в опухолях и возникшем у приматов; о гене PBOV1, возникшем de novo у человека, с предсказанной высокой опухолеспецифичностью экспрессии; данные об эволюционной новизне генов, кодирующих опухолево-тестикулярные антигены; а также данные об экспрессии эволюционно новых генов, кодирующих прогрессивные признаки, в опухолях рыб.

Выводы

Экспрессия протогенов, эволюционно молодых и/или новых генов в опухолях может быть новым биологическим феноменом, предсказанным гипотезой эволюции путем неофункционализации опухолей.

АДЕНИЛИЛЦИКЛАЗА-АССОЦИИРОВАННЫЙ ПРОТЕИН 1 В ТКАНЯХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЫ ГОЛОВЫ И ШЕИ И АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО

1 Колегова Е.С., 2 Какурина Г.В., 2 Кондакова И.В., 2 Черемисина О.Г., 2 Чойнзонов Е.Л., 2 Завьялов А.А.

1 ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Томск
2 «Томский НИИ онкологии», г. Томск

Актуальность

Формирование метастатического фенотипа опухолевых клеток связано с ремоделированием актинового цитоскелета, регулирующегося актинсвязывающими белками, в том числе и аденинлилциклаза-ассоциированным протеином 1 (CAP1). Поэтому целью работы стало исследование содержания CAP1 в тканях больных ПКГШ и раком легкого.

Материалы и методы

В исследование были включены 14 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом плоскоклеточная карцинома головы и шеи (ПКГШ) (T1-3N0-1M0), 5 пациентов – с диагнозом дисплазия эпителия гортани и гортаноглотки (T0N0M0, D1-3) и 6 пациентов – с диагнозом аденокарцинома легкого (T1-3N1M0). Материалом для исследования явились ткани опухолей, диспластически измененного эпителия и лимфогенных метастазов. Определение Adenylyl cyclase-associated protein 1(CAP1) проводили с помощью ИФА набора ELISA kit (Cusabio) на микропланшетном ИФА ридере Anthos Reader 2020 (Biochrom). Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ Statistica 8.

Результаты

В ходе работы было показано, что в опухолевых тканях разных локализаций уровень белка CAP1 находится практически на одном уровне:

688,6 (229,2; 1333,9) пг/мл для ПКГШ и 752,0 (305,0; 1600,0) пг/мл для рака легкого. Содержание CAP1 в тканях у больных ПКГШ по сравнению с группой больных с предопухолевыми заболеваниями этой локализации ((T0N0M0, D1–3) было выше в 2,4 раза (p = 0,011). В зависимости от размера опухолевого узла в тканях больных ПКГШ также было отмечено изменение содержания CAP1. Так, выявлено достоверное увеличение уровня CAP1 в 1,3 раза в опухолях ПКГШ на стадии T2N0–1M0 по сравнению со стадией T1N0–1M0 (p = 0,021), и увеличение в 6 раз его содержания на стадии T3N0-1M0 по сравнению с T2N0–1M0 (p = 0,017). Пораженность лимфоузлов метастазами не оказывало влияния на содержание белка в опухолевой ткани больных ПКГШ, хотя имело тенденцию к увеличению при их наличии. У больных раком легкого было отмечено, что содержание CAP1 увеличивалось в 5 раз в ткани лимфогенных метастазов по сравнению с опухолевой тканью (T1–3N1M0) (p = 0,051). Кроме того, была отмечена тенденция к квадратичной зависимости изменения значения CAP1 в метастазах в зависимости от изменения уровня CAP1 в опухоли (p = 0,065).

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о связи содержания белка CAP1 в ткани опухоли со стадией заболевания как при ПКГШ, а также об увеличении его уровня в лимфоузлах опухолей с регионарными метастазами при раке легкого. Кроме того, показана тенденция к квадратичной зависимости уровня CAP1 в лимфоузлах от его экспрессии в опухолевой ткани.

СВЯЗЬ ГОРМОНОВ ЖИРОВОЙ ТКАНИ С МОЛЕКУЛЯРНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

1 Кондакова И.В., 1, 2 Юнусова Н.В., 1 Коломиец Л.А., 1 Чернышова А.Л., 1 Шашова Е.Е.

1 Томский НИИ онкологии, Томск;
2 ГБОУ ВПО СибГМУ, Томск, Россия

Актуальность

Гормоны жировой ткани, такие как лептин и адипонектин, оказывают влияние на развитие рака эндометрия. Целью исследования явилось изучение связи содержания лептина, адипонектина и их рецепторов с компонентами системы инсулиноподобных факторов роста (IGFs), рецептором TGFβ-R1 и актинсвязывающими белками, вовлеченными в локомоцию клеток.

Материалы и методы

В исследование были включены 45 больных раком эндометрия. Оценивали уровни лептина, адипонектина в сыворотке крови, содержание их рецепторов в опухолевой ткани методом ELISA. В супернатанте, полученном из опухолевой ткани, определяли содержание IGF–I, IGF–II, и белков, связывающих IGFs: IGFBP–3, IGFBP–4, IGFBP–6 методом ELISA; содержание рецептора инсулиноподобных факторов роста IGFR, рецептора трансформирующего фактора роста TGFβ-R1 и актинсвязывающих белков (тимозина, гельзолина, кофилина, arp3) – методом проточной цитофлуориметрии.

Результаты

У больных раком эндометрия выявлены достоверные различия в уровне гормонов жировой ткани в сыворотке крови в зависимости от наличия инвазии опухоли в миометрий. Максимальный уровень лептина был зарегистрирован у больных раком эндометрия с глубокой инвазией опухоли в миометрий. При наличии цервикальной инвазии уровни лептина и адипонектина снижались. Уровень рецептора адипонектина AdipoR1 в ткани опухоли также зависел глубины инвазии опухоли в миометрий.

Исследование компонентов системы IGFs показало повышение уровня IGF–II, рецептора IGFR и снижение уровня IGFBP–3 при инвазии опухоли в миометрий. Рецептор TGFβ–RI также был связан с глубиной инвазии опухоли в миометрий и с наличием цервикальной инвазии. Экспрессия локомотрных белков кофилина-1 и тимозина β–4 зависела от глубины инвазии опухоли в миометрий. Так, экспрессия тимозина β–4 была выше у пациентов с поверхностной и глубокой миометральной инвазией более чем в 3,0 раза по сравнению с больными без инвазии (p < 0,05). Экспрессия кофилина-1 у пациентов с глубокой инвазией была выше на 48% по сравнению с пациентами с поверхностной инвазией. Выявлены связи уровня гормонов жировой ткани с компонентами системы IGFs – IGF–II, IGFBP–3 и IGFBP–6 в ткани рака эндометрия, что свидетельствует о возможной роли гормонально-метаболических нарушений в регуляции уровня данного ростового фактора и связывающих его белков. Кроме того, выявлены отрицательные взаимосвязи рецептора AdipoR2 с содержанием актинсвязывающих белков Arp3 и гельзолина, а также

адипонектина с содержанием тимозина. Полученные данные свидетельствуют о возможной регуляции гормонами жировой ткани как компонентов системы IGFs, так и актинсвязывающих белков, которые вовлечены в механизмы инвазивного роста и рецидивирования рака эндометрия.

Выводы

Таким образом, гормоны жировой ткани связаны с компонентами системы IGFs и актинсвязывающими белками, что позволяет предположить участие этих механизмов в прогрессировании рака эндометрия.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 14–04–91150 ГФЕН_а и грант № 13-04-00169а).

ИНГИБИРОВАНИЕ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ ХВОЙНОГО ПРОВИТАМИННОГО КОНЦЕНТРАТА

Кужанов А.А., Беспалов В.Г.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Поиск и внедрение в клиническую практику новых эффективных и безопасных препаратов для химиопрофилактики рака предстательной железы (РПЖ) позволит снизить заболеваемость данной наиболее частой онкологической патологией у мужчин. Препараты на основе природных антиканцерогенных веществ перспективны для химиопрофилактики РПЖ.

Материалы и методы

Работа проведена на 90 крысах самцах Вистар. Через 21 день после хирургической кастрации крысам введен однократно внутрибрюшинно омнадрен в дозе 833 мг/кг массы тела. Через 3 дня после инъекции омнадрена крысам введена однократно внутривенно метилнитрозомочевина в дозе 50 мг/кг. Рандомизация животных на две группы (по 45 крыс) проведена через 7 дней после инъекции метилнитрозомочевины и с этого момента начата промоция внутрибрюшинными введениями омнадрена в дозе 16,7 мг/кг до конца эксперимента. В контрольной группе крысы потребляли стандартный корм. В опытной группе крысам вводили хвойный провитаминный концентрат (ХПК) ежедневно с помощью внутрижелудочного зонда в дозе 400 мг/кг массы тела. Опыт продолжался в течение 55 недель. У всех крыс предстательные железы брали для гистологического исследования. Фиксацию тканей и их гистологическую обработку проводили стандартными методами. Готовили серийные срезы всех долей простаты с шагом микротома 500 мкм. В сравниваемых группах рассчитывали показатели частоты и множественности РПЖ и простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН).

Результаты

У 68,3% крыс из контрольной группы был диагностирован РПЖ, который наиболее часто развивался в дорсолатеральном отделе простаты, реже – в вентральных или передних долях. У одной крысы нередко выявляли РПЖ в нескольких отделах простаты, то есть случаи РПЖ были множественными. По гистологическому типу все случаи РПЖ были аденокарциномами, в основном, с индексом Глисона 7–10. У 36,6% крыс РПЖ был метастатическим. По сравнению с контролем, ХПК статистически значимо снижал частоту и множественность РПЖ соответственно на 30,2 и 57,3%, а также отдельно частоту метастатического РПЖ – на 24,7%. У 78,0% крыс из контрольной группы диагностировали ПИН, которая наиболее часто развивалась в дорсолатеральном отделе простаты, реже – в вентральных или передних долях. У одной крысы нередко выявляли ПИН в нескольких отделах простаты, то есть случаи ПИН были множественными. Наиболее часто ПИН была представлена пучкообразной формой, реже – микрососочковой и крибриформной формами. По сравнению с контролем, ХПК статистически значимо снижал частоту и множественность ПИН соответственно на 28,0 и 51,9%. У крыс из группы с воздействием ХПК, которым поставили диагноз ПИН, по сравнению с крысами из контрольной группы, поражение ткани простаты ПИН было менее обширным, реже встречались участки более тяжелой формы ПИН: микрососочковой и крибриформной. Таким образом, ХПК эффективно предупреждает развитие предрака (ПИН) и РПЖ у крыс с индуцированным канцерогенезом простаты. Сырьем для получения ХПК служит хвоя ели европейской (Picea abies L.), которая фактически, является отходом в лесоперерабатывающей промышленности. ХПК производят по специальной технологии путем выделения нейтральной фракции из хвои. Механизмы лечебно-профилактического действия ХПК на канцерогенез простаты обусловлены

комплексом содержащихся в препарате биологически активных веществ, простатотропными эффектами из которых обладают фитостерины (бета-ситостерин, кампестерин, стигмастерин), полипренолы; витамин Е (альфа-токоферол, бета-, гамма-, дельта-токоферолы, альфа-, бета-, гамма-, дельта- токотриенолы); каротиноиды (бета-каротин, альфа-каротин, лютеин, зеаксантин).

Выводы

ХПК эффективно тормозит канцерогенез простаты, индуцированный у крыс самцов с помощью инициации канцерогеном метилнитрозомочевиной и промоции пролонгированным препаратом тестостерона. ХПК является перспективной фармацевтической субстанцией для создания лекарственного препарата для химиопрофилактики РПЖ у мужчин.

МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ 20S ПРОТЕАСОМО-АССОЦИИРОВАННЫХ БЕЛКОВ В КЛЕТКАХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ЛИНИИ RPMI 8226

Кузык В.О., Миттенберг А.Г.

ИНЦ РАН, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

Протеасомной деградации подвергается множество короткоживущих регуляторных белков клетки. Подавление активности протеасом в сочетании с индуцированным генотоксическим стрессом приводит к накоплению этих белков, которые предположительно могут являться маркерами патологических процессов в клетках множественной миеломы человека.

Материалы и методы

В эксперименте использовали клетки множественной миеломы человека линии RPMI 8226, которые подвергали сочетанной обработке препаратами доксорубицин и бортезомиб. Из экстрактов ядра и цитоплазмы клеток ММ изолировали белки, взаимодействующие с протеасомной субъединицей PSMA3, различия в паттернах белковой экспрессии визуализировали с помощью разделения в системе 2D электрофореза, идентификацию этих беков проводили с использованием тандемной времяпролетной масс-спектрометрии. Дополнительно наличие данных белков в тотальных клеточных лизатах и в протеасомо-ассоциированных экстрактах было подтверждено иммуноблоттингом со специфическими моно- и поликлональными антителами.

Результаты

В результате исследования получена гетерогенная группа из 78 протеасомо-ассоциированных белков, отличающихся по уровню экспрессии до и и после сочетанной обработки. Условно они могут быть сгруппированы в 12 классов: регуляторы метаболизма РНК, шаперoны и шаперонины, метаболические регуляторы, факторы трансляции, белки цитоскелета, митохондриальные белки, регуляторы транскрипции, субъединицы регуляторных комплексов протеасом, а также несколько минорных классов, в которых оказались единичные представители. В числе белков, вызвавших наибольший интерес для дальнейшего исследования, могут быть названы протектор мРНК ELAVL1, потенциальный опухолевый супрессор TUSC1, ряд hnRNP, а также обнаруженные в большом количестве шапероны (в частности GRP78). Их наличие было дополнительно подтверждено методом иммуноблоттинга.

На данный момент предполагаемые причины изменения внутриклеточных концентраций вышеупомянутых белков проходят экспериментальную проверку.

Стоит отметить, что полученные данные применимы не только в фундаментальном аспекте. По литературным данным некоторые обнаруженные белки уже считаются биомаркерами ряда опухолевых клеток (например GRP78) и перспективными терапевтическими мишенями (HSP70), что представляет интерес для диагностики и терапии множественной миеломы.

Выводы

При сочетанной обработке доксорубицином и бортезомибом клеток RPMI 8226 происходят изменения состава протеасомо-ассоциированных белков, в числе которых обнаружены регуляторы метаболизма РНК, шаперoны и шаперонины, метаболические регуляторы, факторы трансляции, белки цитоскелета, митохондриальные белки, регуляторы транскрипции.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К РАЦИОНАЛЬНОМУ ДИЗАЙНУ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Лезина Л.Е., Барлев Н.А.

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Поиск новых фармакологически значимых малых молекул является актуальным направлением современной фундаментальной медицины и молекулярной фармакологии. В качестве примеров рационального дизайна новых ингибиторов нами рассматриваются два случая: 1) новые малые молекулы-ингибиторы онкогена Mdm2, который вызывает деградацию важнейшего онкосупрессора человека p53, 2) создание искусственных наноструктур, называемых «пластиковыми антителами» против поверхностного рецептора-онкогена EGFR, который сверэкспрессирован во многих формах солидных опухолей.

Материалы и методы

Исследованые потенциальные низкомолекулярные активаторы p53, принадлежащих к классу оснований Шиффа, исследовали на их способность активировать p53, его гены-мишени, вызывать клеточную смерть. В качестве тестовых клеточных линий были выбраны две линии клеток остеосаркомы человека U2OS: U2OSp53+, в которой экспрессируется белок p53 дикого типа, и U2OSp53-, в которых p53 делетирован. Оценку стабильности белка p53 после обработки клеток обоих линий исследуемыми веществами осуществляли с помощью вестерн-блота. Уровень активации экспрессии p53 и его транскрипционных мишеней оценивали методом количественной ОТ-ПЦР в реальном времени. Токсичность исследуемых веществ оценивали с помощью анализа формирования колоний. В качестве контроля использовали известный низкомолекулярный стабилизатор белка p53 – Nutlin 3.

Выбор линейного эпитопа для создания пластиковых антител против рецептора EGFR был проведен с помощью анализа трехмерной структуры белка. Выбранный эпитоп был использован в качестве матрицы для создания пластиковых антител, которые в дальнейшем исследовали различными методами.

Результаты

В ходе экспериментов молекулярного докинга были отобраны 50 перспективных молекул, которые были в дальнейшем исследованы с помощью высокопроизводительного скрининга. Дальнейшие исследования показали высокую активность отобранных соединений в клетках с p53, что указывает на перспективность их дальнейших исследований. Полученные нами пластиковые наноантитела показали специфичность против эпитопа EGFR. При этом пластиковые антитела, синтезированные в присутствии генотоксического препарата, доксорубицина, были способны специфически вызывать смерть клеток рака молочной железы, у которых этот рецептор сверхэкспрессирован.

Выводы

В результате экспериментов in silico и in vitro нам удалось выявить группу малых молекул-ингибиторов белка Mdm2, которые вызывают активизацию и стабилизацию белка p53, что, в свою очередь, вызывает остановку пролиферации и клеточную смерть раковых клеток. Также нам удалось создать «пластиковые антитела» на рецептор EGFR, которые, аналогично коммерческому препарату этуксимабу, вызывали селективную смерть клеток рака молочной железы. Дальнейшие эксперименты на животных позволят определить их токсичность для организма.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ НОВЫХ ГЕНОВ МИКРОРНК ПРИ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ПОЧКИ

Логинов В.И., Хоконова В.В., Бурденный А.М., Пронина И.В., Казубская Т.П., Брага Э.А.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия;
ФГБНУ Медико-генетический научный центр, Москва, Россия;
ФГБНУ Российский Онкологический Научный Центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия.

Актуальность

Профили метилирования микроРНК специфичны для опухолей различной локализации, что может быть использовано для проведения диагностики и прогноза опухолей, а так же подбора оптимальной терапии.

Материалы и методы

Выбор микроРНК, связанных с образованием и развитием опухолей, осуществляли с использованием компьютерных баз данных, в частности, miRWalk (http://www.ma.uni-hei-

delberg.de/apps/zmf/mirwalk/). Анализ профиля метилирования 10 CpG-островков генов микроРНК проводили в ДНК опухолевой ткани по сравнению с ДНК гистологически нормальной ткани от того же пациента методом метил-специфичной ПЦР после конверсии образцов ДНК бисульфитом. Первичный скрининг выполнен с использованием материала от 55 пациентов со светлоклеточным раком почки (СРП). Использован резекционный материал с содержанием опухолевых клеток не менее 90% от пациентов, которые не были подвержены лучевой или химиотерапии. В качестве дополнительного контроля использовали 20 образцов тканей почки, полученных от доноров без онкологических заболеваний в анамнезе. Статистический анализ проводили с применением точного критерия Фишера. Уровень значимости принят равным 0,05. Расчеты проводили в системе для статистического анализа данных STATISTICA6.1 RUS.

Результаты

Нами впервые было показано метилирование пяти генов из 10 исследованных (hsa-miR-107, -130b, -125b-1, -375 и -1258) при СРП с частотой от 24% до 51%. В этой работе также показано, что частота метилирования генов кодирующих hsa-miR-130b и hsa-miR-125b-1, достоверно чаще в образцах СРП, чем в прилежащей гистологически нормальной ткани ($P < 0,05$). При исследовании контрольной ДНК от онкологически здоровых доноров метилирование перечисленных микроРНК обнаружено в 1–2 случаях, в образцах гистологически нормальной ткани пациентов метилирование наблюдалось с частотой от 5% до 9%. В исследовании были так же изучены возможные корреляции между частотами метилирования генов микроРНК с основными клинико-морфологическими характеристиками СРП, такими как размер опухоли, стадия заболевания, степень дифференцировки опухоли и метастазирование. Выявлены статистически значимые корреляции частот метилирования для генов hsa-miR-130b и hsa-miR-1258 с размером (0.0208 и 0.0277, соответственно) и степенью дифференцировки опухоли (0.0451 и 0.0164, соответственно), для генов hsa-miR-107, hsa-miR-125b-1 и hsa-miR-1258 со стадией заболевания (0.0064, 4.1x10-7 и 3.8x10-6, соответственно), а для гена hsa-miR-375 с наличием метастазов в прилежащих лимфатических узлах ($P = 6.32x10-5$).

Выводы

Наши данные расширяют спектр генов микроРНК, изменяющих профиль метилирования в опухолях почки, что важно для развития представлений о свойствах микроРНК, способах регуляции их экспрессии и роли в онкогенезе.

Работа выполнена при поддержке грантом РФФИ 13-04-00828.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПОСТОЯННОГО ОСВЕЩЕНИЯ НА ОНКОГЕНЕЗ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

Лотош Т.А., Юнаш В.Д., Жукова О.В., Матвеева Ю.П., Букалев А.В., Виноградова И.А.

ФГБОУ ВПО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск. Россия

Актуальность

Изучение влияния постоянного освещения, приводящего к нарушению работы эпифиза и изменению продукции мелатонина, имеет как научную, так и практическую значимость. Целью исследования явилось сравнительное изучение влияния постоянного освещения в зависимости от сроков начала воздействия на спонтанный онкогенез.

Материалы и методы

В работе использовано 410 самцов и самок крыс, собственной разводки. Работа выполнена с соблюдением принципов Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным.

В одномесячном возрасте крыс рандомизировано разделили на 2 группы. Первая группа крыс (n = 282) находилась в условиях стандартного фиксированного режима освещения (LD, 12:12). Вторую группу крыс (n = 128) с одномесячного возраста содержали при круглосуточном постоянном освещении (LL–1). В 14 месяцев крыс первой группы разделили на 2 подгруппы. Крысы первой подгруппы (n = 121) оставались в условиях LD. Крыс второй подгруппы (n = 161) перевели в условия постоянного освещения (LL–14).

Еженедельно проводили визуальный осмотр всех особей на наличие различных патологических процессов. Обнаруженные при осмотре изменения регистрировали. У всех павших по ходу опыта животных отбирали образцы тканей для морфологического исследования. При анализе онкогенеза у крыс определяли количество крыс с опухолями, частоту новообразований различных локализаций, множественность опухолей, время обнаружения 1-й опухоли. Полученные в экспериментах результаты подвергали статистической обработке.

Результаты

Для крыс, содержащихся в условиях LL–1, характерно существенное увеличение частоты развития спонтанных новообразований. Наибольший показатель множественности опухолей был зарегистрирован у самок в группе LL–1 – 1,75; у самцов показатель множественности был минимальный – 1,08; вследствие превалирования крыс со злокачественными опухолями. Содержание крыс в условиях LL–1 ускоряло развитие спонтанных новообразований по сравнению с особями контрольной группы. Так, у самцов в режиме LL–1 первую опухоль зарегистрировали на 428 сутки жизни, а у самок – на 550 сутки. В режиме LL–1 общее количество крыс с новообразованиями было наибольшим (35,3% самцов и 55,6% самок), в том числе, со злокачественными опухолями – 29,4% самцов и 13,9% самок.

В условиях LL–14 у экспериментальных животных отмечено снижение скорости спонтанного онкогенеза у крыс обоего пола. Воздействие постоянного освещения с 14 месяцев способствовало уменьшению количества самок с новообразованиями. Так, зарегистрировано 45,3% самок с опухолями, в том числе, 15,5% особей – со злокачественными новообразованиями. У 26,8% самок обнаружили доброкачественные опухоли молочной железы, что достоверно меньше, чем у животных в режимах LD и LL–1. Общее число самцов крыс с опухолями в режиме LL–14 в течение всего эксперимента было меньшим, чем в двух других группах (28,9%). Количество самцов со злокачественными опухолями также было наименьшим – 10%. Показатель множественности опухолей в группе LL–14 был минимальный – 1,37 у самок и 1,31 у самцов, а новообразования у самок регистрировали позже (на 565 сутки), чем в режиме LD и LL–1.

Выводы

Таким образом, длительное подавление функции эпифиза постоянным освещением с молодого возраста проявляется увеличением частоты возникновения новообразований, тогда как, содержание крыс в условиях постоянного освещения, начиная с 14 месячного возраста, способствует снижению спонтанного онкогенеза.

СНИЖЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ АРПИНА В ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СОПРЯЖЕНО С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ломакина М.Е., Вашер С., Ермилова В.Д., Бешь И., Готро А., Александрова А.Ю.

НИИ канцерогенеза ФГБНУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина», Москва, Российская Федерация, Институт Кюри, Париж, Франция Политехническая школа, НЦНИ, Палезо Седекс, Франция

Актуальность

Арпин – недавно описанный негативный регулятор Arp2/3, способный влиять на характер клеточного движения. Предварительные результаты выявили снижение содержания Арпина в клетках рака молочной железы (РМЖ). Актуальным является исследование Арпина в качестве прогностического маркера и регулятора процессов инвазии и метастазирования.

Материалы и методы

Для выявления Арпина на белковом уровне мы применяли метод иммунофлуоресцентного окрашивания замороженных срезов, полученных из послеоперационного материала пациентов клиники ФГБНУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина. Для этого использовали кроличьи антитела, полученные в лаборатории А. Горто (Франция). В качестве дополнительных маркеров структур молочной железы были использованы антитела к кератину 8 (маркер люминального эпителия) и кератину 17 (маркер миоэпителия), полученные в лаборатории механизмов канцерогенеза НИИ канцерогенеза ФГБНУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина». Количество белка оценивали по интенсивности флуоресценции.

Исследование уровня РНК Арпина и других ингибиторов Arp2/3 (PICK1 и Gadkin) проводилось методом RT-PCR образцов 454 инвазивных опухолей молочной железы, полученных в результате операций, проведенных в 1978-2008 гг., в клинике Института Кюри (Франция).

Результаты

Целью нашей работы было изучение возможной роли Арпина в процессах инвазии и метастазирования на примере РМЖ человека, и анализ возможности его использования в качестве прогностического маркера.

Для исследования были отобраны образцы нормальной ткани молочной железы, доброка-

чественных новообразований (фиброаденом), и злокачественных новообразований наиболее распространенной формы РМЖ – рака люминального типа II и III стадии. Было показано, что Арпин содержится в эпителиальных клетках нормальных протоковых структур молочной железы, при этом, его содержание в клетках миоэпителия выше, чем в клетках люминального эпителия. При исследовании карцином и их метастазов в лимфатические узлы было выявлено существенное снижение содержания Арпина в опухолевых клетках в 100% случаев; яркое (как в нормальных структурах) свечение Арпина наблюдалось лишь в клетках миоэпителия, окружающего опухолевые элементы карциномы in situ. Белковый уровень Арпина в карциномах III стадии был несколько ниже, чем в карциномах II стадии. Наряду с этим, содержание Арпина в доброкачественных новообразованиях не уменьшается, а сохраняется на уровне здоровой ткани. Таким образом, уменьшение содержание Арпина связанно именно с прогрессией опухоли, а не с изменением пролиферативных свойств клеток.

Кроме того, мы провели исследование уровня экспрессии РНК Арпина у пациентов с РМЖ на базе Института Кюри (Франция). Снижение уровня РНК Арпина у больных наблюдалось лишь в 7% случаев, у остальных пациентов, уровень РНК не отличался от такового здоровой ткани. Но, именно у пациентов с пониженным уровнем РНК Арпина было отмечено существенное сокращение времени жизни без метастазов. Мы также исследовали уровни экспрессии РНК других ингибиторов Arp2/3, а именно Gadkin и PICK1, но для них не было выявлено никакой прогностической зависимости. Таким образом, Арпин является уникальным, среди генов, кодирующих белки-ингибиторы Arp2/3, и снижение лишь его экспрессии имеет прогностическое значение.

Выводы

1. На II и III стадии РМЖ наблюдается снижение белкового содержания Арпина в клетках опухоли, по сравнению с клетками здоровых протоков молочной железы.

2. Арпин можно рассматривать как прогностический маркер, снижение уровня которого свидетельствует о неблагоприятном прогнозе развития РМЖ.

МУТАЦИОННЫЙ СТАТУС – ОСНОВА ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ СУБТИПОВ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ

Мазуренко Н.Н., Цыганова И.В., Лушникова А.А., Назарова В.В., Михайлова И.Н., Демидов Л.В.

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Москва, 115478, РФ

Актуальность

Меланома подразделяется на субтипы в зависимости от происхождения и опухолевого генотипа. Представлялось важным изучить спектр мутаций онкогенов BRAF, NRAS, KIT, PDGFR, KRAS, GNAQ и GNA11 в различных субтипах метастатической меланомы и определить чувствительность опухолей к препаратам таргетной терапии.

Материалы и методы

Исследовали опухолевую ДНК из парафиновых срезов или из свежих операционных биопсий первичных опухолей или метастазов меланомы от 210 пациентов: с меланомой кожи (140), мукозальных (14) или глаза (56). Мутации определяли методом полугнездовой ПЦР с последующим секвенированием

Результаты

В меланоме кожи и слизистых выявлены мутации онкогенов BRAF (55%), NRAS (12%), KIT (4%), PDGFRA (0,7%) и KRAS (0,7%). Спектр мутаций различался в субтипах меланомы кожи. Мутации BRAF доминировали в меланоме кожи на закрытых (69%) для УФ повреждения поверхностях и значительно реже – на открыт

Выводы

Впервые у российских больных проведен комплексный анализ мутаций онкогенов в различных формах метастатической меланомы. Мутационный статус строго ассоциирован с анатомическим типом, локализацией меланомы и повреждением клеток ультрафиолетом. Определение мутаций онкогенов крайне важно для выбора тактики лечения больных различными вариантами меланомы. Полученные результаты использовались при назначении персонализированной таргетной терапии.

ИЗУЧЕНИЕ ЭВОЛЮЦИОННОЙ НОВИЗНЫ ГЕНОВ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ОПУХОЛЕВОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ

Макашов А.А., Козлов А.П.

ЧНИУ «Биомедицинский центр», Санкт-Петербург, Россия
Санкт-Петербургский Политехнический Университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Исследования, осуществленные ранее в нашей лаборатории, показали, что по меньшей мере некоторые опухолеспецифически экспрессирующиеся последовательности – эволюционно новые (A.P. Kozlov, 2014). В этой работе мы изучали эволюционную новизну генов, кодирующих опухолевые антигены и опухолевые супрессоры, онкогенов и опухолеассоциированных генов с помощью методов биоинформатики.

Материалы и методы

Список наиболее перспективных опухолевых антигенов был опубликован в статье Cheever et al., 2007 и включал в себя 75 антигенов, которые были отобраны и ранжированы в зависимости от возможности их использования для создания противоопухолевой вакцины. Анализ их эволюционной новизны проводился при помощи online-утилит HomoloGene (версия 68) и ProteinHistorian. Некоторые из антигенов оказались небелковыми молекулами, либо мутантными или fusion-белками, и будут изучены позже. В настоящем исследовании из 75 генов нами было отобрано 58 генов. Аналогичным образом был проведен анализ для оценки эволюционной новизны онкогенов (COSMIC database), опухолевых супрессоров (TSGene database) и всех опухолеассоциированых генов (allOnco database и NCG database). В качестве кронтроля использовали аналогичный анализ для всех белок-кодирующих генов человека (Genome assembly GRCh38) и генов, кодирующих CT-антигены, эволюционная новизна которых была установлена нами ранее (Dobrynin et al., 2013). Анализ достоверности полученных результатаов оценивался при помощи точного теста Фишера.

Результаты

При использовании утилиты HomoloGene было выделено 10 таксонов, в которых изучалось наличие ортологов исследуемых генов (Eukaryota, Opisthokonta, Bilateria, Euteleostomi, Tetrapoda, Amniota, Boreoeutheria, Catarrhini, Homininae, H.sapiens). Значительная часть опухолевых антигенов возникла у Euteleostomi (39.29%), как и значительная часть (36.54%) всех белок-кодирующих генов человека, но в молодых систематических группах (Catarrhini, Homininae, H.sapiens) возникло 20,69% исследованых нами опухолевых антигенов, что достоверно (p = 0,01) больше по сравнению с относительным количеством всех генов человека, возникших в данных группах (4,92%). Так, среди опухолевых антигенов человека, отобранных по совершенно иным признакам, значительную часть составляют гены, эволюционно новые или молодые для человека. Среди CT-антигенов в эволюционно молодых группах возникает 27,7% генов, а среди CT-X – 63%, что подтверждает данные, полученные ранее (Dobrynin et al., 2013).

На основании результатов аналогичного анализа онкогенов, опухолевых супрессоров и опухолеассоциированых генов было определено, что кривая их распределения опережает кривую распределения всех генов начиная с Bilateria.

При использовании утилиты ProteinHistorian было выделено 16 таксонов, в которых изучалось наличие ортологов исследуемых генов (Cellular Organisms, Eukaryota, Opisthokonta, Bilateria, Deuterostomia, Chordata, Euteleostomi, Tetrapoda, Amniota, Mammalia, Theria, Eutheria, Euarchontoglires, Catarrhini, Homininae, H.sapiens). Большая часть генов, кодирующих опухолевые антигены, возникает в таксонах Deuterostomia (12,9%), Euteleostomi (18,5%), Theria (12,9%) и Catarrhini (12,9%). При этом кривая распределения по таксонам достовено отличается от кривой распределения всех белок-кодирующих генов человека. В молодых систематических группах возникает 16,7% опухолевых антигенов, что несколько больше, чем относительное количество всех генов человека (11,8%).

Кривые распределения по таксонам для онкогенов, генов опухолевых супрессоров и всех опухолеассоциированых генов достоверно отличается от кривой распределения всех генов человека, в то же время, начиная с Bilateria, кривая распределения онкогенов достоверно отличается от кривых распределения для всех остальных групп генов.

Выводы

1. Возникновение онкогенов опережает возникновение генов опухолевых супрессоров, генов опухолевых антигенов и всех генов человека.

2. Гены опухолевых антигенов, в особенности CT-антигенов, возникают относительно позже онкогенов и генов опухолевых супрессоров и обогащены эволюционно новыми генами.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ TNF И HER2 У ПЕРВИЧНЫХ БОЛЬНЫХ РМЖ

Маливанова Т.Ф., Родионова М.В., Воротников И.К., Мазуренко Н.Н.

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Актуальность

Предпосылкой к исследованию явилось сообщение о повышении уровня белка TNF в сыворотке крови больных РМЖ имеющих аллель Val655 HER2 (Papadopolou et al. 2010). Цель работы – оценка распределения аллелей Ile655Val HER2 в зависимости от полиморфизма гена TNF у больных РМЖ без отдаленных метастазов.

Материалы и методы

В исследование включено 140 первичных больных РМЖ (средний возраст 54,5 [30;76] лет). Среди них 28% имели I стадию заболевания, 48% – II и 24% – III стадию; 77% опухолей было РЭ+; 76% РП+; 18% Her2/neu(+). Генотипирование проводили по сайтам одно-нуклеотидных замен, оказывающим влияние на продукцию белка TNF (замена в сайте –308(G>A)TNF увеличивает, а в сайте –238(G>A)TNF – снижает уровень транскрипции) и в кодоне Ile655Val HER2, повышающего эффективность гомодимеризации и тирозин-киназной активности, приводящей к клеточной трансформации. Определение полиморфизма –308(G/A)TNF проводили методом сайт-специфической ПЦР, полиморфизмов –238(G/A)TNF и Ile655Val HER2 методом ПЦР–ПДРФ. В статистическом анализе использовали точный критерий Фишера.

Результаты

По результатам эксперимента были выделены группы больных РМЖ с комбинированными генотипами TNF: 1) содержали аллель –238(A)TNF (n = 11), 2) содержали аллель –308(A) TNF (n = 34), 3) не имели таких аллелей (n = 95) (референсная группа). Эти группы не имели статистически значимых отличий по основным клиническим характеристикам (стадиям заболевания, степени злокачественности, статусу рецепторов гормонов). Встречаемость активирующего аллеля 655Val HER2 не коррелировала с гиперэкспрессией/амплификацией Her2/neu, и составила 44% среди Her2/neu (-) и 33% среди Her2/neu (+) ($p > 0,05$). Гиперэкспрессии/амплификация Her2/neu в группах 1, 2 и 3 встречалась, соответственно, в 82%, 78% и 86% случаев ($p > 0,05$), тогда как аллель Val655 HER2 был выявлен в этих группах в 78%, 42% и 38%, соответственно ($p < 0,01$). Таким образом, аллель Val655 HER2 достоверно чаще встречается в присутствии –238(A)TNF (низкоэкспрессирующего по данным литературы), но не –308(A)TNF, что находится в противоречии с данными Papadopolou et al. С другой стороны, результаты исследования находятся в соответствии и объясняют полученные нами ранее данные о снижении общей выживаемости больных РМЖ с –238(A)TNF, поскольку большинство таких больных имеют активирующий аллель Val655 HER2 и, предположительно, резистентны к проводимой терапии.

Выводы

Впервые обнаружена ассоциация Ile655Val HER2 с полиморфизмом –238(G>A)TNF у больных РМЖ.

TUBB3 КАК МАРКЕР МЕСТНОЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Мамичев И.А., Дудко Е.А., Кирсанов В.Ю., Богуш Т.А., Полоцкий Б.Е., Давыдов М.М.

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», г. Москва, Российская Федерация

Актуальность

Белок микротрубочек бета-III тубулин (TUBB3) не выявляется в большинстве нормальных тканей, но экспрессируется в опухолях. Цель работы – проверка гипотезы о прогностической значимости TUBB3 как маркера местной распространенности немелкоклеточного рака легкого при сравнении экспрессии TUBB3 в опухолевой и окружающей нормальной ткани органа.

Материалы и методы

Иммунофлуоресцентным методом с использованием проточной цитофлуориметрии, разработанным в лаборатории и защищённым патентом РФ, проведено сравнение экспрессии TUBB3 в ткани немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и в морфологически нормальной окружающей ткани органа. Всего проанализировано 40 биопсийных образцов тканей, полученных во время хирургических операций. Одноклеточные суспензии опухолевых клеток инкубировали с первичными (ab7751, клон [TU-20], Abcam) антителами в течение ночи и затем – 1,5 часа с вторичными (ab98729, Abcam) антителами, конъюгированными с DyLight650. Для выведения из анализа эритроцитов и разрушенных

клеток использовался специфический краситель ДНК Hoechst. Уровень экспрессии TUBB3 (количество специфически флуоресцирующих клеток относительно показателя при инкубации с вторичными антителами) анализировали с помощью программы FlowJo и статистического критерия Колмогорова-Смирнова. Для проведения сравнительного анализа выбрана следующая градация уровня экспрессии маркёров: высокий – количество окрашенных клеток в опухоли ≥ 30% и низкий – < 30%.

Результаты

1. Экспрессия TUBB3 выявлена в большинстве исследованных образцов НМРЛ – в 82% случаев. В 18% исследованных опухолей отмечен фоновый/нулевой уровень маркера. Средний показатель экспрессии TUBB3 в группе с положительным статусом маркера в опухоли составил 44,9 ± 14,4%.

2. Высокий уровень экспрессии TUBB3 выявлен в 53% опухолей, при среднем значении показателя 53,7 ± 7,7%. Низкий уровень TUBB3 при среднем значении 29,0 ± 8,1% выявлен в 29% опухолей.

3. Впервые продемонстрирована экспрессия TUBB3 в морфологически нормальной ткани лёгкого, окружающей очаг НМРЛ. Частота выявления TUBB3 составила 39%, что более чем в 2 раза реже по сравнению с опухолевой тканью (в 83% случаев).

4. Средний показатель экспрессии TUBB3 в окружающей нормальной ткани лёгкого с положительным статусом маркёра составил 29,0±8,1%, что более чем в 1,5 раза ниже по сравнению с уровнем TUBB3 в ткани НМРЛ (44,9±14,4%). Во всех исследованных парах сравнения «опухоль–норма» в случае выявления TUBB3 в обеих тканях уровень маркера в опухоли маркёра всегда был ниже показателя в опухолевом очаге.

5. Принимая во внимание, что в нормальных тканях организма TUBB3 экспрессирован только в нейронах, клетках Сертоли, а также в эмбриональных тканях, выявленный факт указывает на присутствие в окружающей легочной ткани опухолевых клеток. Это, в свою очередь, указывает на местную распространенность опухолевого процесса в лёгком.

Исследование поддержано грантами РФФИ (№№13-04-01004-а, 12-04-00028–а, 14-04-31734–мол-а) и грантом РАН (ФИМТ-2014-205).

Выводы

Выявлен новый молекулярный маркер локальной распространённости немелкоклеточного рака легкого, который может иметь безусловную клиническую значимость как вспомогательный показатель при стадировании заболевания и выборе тактики ведения радикально оперированных больных – динамическое наблюдение или химиотерапия.

ЭВОЛЮЦИОННО НОВЫЕ ГЕНЫ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИЕСЯ В ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ РЫБЫ, ОПРЕДЕЛЯЮТ ПРОГРЕССИВНЫЕ ЭВОЛЮЦИОННЫЕ ПРИЗНАКИ

Матюнин Е.А., Емельянов А.В., Козлов А.П.

Биомедицинский центр, Санкт-Петербург, Россия; Санкт-Петербургский политехнический университет, Санкт-Петербург, Россия
Научно-исследовательский институт рака и старения (IRCAN), Ницца, Франция

Актуальность

Нами была выдвинута гипотеза о возникновении эволюционно новых генов и их экспрессии в опухолях. Мы назвали такие гены эволюционно новыми с опухолеспецифической экспрессией. Их функции зачастую не определены. В этой связи, интересна возможность изучения данных генов на модели опухоли для оценки эволюционной траектории возникновени функций.

Материалы и методы

Для исследования мы выбрали трансгенную индуцибельную модель гепатомы зебрафиш, описанную ранее в статье А.В. Емельянова и соавторов (Nguyen, Emelyanov, 2012). Происхождение эволюционно новых генов связано с возникновением новых организменных функций и увеличением морфологической сложности многоклеточных организмов. Новые гены приобретают новые функции или изменяют старые. В своей работе мы описываем, что эволюционно новые гены, экспрессирующиеся преимущественно в опухоли трансгенной рыбы после индукции регрессии, определяют прогрессивные эволюционные признаки у человека.

В работе была использована выборка генов, активированных, согласно данным глубокого РНК секвенирования, в индуцибельной kras трангсенной опухолевой модели зебрафиш. Гены из данной выборки экспрессировались после регрессии гепатоклеточной карциномы при инактивации онкогена kras. Поиск ортологов данных генов посредством различных алгорит-

мов BLAST, таких как blastx и psiblast с критериями отбора не более 10–3 по e-value и более чем 50% перекрывании, позволяет выявить значительное количество эволюционно новых генов с опухолеспецифической экспрессией.

Результаты

63 гена из списка новых, возникших после миноги, имеют ортологи в геноме человека. С использованием ресурса Генная Онтология (Gene Ontology) были определены функции данных генов. По результатам анализа, большинство из 63 генов имеют функции, связанные с индивидуальным развитием и морфогенезом, не свойственные рыбам и приобретшие своё значение значительно позже в эволюции. К примеру, гены ccdc40, lmx1ba и lepa приобретают функции в легком, работают в период внутриутробного эмбрионального развития, участвуют в развитии плаценты. У человека, другими словами, эти гены работают в органах и участвуют в процессах, возникших на более поздних (по сравнению с рыбой) стадиях эволюции. Большое количество генов из нашего списка связаны с развитием глаза сложного типа, сердца и мозга.

Выводы

Мы предполагаем, что эволюционно новые гены с опухолеспецифической экспрессией, описанные в данной работе, приобретают функции, связанные с развитием, и другие функции, определяющие эволюцию высших многоклеточных организмов, и связаны с увеличением сложности [Kozlov, 2014].

ТЕСТ-СИСТЕМА ДЛЯ ДЛЯ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СКРИНИНГА ИНГИБИТОРОВ СИГНАЛЬНОГО КАСКАДА ОНКОГЕНА K-RAS

Мизгирев И.В.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Актуальность

Более 30% злокачественных опухолей человека имеют мутации в генах семейства RAS. В этой связи актуальным направлением онкологических исследований, становится создание биологической тест-системы, предназначенной для высокопроизводительного скрининга in vivo потенциальных ингибиторов сигнального каскада этого онкогена.

Материалы и методы

Для генерации стабильной трансгенной линии зебрафиш (Danio rerio) были использованы рыбы дикого типа. Инъецирование линеаризованной плазмиды, состоящей из активированного K-RAS онкогена, конъюгированного с E-GFP флуоресцентным репортером и эпидермального цитокератинового промотора KRT8, было произведено в эмбрионы рыб на стадии одной клетки. Инъецированные рыбы были выращены до взрослого состояния и скрещены с интактными рыбами для выявления особей, способных к передаче трансгена поколению F1 (фаундеров). Стабильная линия была получена при скрещивании между собой трансгенных рыб поколения F1. На следующем этапе, эта линия была скрещена с трансгенной по KRT8:dsRED (красная флуоресценция dsRED репортера в эпидермальных клетках) линией зебрафиш для получения рыб, способных к экспресии в клетках эпидермиса двух трансгенов (основного KRT-8:TGFP-KRASV12 и вспомогательного KRT-8:dsRED). Количественная оценка измененного фенотипа производилась по двум параметрам – интенсивности флуоресценции и уровню неоднородности распределения свечения репортера в эпидермальной ткани с помощью компьютерной морфометрии.

Результаты

В последние годы одним из центральных объектов биомедицинских исследований стала рыба Danio rerio или зебрафиш. Это обусловлено такими особенностями этого организма, как небольшие размеры (2.5–4 см), короткий жизненный цикл (2–3 месяца), возможность получать от одной самки сотни икринок в неделю, развитие ex utero, прозрачность эмбрионов и личинок, легкость содержания и разведение, а также наличие сотен мутантных и трансгенных линий. Эмбрионы и личинки некоторых из этих линий были успешно использованы для проведения масштабных скрининговых проектов нацеленных на выявление соединений способных нормализовать измененный (мутантный или трансгенный) фенотип. Поэтому основной целью нашего исследования явилось создание на основе модели зебрафиш новой тест-системы, предназначенной для выполнения высокопроизводительного скрининга ингибиторов сигнального каскада K-RAS онкогена. Эта система была получена посредством генерации стабильной трансгенной линии зебрафиш, которая характеризуется постоянной экспрессией активированной формы K-RAS онкогена

в клетках эпидермиса рыб на всем протяжении их онтогенеза. Эта линия имеет измененный фенотип, обусловленный гиперплазией эпидермальных клеток и экспрессией в них флуоресцентного GFP репортера. Количественная оценка влияния ингибиторов производилась с помощью компьютерной морфометрии по таким критериям как интенсивность флуоресценции и уровень неоднородности распределения свечения репортера. Предварительные результаты свидетельствуют, что при действии ингибиторов сигнального пути онкогена K-RAS выраженность фенотипических изменений уменьшается, вплоть до полной нормализации фенотипа. Таким образом, впервые для выявления потенциальных ингибиторов сигнального пути онкогена K-RAS была разработана тест-система сочетающая в себе производительность и простоту работы с клеточными культурами in vitro, включая использование планшетных технологий, добавление изучаемых соединений непосредственно в культуральную среду и относительно низкую стоимость с уникальной возможностью регистрации in vivo результатов воздействия тестируемых соединений на уровне целого организма, относящегося классу позвоночных животных.

Выводы

Полученная трансгенная линия зебрафиш может быть использованая для выполнения фенотипического скрининга таргетных противоопухолевых препаратов, нацеленных на ингибирование сигнального каскада K-RAS онкогена, а также для проведения различных исследований в области онкологии, клеточной биологии и регенеративной медицины.

МУТАЦИИ ГЕНА KRAS В ОПУХОЛЯХ ЛЁГКОГО У РОССИЙСКИХ БОЛЬНЫХ

Митюшкина Н.В., Холматов М.М., Янус Г.А., Имянитов Е.Н.

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

Актуальность

Активирующие мутации в гене KRAS при раке лёгкого имеют значение для выбора лекарственной терапии. Присутствие таких мутаций свидетельствует о нечувствительности новообразования к действию ингибиторов тирозинкины EGFR. В то же время, новый препарат селуметиниб предназначен для лечения KRAS-позитивных опухолей.

Материалы и методы Нами был проведён анализ встречаемости мутаций в гене KRAS в 480 образцах рака лёгкого (преимущественно, аденокарциномах) без мутаций в гене EGFR или транслокаций в гене ALK.

Результаты

Всего было обнаружено 116 случаев с мутациями: мутация G12C встретилась в 38 опухолях; G12V – в 23; G12D – в 23; G12A – в 7; G13C – в 7; G12R – в 4; Q61H – в 4; G12S – в 3; Q61L – в 2; Q61R – в 2; G13D – в 1; Q61T – в 1; A146T – в 1.

Процент мутаций в аденокарциномах лёгкого был выше, чем в плоскоклеточных опухолях (97/385 и 1/26, соответственно; p = 0.025, Хи-квадрат тест). Количество новообразований, принадлежащих к другим гистологическим типам, было недостаточным для проведения подобных сравнений.

Мутации гена KRAS несколько чаще встречались у мужчин в сравнении с женщинами и у курящих в сравнении с некурящими (p = 0.001 и p = 0.272, соответственно. Хи-квадрат тест, только аденокарциномы).

Выводы

Мутации гена KRAS при раке лёгкого у российских больных выявляются со значительной частотой, которая для аденокарцином лёгкого составляет 25%, но в опухолях других гистологических типов может быть значительно ниже. Спектр мутаций, обнаруживаемых в опухолях лёгкого, отличается от спектра, характерного для опухолей желудочно-кишечного тракта.

АНАЛИЗ МУТАЦИЙ И ЭКСПРЕССИИ ОНКОГЕНОВ В ОСАДКЕ МОЧИ ПРИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Михайленко Д.С., Жинжило Т.А., Перепечин Д.В., Григорьева М.В., Залетаев Д.В., Сивков А.В.

НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, г. Москва, Россия
ФГБНУ Медико-генетический научный центр, г. Москва, Россия

Актуальность

Метод ранней диагностики рака предстательной железы (РПЖ) – определение уровня

ПСА, но его концентрация может быть повышена не только при РПЖ. Чувствительность цитологического анализа ограничена на I стадии рака мочевого пузыря (РМП). Актуален поиск маркеров для неинвазивной диагностики РПЖ и РМП.

Материалы и методы

Исследовали 29 образцов осадка мочи, полученных от пациентов с РПЖ (10 образцов), аденомой/интраэпителиальной неоплазией – ПИН – (16 образцов) и воспалением (3 образца) простаты. Экспрессию генов PCA3 и TMPRSS2-ERG определяли методом ПЦР в реальном времени с TaqMan-зондами относительно эндогенного (GAPDH) и тканеспецифичного (KLK3) контролей. Вычисляли среднее значение Ct по трем повторностям для каждого из генов в образце. Затем определяли показатель deltaCt(PCA3-KLK3), по которому проводили сравнение исследуемых групп с помощью двустороннего критерия Стьюдента в РПЖ и контроле. Также проанализировали 16 образцов осадков мочи от больных РМП, группу контроля составили 24 пациента с циститом и мочекаменной болезнью. Мутации выявляли с помощью ПЦР экзонов 7 и 10 гена FGFR3 и последующего минисеквенирования (SNaPShot), подтвержденного секвенированием по Сэнгеру. При статистическом анализе результатов использовали программы Microsoft Exel, GraphPadPrism6.

Результаты

Целью настоящей работы являлся комплексный анализ экспрессии генов PCA3, TMPRSS2-ERG и мутаций FGFR3 в осадках мочи как потенциальных маркеров для неинвазивной диагностики. Во всех исследованных образцах осадка мочи экспрессировались контрольные гены GAPDH и KLK3, что указывало на наличие мРНК из простаты в достаточном для анализа количестве. Далее рассчитывали показатель deltaCt(PCA3-KLK3) как разницу Ct исследуемого гена гена PCA3 и Ct эндогенного контроля KLK3. Чем меньше был показатель deltaCt(PCA3-KLK3), тем выше была экспрессия PCA3. Гиперэкспрессия PCA3 была характерна для РПЖ: диагностическая точность при пороговом значении deltaCt(PCA3-KLK3) равном 0,98 составила 84% для осадков мочи. Экспрессия химерного онкогена TMPRSS2-ERG выявлена в 41% РПЖ и 13% случаев ПИН. Следует отметить, что ПИН высокой степени является предраковым изменением простаты, в котором могут накапливаться молекулярно-генетические нарушения, характерные для РПЖ. Комбинация гиперэкспрессии PCA3 и экспрессии TMPRSS2-ERG как независимых классифицирующих признаков позволила повысить диагностическую точность анализа до 90%. В 31% случаев РМП выявлены миссенс-мутации: c.746C→G (p.S249C), c.1124A→G (p.Y375C), c.1144G→C (p.G382R) и 2 случая c.1156T→C (p.F386L). Патологический эффект мутаций FGFR3 при РМП проверяли по базам данных dbSNP, HGMD и другим источникам. Указанная частота мутаций в «горячих точках» FGFR3 указывает на необходимость введения дополнительных маркеров РМП или повышения аналитической чувствительности выявления мутаций этого гена в осадке мочи.

Выводы

Таким образом, анализ экспрессии и мутаций генов PCA3, TMPRSS2-ERG и FGFR3 может быть использован как компонент неинвазивной диагностики РПЖ и РМП по осадку мочи.

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ (?) В ИТ-САРКОМАХ

Мойжесс Т.Г.

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАН, Москва, Россия

Актуальность

Возникновение сарком вблизи имплантированного инородного тела встречающееся у человека и домашних животных до сих пор остается наименее изученным типом канцерогенеза. Поэтому получение любых новых данных проливающих свет на природу этого явления является весьма актуальной задачей. Доклад посвящен одному из аспектов этой проблемы.

Материалы и методы

Монослойные культуры клеток двух опухолей (ИТ-саркомы), развившихся вокруг имплантированных мышам линии BALB/c пластинок из полипропилена размером 22 х 15 мм после рассадки и получения не слишком плотного монослоя (среда ДМЕМ с 10% FCS) вели на среде с 2% FCS. Через 7–9 суток половину среды заменяли на такую же свежую. Такие культуры долгое время (по крайней мере 2 мес.) оставались жизнеспособными.

Результаты

Пиблизительно через 25–30 суток среди типичных клеток культуры появлялись клетки резко отличающиеся от них по внешнему виду: крупные темные неправильной разнообразной формы с изрезанными краями; такие клетки часто имели по нескольку отростков, среди которых один очень длинный. Количество таких клеток в разных опытах варьировало от одной клетки на несколько полей

зрения до нескольких фокусов из многочисленных клеток на флакон. При попытке пересеять такие клетки с применением трипсина на новом флаконе начинали расти клетки совсем другой морфологии: мельче, с узкими длинными телами, иногда крестообразными, внешний вид которых наводил на мысль о нейрональной дифференцировке. Попытка окрасить их антителами к нестину четкого положительного результата не дала.

Довольно часто опухолевые клетки в редком монослое при культивировании в среде с малым % сыворотки приобретали множественные круглые мелкие прозрачные вакуоли, по внешнему виду аналогичные вакуолям адипоцитов, дифференцирующихся из стволовых мезенхимальных клеток в культуре.

Выводы

В качестве гипотезы о природе описанных феноменов можно предположить участие стволовых клеток, способных в условиях дефицита сыворотки спонтанно дифференцироваться в различных направлениях. гипотеза согласуется с представлением о происхождении ИТ-сарком.

РОЛЬ ЭКОТОКСИКАНТОВ В ИНДУКЦИИ ИЗМЕНЕНИЙ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Наврузов С.Н., Мусаева Ш.Н., Абдувалиев А.А., Гильдиева М.С.

Республиканский онкологический научный центр, Ташкент, Узбекистан; Ташкентская Медицинская Академия, Узбекистан

Актуальность

Целью исследования явилось опредление содержания глюкозы, общего холестерина, HDL-холестерина в клетках рака молочной железы при воздействии экотоксикантами.

Материалы и методы

Для получения временной культуры опухолевых клеток был использован биопсийный материал, полученный у пациентов с верифицированным диагнозом рак молочной железы.

После получения временной культуры опухолевых клеток было проведено воздействие в течение 1ч экотоксикантами: Pb(CH3COO)2 (15 мкг/10 млн клеток, группа I), NaNO2 (30 мкг/10 млн клеток, группа II), совместное введение Pb(CH3COO)2+NaNO2 – группа III, группу IV составили контрольные раковые клетки без воздействия. После проведения лизиса клеточной мембраны, был проведен биохимический анализ в гиалоплазме клеток рака молочной железы.

Результаты

Течение процесса канцерогенеза привело к увеличению содержания глюкозы в опухолевых клетках всех опытных групп, тогда как в контроле уровень глюкозы оставался в норме – 7,3 ± 0,13 ммоль/л. Инкубация клеток с экотоксикантами как по отдельности, так и совместно повышало содержание глюкозы до уровня 9,8–10,8 ммоль/л.

Инкубация опухолевых клеток с экотоксикантами и совместное введение Pb(CH3COO)2+NaNO2 индуцировало статистически достоверный рост концентрации холестерина: 11,6 ± 0,28 ммоль/л, 9,1 ± 0,19 ммоль/л, 11,9 ± 0,25 ммоль/л для групп I, II, III, соответственно, и 6,7 ± 0,12 ммоль/л в контроле.

Статистически достоверное увеличение содержания HDL-холестерина в клетках рака молочной железы было установлено только при совместном использовании ацетата свинца и нитрата натрия – концентрация липопротеинов высокой плотности составила 94,9 ± 7,4 мг/дал, тогда как в контроле аналогичный показатель был 70,7 ± 5,5 мг/дал.

Увеличение содержания глюкозы в цитоплазме опухолевых клеток после воздействия экотоксикантами указывает на процесс интенсификации энергетического метаболизма опухолевых клеток. Воздействие ацетата свинца и нитрита натрия индуцировало избыточный транспорт глюкозы внутрь клетки, что может служить маркером адаптации и повышения резистентности раковых клеток к внешним негативным условиям.

Раковым клеткам для поддержания высокого уровня пролиферации необходим избыток холестерина и промежуточных продуктов его биосинтеза. Увеличение содержания холестерина в раковых клетках после воздействия экотоксикантами можно объяснить адаптивными процессами в ответ на влияние исследованных химических веществ.

Увеличенный уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) свидетельствует об активации антиатерогенных факторов и увеличении резистентности раковых клеток в ответ на неблагоприятные условия среды.

Выводы. Инкубация клеток рака молочной железы с экотоксикантами (ацетат свинца и нитрит натрия) увеличивает адаптивные способности опухолевых клеток.

Повышенное содержание ацетата свинца и нитрита натрия в окружающей среде может индуцировать множественную лекарственную устойчивость раковых клеток к терапевтическому воздействию.

ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ MDM2-P53

Орлова Д.Д., Гарабаджиу А.В., Трибулович В.Г.

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность

Подавление функции E3-лигазы Mdm2 и предотвращение протеолиза p53, приводит к апоптозу раковых клеток и является перспективной стратегией разработки противораковых лекарств. Установление связи структура-активность ингибиторов Mdm2 является необходимым для получения наиболее эффективного препарата.

Материалы и методы

На основании молекулярного докинга получен ряд соединений, проявляющих активность в отношении Mdm2. Такие соединения состоят из трёх структурных составляющих: оксиндольного скаффолда и двух функционально значимых фрагментов. При этом скаффолд, хоть и участвует в связывании с молекулой белка, но его роль не является ключевой. По предварительной оценке аффинность молекулы к белку определяется не суммой аффинностей отдельных фрагментов, а их совокупностью в целом. Таким образом, необходимо провести детальное исследование зависимости структура-активность и установить вклад каждого из фрагментов в общую активность.

Результаты

Получен ряд соединений с сохранением в структуре оксиндольного скаффолда и варьируемой активностью двух функционально значимых фрагментов. Согласно нашей фармакофорной гипотезе, на активность ингибиторов Mdm2 оказывает влияние присутствие таких функциональных групп как амидная, карбоксильная, а также наличие одно- и дизамещенных пиперазиновых фрагментов, 1-бензилпиперидина и некоторых других структурных элементов. Проверка части полученных соединений на использованной ранее биологической модели (на основе клеточной линии U2OS) позволилаколичественно определить вклад фрагментов в активность ингибиторов. Было выявлено, что такие фрагменты, как дизамещенные пиперазины, в частности, (3S, 8aS)-3-изопропилоктагидропирроло [1, 2-a] пиразин-1,4-дион и (8aS)-октагидропирроло [1, 2-a] пиразин-1,4-дион; 1-бензилпиперидин; бензиламид и некоторые другие фрагменты оказывают значительное влияние на активность молекулы, в то время как заметного эффекта от третичных аминов, пипероциламина и некоторых карбоксильных производных замечено не было. При этом было выявлено, что активность исходных молекул, содержащих в себе оба функционально значимых фрагмента, коррелирует с активностью модифицированных соединений.

Выводы

Исследование зависимости структура-активность фрагментов ингибиторов взаимодействия Mdm2-p53 позволяет выявить оптимальное сочетание фрагментов в молекуле и повысить ее активность.

МЕЛАТОНИН УСИЛИВАЕТ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ЭФФЕКТ ДОКСОРУБИЦИНА НА МОДЕЛИ ПЕРЕВИВАЕМОЙ ОПУХОЛИ ЭРЛИХА У САМОК МЫШЕЙ SHR

2 Осипов М.А., 1 Попович И.Г., 1 Тындык М.Л., 1 Панченко П.А., 1 Забежинский М.А., 1 Семиглазова Т.Ю., 1 Анисимов В.Н.

1 ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург
2 ГБУЗ СПб КНПЦ СВМП(о)

Актуальность

Есть основания полагать, что индольный гормон эпифиза мелатонин (МЛТ), который обладает антиоксидантными, иммуномодулирующими и антиканцерогенными свойствами, будет не только способствовать снижению токсического эффекта доксорубицина (ДР), но и усиливать его противоопухолевый эффект.

Материалы и методы в исследовании использованы 61 самка мышей линии SHR 3 мес. возраста. В начале опыта опухоль Эрлиха была перевита всем мышам подкожно в правый бок в количестве 0,2 мл 10% суспензии клеток. Через 48 часов после перевивки опухоли, животные рандомизированы на 6 групп (гр). 1-я гр. – многофункциональный контроль – однократное внутрибрюшинное (в/б) введение 0,2 мл 0.9% NaCl с 0,02 мл этанола; 0.9% NaCl подкожно (п/к) с 0,008 мл этанола 5 раз в неделю – 3 недели (n = 11). 2-я гр. – МЛТ 10 мг/кг п/к (по 0,2 мл раствора) вечером 5 раз в неделю – 3 недели (n = 10). 3-я гр. – МЛТ 10 мг/л с питьевой водой вечером 5 дней в неделю – 3 недели (n = 10). 4-я гр. – ДР 5 мг/кг в/б однократно днем (n = 10). 5-я гр. – ДР + МЛТ; ДР, как в 4-й гр.; МЛТ, как во 2-й гр. (n = 10). 6-я гр – ДР + МЛТ; ДР, как в 4-й гр.; МЛТ, как в 3-й гр. (n = 10). Эффективность терапии оценивали по торможению роста опухоли. Длительность эксперимента 39 дней.

Результаты

во 2-й гр. п/к введение МЛТ приводило к торможению роста опухоли (от 4% до 45%) только с 28-го дня после перевивки опухоли (ППО) и до конца эксперимента (39-й день ППО), но эти результаты не достигали статистической достоверности по сравнению с контрольной гр. мышей. В 3-й гр. при введении МЛТ с питьевой водой тенденцию к торможению роста опухоли наблюдали на 25-й и 28-й день ППО (p = 0,935 и 0,816); 35-й и 39-й день ППО (p = 0,277 и 0,2373). В 4-й гр. однократное введение ДР тормозило рост опухоли только в конце эксперимента – 35-й и 39-й день ППО, причем по сравнению с контрольной гр. различия были статистически достоверными (p = 0,01) только на 39-й день ППО (60%). В 5-й гр. сочетанное введение ДР и МЛТ п/к тормозило рост опухоли на всем протяжении опыта по сравнению с контрольной гр., статистически достоверные различия были на протяжении от 31-го до 39-го дня ППО на 47–62%. При сравнении с мышами, получавшими только ДР в гр. сочетанного введения ДР и МЛТ, наблюдали более выраженное торможение роста опухоли на протяжении всего эксперимента, статистически достоверные или близкие к достоверным различия были отмечены с 25-го по 35-й день ППО (p = 0,01; 0,05; 0,06; 0,07). По сравнению с гр. животных, получавших только МЛТ п/к не обнаружено статистически достоверных различий. В 6-й гр. при введении ДР и МЛТ с питьевой водой на протяжении всего эксперимента отмечали торможение роста опухоли по сравнению с контрольными животными, статистически достоверные различия (p = 0,004; 0,027; 0,048) были в последние 10 дней опыта (с 28-го по 39-й день ППО) – (от 51% до 68% торможения роста опухоли). По сравнению с гр. мышей, получавших ДР однократно, противоопухолевый эффект был более выраженным, статистически достоверные различия или близкие к достоверным различия в торможении роста опухоли были с 25-го по 35-й день ППО (p = 0,02; 0,03; 0,05, 0,07). При сравнении с гр. животных, получавших только МЛТ с питьевой водой не отмечено статистически достоверно торможения роста опухоли.

Выводы полученные результаты свидетельствуют о том, что в условиях эксперимента (перевиваемая опухоль Эрлиха у самок мышей линии SHR) подкожные инъекции мелатонина или экспозиция мышей к мелатонину при его введении с питьевой водой усиливают противоопухолевое действие доксорубицина.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПАЦИЕНТОВ С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Пиневич А.А., Самойлович М.П., Терехина Л.Н., Крутецкая И.Ю., Климович В.Б.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Аутологичные мезенхимные стромальные клетки (МСК) рассматриваются как возможное средство клеточной терапии осложнений, возникающих в ходе лечения новообразований. Одним из основных источников МСК является жировая ткань.

Материалы и методы

Цель исследования состояла в сравнении иммунофенотипических и дифференцировочных характеристик МСК, выделенных из околопочечной и подкожной жировой ткани пациентов с солидными опухолями. Образцы тканей были получены в ходе операций по удалению новообразований. МСК исследовали методами проточной цитофлуорометрии и культивирования в присутствии индукторов дифференцировки. Контролем служили МСК, выделенные из липоаспиратов здоровых доноров.

Результаты

Доля клеток, несущих антигены CD29, CD44, CD73, CD105 и CD166, в культурах МСК из всех источников превышала 95%. Экспрессия маркеров CD45, CD62E и HLA-DR не была выявлена ни в одном из образцов. Фенотип МСК пациентов соответствовал принятым критериям, однако были выявлены различия между клетками, выделенными из подкожной и из околопочечной жировой ткани. МСК из подкожной жировой ткани не несли на поверхности антиген CD34, тогда как в культурах МСК из околопочечного жира доля CD34+ клеток достигала 20%. В образцах подкожной жировой ткани доля МСК, имеющих антиген CD90, была выше, чем в культурах из висцеральной жировой ткани, а уровень экспрессии этого маркера в образцах, полученных от разных пациентов, широко варьировал. Уровень экспрессии антигена CD105 на МСК, выделенных из подкожного жира, был также достоверно более высоким, чем на клетках, полученных из околопочечной ткани. В целом иммунофенотипические различия между сравниваемыми популяциями проявлялись как в процентном содержании клеток, несущих маркерные антигены, так и в показателе интенсивности флуоресценции, отражающем плотность рецепторных молекул на клеточной мембране. Образцы МСК, полученные из указанных выше источников, были способны к индуцированной дифференцировке в адипо- и остеогенном направлениях. Кроме того, МСК из околопочечного жира, в отличие от МСК из подкожной ткани, проявляли предрасположенность к спонтанной адипогенной дифференцировке. При этом количество липидов, накапливающихся в клетках, было существенно меньше, чем при индуцированной дифференцировке. По способности МСК к остеогенной дифференцировке образцы, выделенные из разных источников, не различались.

Выводы

Таким образом, МСК, полученные из жировой ткани пациентов с опухолями почки и с опухолями молочной железы, по основным принятым критериям не отличались от МСК, выделенных из липоаспиратов здоровых доноров. МСК висцерального жира и МСК подкожной жировой ткани различались уровнем экспрессии ряда антигенных маркеров и способностью к спонтанной адипогенной дифференцировке.

ЭКСПРЕССИЯ АССОЦИИРОВАННЫХ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА И ПРОЛИФЕРАЦИИ ПРИ ОСТЕОСАРКОМЕ

Полатова Д.Ш., Гильдиева М.С.

Республиканский онкологический научный центр, Ташкент, Узбекистан

Актуальность

Целью нашего исследования явилось комплексное изучение молекулярно-генетических, патоморфологических и клинических характеристик больных с остеосаркой для повышения эффективности ранней диагностики, лечения и профилактики.

Материалы и методы

Нами была проведена с помощью иммуногистохимического метода оценка иммунофенотипической характеристики опухолевых клеток 195 больных остеосаркомой. Результаты реакций с анителами к Ki-67, bcl-2, mtp53 (мутантный ген) локализованных в ядрах и митохондриальном матриксе выражали в % с учетом количества окрашенных клеток на 100 исследованных.

Результаты

Анализ полученных результатов позволил нам определить экспрессионный профиль (молекулярно-генетический фенотип) больных остеосаркомой состоящий из mtp53+, bcl-2- , Ki 67+. Выявленные нами уровни экспрессии биомаркеров апоптоза и пролиферации являются прогностически неблагоприятными факторами раннего метастазирования и появления ранних рецидивов (от 6 до 9 месяцев). Этот фенотип является неблагоприятным фактором прогрессирования опухолевого процесса, низкой степени патоморфоза (1 и 2), относительной продолжительности жизни больных (до 3 лет), он связан с низкой степенью дифференцировки (G3), увеличением размера опухоли, с хондробластическим вариантом остеосаркомы. Данный фенотип клинически связан с M (отдаленные метастазы), но нет связи с T(распространенность). Эти данные необходимо учитывать при выделении наиболее перспективных молекулярно-генетических маркеров, которые имеют прогностическую ценность в клинике при мониторинге лечения больных остеосаркомой.

При этом необходима оптимизация подходов на основе учета популяционной специфики, объективных условий, связанных с наличием внутриопухолевой характеристики. Все это внесет значимый вклад в совершенствование молекулярно-генетической диагностики в онкологии.

Выводы

Выявлена потребность во внедрении и расширении молекулярного тестирования для эффективного принятия решений о назначении молекулярно-направленной терапии больным остеосаркомой.

ОСОБЕННОСТИ ЭФФЕКТА МАЛОЙ ДОЗЫ РАПАМИЦИНА НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ, РАЗВИТИЕ ОПУХОЛЕЙ И ЧАСТОТУ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ У МЫШЕЙ ЛИНИИ 129/SV

Попович И.Г., Тындык М.Л., Панченко А.В., Юрова М.Н., Розенфельд С.В., Анисимов В.Н.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Актуальность

Ранее нами было показано, что иммунодепрессант рапамицин (РАП) при курсовом введении в большой дозе (БД) (1,5 мг/кг) обладает разнонаправленным эффектом у мышей. Цель исследования:изучение эффекта малой дозы (МД) РАП на продолжительность жизни (ПЖ), развитие новообразований и частоту хромосомных аберраций (ХА) у мышей линии 129/Sv.

Материалы и методы: в работе были использованы мыши 129/Sv обоего пола, которые были рандомизированно по весу разделены на две группы. Начиная с 3-мес. возраста, животные подопытных групп (самцы и самки) получали подкожно на протяжении всей жизни 3 раза в неделю курсами (2 недели – инъекции, 2 недели – перерыв) рапамицин в МД – 0, 45 мг/кг. Контрольные мыши – в таком же режиме по 0,2 мл 2% раствора этанола. У всех мышей регистрировали показатели продолжительности жизни и параметры спонтанного канцерогенеза.

Результаты: у самок мышей МД РАП наблюдалась только тенденция к увеличению средней ПЖ (746,4 ± 19,25) по сравнению с контрольной группой животных (726,6 ± 19,25). Также у самок введение РАП в МД приводило к статистически достоверному ($p < 0,001$) снижению животных с новообразованиями (40%) по сравнению с контролем (80%). У самцов этой линии МД РАП статистически достоверно ($p < 0,01$) сокращала среднюю ПЖ (686,4 ± 12.34) по сравнению с контролем (732,5 ± 12,64). Несмотря на то, что в подопытной группе количество животных со спонтанными опухолями (9,3%) было в 2 раза меньше, чем в контрольной (19,0%), статистических различий между показателями не наблюдалось. Анализ частоты ХА (в %) в клетках костного мозга животных обоего пола в 20 мес. возрасте показал, что МД РАП статистически достоверно ($p < 0,01$) увеличивала число ХА, как у самок (РАП 29,6 ± 1.17 vs контроль 19,2 ± 0,67), так и самцов (РАП 35,7 ± 1.21 vs контроль 23,9 ± 0,79). При анализе аномальных головок спермиев (АГС) у 20 мес. самцов, получавших МД РАП, сперматозоиды не были обнаружены, а в контроле частота АГС составила 59,8 ± 5,36.

Выводы

Введение МД РАП по сравнению с БД, приводило к снижению геропротекторного эффекта у самок, но тормозило спонтанный канцерогенез. У самцов использование МД РАП не отличалась от БД. Рапамицин у самцов оказывал подавляющий эффект на секрецию андрогенов в половых клетках, что приводит к более раннему старению репродуктивной системы.

ЭКСПРЕССИЯ НЕКОТОРЫХ МИКРОРНК ПРИ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОМ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ

Пронина И.В., Логинов В.И., Казубская Т.П., Брага Э.А.

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва, Российская Федерация;
ФГБНУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Российская Федерация;
ФГБНУ Российский Онкологический Научный Центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

Актуальность

К совокупности механизмов онкогенеза относится подавление экспрессии генов регуляторными микроРНК. Профили экспрессии

микроРНК высокоспецифичны для опухолей различной этиологии и локализации, что может быть использовано для проведения дифференциальной диагностики опухолей, их классификации и подбора оптимальной терапии.

Материалы и методы

Выбор микроРНК, связанных с образованием и развитием опухолей, осуществляли с использованием компьютерных баз данных, в частности, MicroRNAdb (http://bioinfo.au.tsinghua.edu.cn/microrna db/), miRWalk (http://www.ma.uni-hei-delberg.de/apps/zmf/mirwalk/) и miRBase (http://www.mir-base.org/). Образцы первичных опухолей почки были собраны и охарактеризованы клинически и гистологически в НИИ КО РОНЦ РАМН. РНК была выделена методом гуанидинизотиоцианат-фенол-хлороформенной экстракции и после выделения обработана ДНКазой, свободной от РНКазы. Анализ экспрессии микроРНК проводили методом обратной транскрипции с последующей количественной ПЦР (RT-qPCR) с использованием наборов фирмы Applied Biosystems (США): TaqMan® MicroRNA Assays, TaqMan® MicroRNA Reverse Transcription Kit, TaqMan® Fast Universal PCR Master Mix (2x). В качестве контроля использовали RNU6B.

Результаты

Нами исследовано изменение количества 20 микроРНК (hsa-miR-219, -203, -148a, -129, -9, -34a, -34b, -34c-3p, -127, -193a-5p, -191, -17, -24-2*, -339-3p, -212, -375, -125b, -124a, -132, -137) в образцах светлоклеточного почечноклеточного рака (скПКР) по сравнению с гистологически нормальной тканью почки, взятой у того же пациента. Показано, что при скПКР, как правило, происходит снижение экспресии исследованных микроРНК в опухоли. Так, например, экспрессия miR-129 была снижена в 93% образцов в 10–350 раз ($P < 0,05$), причем в 7% случаев экспрессия не меняется. Частое снижение экспрессии демонстрируют также miR-375 (80% случаев, снижение в 10–270 раз), miR-34b (79% случаев, снижение в 10–60 раз), miR-124a (70% случаев, снижение в 10–200 раз). Кроме уже названных микроРНК, экспрессия в опухоли по сравнению с гистологически нормальной тканью того же пациента достоверно уменьшается более, чем в половине случаев, для miR-125b, miR-127, miR-203, miR-34c-3p, miR-9. Несмотря на то, что в 50% случаев мы видели снижение экспрессии, miR-9 – это единственная из исследованных нами микроРНК, для которой мы наблюдали достоверное повышение экспрессии в 21% случаев в 10–160 раз ($P < 0,05$). Какой-либо зависимости от пола, возраста, стадии или степени анаплазии при этом замечено не было.

Рассматривая каждую микроРНК в отдельности, мы не смогли обнаружить зависимость от стадии или степени дифференцировки исследованных нами образцов скПКР в изменении экспрессии выбранных 20 микроРНК. Однако, анализируя профиль экспресии всех 20 микроРНК в комплексе, можно заметить, что в образцах с более поздней стадией скПКР снижение экспрессии наблюдается значительно реже, чем в образцах с ранней стадией скПКР. Например, в образце с VI стадией (T3aN2M1) экспрессия снижена только для miR-129 и miR-375 в обоих случаях в 10 раз, а для miR-9 экспрессия повышена. В образцах с III стадией экспрессия снижается для 2–4 из выбранных 20 микроРНК, в образцах с I стадией уменьшение экспресии – для 9–20 микроРНК.

Работа выполнена при поддержке грантом РФФИ 13-04-00828.

Выводы

Поскольку в качестве контроля нами была использована ткань почки от того же пациента, можно сделать предположение, что видимое отсутствие снижения экспрессии 20 микроРНК на поздних стадиях развития рака связано со снижением их экспрессии в окружающих тканях, что нивелирует разницу в количестве микроРНК опухоли и условной нормы.

NOTCH-ЗАВИСИМОЕ ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ И СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Рыбко В.А., Хромова Н.В., Фармаковская М.В., Копнин Б.П., Копнин П.Б.

ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Актуальность

Взаимное влияние неопластических и стромальных клеток – важный аспект канцерогенеза. Сигнальный каскад Notch является значимым компонентом межклеточных взаимодействий. Изучение механизмов регуляции Notch является перспективным направлением для терапии опухолей человека.

Материалы и методы

Культуры трансформированных и нормальных клеток человека, а также их ксенографты

в бестимусных мышах, современные методы молекулярной биологии и генной инженерии.

Результаты

Опухоль-ассоциированные фибробласты (ОАФ) – значимый компонент злокачественных новообразований человека. Помимо прочего, они секретируют факторы роста и протеазы, модулируют иммунный ответ организма, формируют ниши для опухолевых стволовых клеток. ОАФ по своим характеристикам сходны с миофибробластами и характеризуются экспрессией а-гладкомышечного актина (a-SMA). Согласно данным литературы, сигнальный путь Notch задействован в опухолевой прогрессии, а также в активации нормальных фибробластов человека.

Нами получены и охарактеризованы культуры нормальных мезенхимальных клеток (МК) человека: обладающая фенотипом миофибробластов (МФ), а также фибробластоподобные клетки МК1 и МК2, отличающиеся по экспрессии Notch1. Совместное введение полученных культур с клетками аденокарциномы ободочной кишки человека HCT116 приводило к стимуляции роста ксенографтов в бестимусных мышах. МФ наиболее активно стимулировали рост опухолей, в то время как МК2, негативные по Notch1, практически не отличались от контролей.

Совместное культивирование клеток HCT116 и МК1 in vitro приводило к активации Notch-сигналлинга, а также к формированию миофибробластоподобного фенотипа. Экспрессия NICD (внутриклеточного домена Notch, образующегося в ходе активации этого рецептора) активировала МК1 и МК2. Подавление в МК1 Notch1 не только снижало степень их активации при совместном культивировании с трансформированными клетками, но и их опухоль-промотирующую способность в экспериментах на животных.

Мы выявили, что именно Notch-сигналлинг в мезенхимальных клетках стимулирует продукцию цитокина TGFb, который аутокринно активирует соответствующие рецепторы и вызывает формирование фенотипа миофибробластов in vitro, кроме этого показана необходимость экспрессии опухолевого супрессора TP53 в стромальных клетках для их конверсии в опухоль-промотирующие миофибробластоподобные клетки.

Выводы

Изучены роль и молекулярные механизмы Notch1-зависимой сигнализации при опухоль-индуцированной трансдифференцировке стромальных мезенхимальных клеток в опухоль-промотирующие, миофибробластоподобные клетки и выявлены возможные пути ингибирования такого превращения.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ РАДИАЦИОННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА ПУТЕМ ОЦЕНКИ ТОКСИКОГЕНОМНЫХ РЕАКЦИЙ В ЛЕЙКОЦИТАХ КРЫС

Семёнов А.Л., Иванов С.Д., Беспалов В.Г., Кованько Е.Г., Александров В.А.

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, МЗ РФ Санкт-Петербург; НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова МЗ РФ Санкт-Петербург

Актуальность

Выявление взаимосвязи между показателем генотоксичности у крыс на ранних этапах процесса канцерогенеза и эффективностью химиопрофилактических препаратов может решить актуальную проблему ускорения поиска средств, предупреждающих развитие опухолей у человека и животных, подвергшихся действию радиации.

Материалы и методы

Самок крыс подвергали общему однократному γ-воздействию в дозе 4 Гр; через 10 сут. начинали проводить химиопрофилактику с использованием α-дифторметилорнитина, экстрактов элеутерококка или левзеи, вводимых с питьевой водой. Токсикогеномные эффекты в лейкоцитах крыс оценивали через 30 сут после облучения, прижизненно с помощью экспресс-метода, который позволял с помощью флуорохрома определить величину индекса ДНК (ИД) – содержания ДНК нуклеоидов в расчёте на лейкоцит. Способ был верифицирован при модельных радиационно-химических воздействиях, где было показано, что величина ИД коррелировала с уровнем численных хромосомных аберраций [Иванов и др., 2008].

Результаты

В лейкоцитах крови контрольно облученных крыс наблюдали повышение показателя гиперанеу/полиплоидии через 30 суток после лучевого воздействия. Облучение значительно стимулировало развитие злокачествен-

ных и доброкачественных новообразований, характерных по гистологическому типу для спонтанного опухолевого фона самок крыс Вистар, особенно молочной железы. Кроме того, индуцировался ряд других злокачественных и доброкачественных новообразований эндокринных и репродуктивных органов и прочих локализаций, не характерных для спонтанного канцерогенеза. Сопоставление изменений токсикогеномного показателя с результатами определения числа опухолей отдельных локализаций выявило достоверную положительную корреляцию вариаций величины ИД во всех обследованных группах крыс с частотой и множественностью злокачественных новообразований эндокринных и репродуктивных органов: Частотаэро = -2,22 + 0,16 х ИД (отн. ед) ($R = 0,908$; $p < 0,05$). Достоверное снижение показателя генотоксичности в сопоставлении с числом и множественностью опухолей у облученных животных в результате введения исследованных препаратов наблюдалось только для эндокринных и репродуктивных органов крыс, получавших экстракт элеутерококка.

Выводы

Таким образом, предложенный биохимический показатель может быть использован при индукции ионизирующим излучением новообразований эндокринных и репродуктивных органов для прогнозирования противоопухолевой эффективности химиопрофилактических препаратов, а также для сокращения времени их скрининга.

ГИПОТЕЗА ПОЛОСТНОГО ТИПА АНГИОГЕНЕЗА НА ПРИМЕРЕ РАКА ЖЕЛУДКА. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

1 Сеньчукова М.А., 2 Рябов А.Б.,
1 Томчук О.Н., 3 Никитенко Н.В.,
1 Стадников А.А.

**1 ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург;
2 ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А.Герцена» Минздрава России, Москва; 3ГБУЗ «Онкологический диспансер №2» Минздрава Краснодарского края**

Актуальность

Известно, что разные типы опухолевых сосудов обладают различной прогностической ценностью. Исследование морфологических особенностей и клинической значимости разных типов сосудов при раке желудка (РЖ) явилось целью настоящего исследования.

Материалы и методы

Исследовали ткань опухоли и неизмененной на глаз СОЖ 74 пациентов РЖ, радикально оперированных в Оренбургском областном клиническом онкологическом диспансере. Материал проводили по стандартной методике и заливали в парафин. Срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином Майера и эозином и иммуногистохимически, с использованием антител к CD34. Гистологические препараты изучались методом световой микроскопии (Микроскоп Оптика B-350, сопряженный с камерой ScopeTek DCM500, Италия). Полученные данные сопоставлены с клиническими особенностями РЖ: стадией заболевания, локализацией, гистологической структурой опухоли, ОВ и БВ трехлетней выживаемостью. Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica 6.0. x2 тест применяли для анализа различий распределения среди категориальных показателей. Однофакторный анализ выживаемости выполняли по методу Каплана-Майера. Сравнение показателей выживаемости между группами больных проводили с использованием Long-Rank теста. Регрессионная модель Кокса была использована для анализа факторов прогноза. Различия между показателями считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

На основании полученных данных предложена гипотеза «полостного» типа ангиогенеза, которая гласит, что образование новых сосудов может быть связано с формированием «полостных структур» (ПС) в строме опухоли или прилежащей СОЖ, которые затем выстилаются эндотелиальными клетками и сливаются с сосудами органа. Мы предположили, что существует два основных типа образования описанных ПС. Первый тип связан с отслойкой эпителиальных или опухолевых клеток от подлежащей стромы и характеризуется наличием в ткани опухоли ПС с частичной эндотелиальной выстилкой, клетки которой неравномерно окрашиваются маркером и имеют неровную поверхность с множеством отростков. При малом (х100) увеличении в ткани опухоли одновременно выявляются ПС без эндотелиальной выстилки, ПС с частичной эндотелиальной выстилкой и расположенных рядом с ними дилятированных сосудов, в просвете которых часто определяются опухолевые или эпителиальные эмболы. Второй тип полостного ангиогенеза связан с форми-

рованием ПС непосредственно в собственной пластинке СОЖ или в строме опухоли без участия эпителиальных структур. Проведенный анализ показал, что наличие в строме опухоли множественных ПС 1 типа является важным прогностическим фактором. Множественные ПС 1 типа чаще наблюдались при диффузном типе РЖ (в 43,7% и 24,4% случаев, соответственно при диффузном и кишечном типе РЖ, p = 0,18), при глубине инвазии опухоли, соответствующей стадиям T3–T4 (в 18,7%, 11,1%, 50% и 100% случаев, соответственно при T1, T2, T3 и T4, p = 0,008) и множественных метастазах в РЛУ (20,5%, 37,5% и 66,7% случаев, соответственно при N1, N2 и N3, p = 0,01). Показатели 3-х летней общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БВ) не различались в группах пациентов при отсутствии и единичных ПС 1 типа и были достоверно хуже при множественных. При их наличии и отсутствии 3-х летняя ОВ составила 60,0% и 96,6% соответственно (p = 0,0013), а БВ – 36,0% и 89,4% соответственно (p = 0,0001). Полостные структуры II типа коррелировали только с гистологическим типом опухоли (p = 0,008) и 3-х летней БВ (p = 0,02) больных РЖ. При диффузном типе РЖ «полостные структуры» 2 типа встречались несколько чаще, чем при кишечном: в 55,9% и 44,1% случаях соответственно (p = 0,07) и их наличие недостоверно ухудшало показатели 3-х летней безрецидивной выживаемости.

Выводы

Предложена гипотеза полостного типа ангиогенеза при РЖ, расширяющая теоретические представления о механизмах лимфогенного и гематогенного метастазирования и имеющая важное значение для диагностики РЖ, прогнозирования его течения, а также для поиска новых подходов к лечению этого заболевания.

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МАКРОФАГОВ С ОНКОГЕННОЙ МУТАЦИЕЙ JAK2 V617F ПРИ АКТИВАЦИИ ПО КЛАССИЧЕСКОМУ И АЛЬТЕРНАТИВНОМУ ПУТИ

Силютина А.А., Жук С.В., Бутылин П.А., Зарицкий А.Ю.

ФГБУ Северо-Западный Федеральный Медицинский Исследовательский Центр, г. Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Миелофиброз – хроническое миелопролиферативное заболевание, характеризующееся нарушениями эритропоэза, мегакариоцитопоэза и гранулоцитопоэза. Считается, что основными продуцентами цитокинов, стимулирующих миелофиброз, являются мегакариоциты и макрофаги.

Материалы и методы

Для проведения исследования была создана клеточная линия с экспрессией онкогенной мутации JAK2 V617F, а также JAK2 дикого типа. Создание трансгенной линии производилось с помощью лентивирусной модификации линии моноцитарной лейкемии THP-1, способной дифференцироваться в макрофаги. Клетки были дифференцированы in vitro в макрофаги под действием форболового эфира (PMA). Инкубация клеток осуществлялась в среде RPMI-1640 с 0,1% гентамицина, 1% l-глутамина и 10% фетальной сыворотки с добавлением цитокинов. Среда содержала ИФНγ и бактериальные липополисахариды для активации макрофагов по M1 пути и ИЛ-4, -13 для активации по M2 пути, для неактивированных макрофагов инкубация проводилась на среде без цитокинов. В процессе исследования оценивался уровень экспрессии TGFβ1, галектина-3, факторы роста эндотелия сосудов (VEGF) A и B, матриксных металлопротеиназ (MMP) 2 , 9, 13 и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (TIMP).

Результаты

Было выявлено значимое повышение уровня экспрессии галектина-3 у линии, содержащей мутацию JAK2 V617F и поляризованной по M2 типу на 3-й, 5-й и 7-й дни культивирования по сравнению с немодифицированной и содержащей JAK2 дикого типа линиями, а также поляризованным по M1 типу и неактивиро-

ванными. Галектин-3 играет ключевую роль в развитии фиброза. Он способствует пролиферации гемопоэтических клеток и активации миофибробластов, а также способствует образованию коллагена. Показано, что мыши с нокаутом гена галектина-3 менее подвержены развитию фиброза печени, легких и почек по сравнению с мышами дикого типа. Это позволяет предположить, что мутация JAK2 V617F в геноме макрофагов способствует развитию миелофиброза. Также было выявлено значимое повышение уровня экспрессии MMP-13 у линии, содержащей мутацию JAK2 V617F и поляризованной по M2 типу на 3-й день культивирования по сравнению с немодифицированной и содержащей JAK2 дикого типа линиями, а также поляризованным по M1 типу и неактивированными. Значение MMP-13 меняется для различных моделей фиброза: в одних случаях эта металлопротеиназа может играть профибротическую, а в других – антифибротическую роль. Для понимания ее места в патогенезе миелофиброза требуются дополнительные исследования. В ходе исследования было обнаружено значимое повышение уровня экспрессии TIMP-1 у линии с оверэкспрессией JAK2 дикого типа, поляризованной по M2 типу на 3-й и 5-й дни культивирования по сравнению с немодифицированной и содержащей JAK2 V617F линиями, а также поляризованным по M1 типу и неактивированными. TIMP-1 выполняет профибротическую функцию за счет снижения темпов деградации коллагена путем ингибирования MMP. Эти данные могут свидетельствовать, что в патогенезе миелофиброза значительную роль может играть не только наличие мутации JAK2 V617F, но и повышении экспрессии JAK2 дикого типа.

Выводы

Таким образом, можно предположить, что макрофаги с мутацией JAK2 V617F играют значительную роль в развитии миелофиброза при Ph(-) ХМПЗ. Для более детального понимания этого процесса требуются дополнительные исследования.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА – 308(G/A)TNF НА БЕЗРЕЦИДИВНУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Скоромыслова Е.В., Маливанова Т.Ф., Кононенко И.Б., Мазуренко Н.Н.

ФГБНУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва

Актуальность

Фактор некроза опухолей TNF участвует в патогенезе онкологических заболеваний и обладает пролиферативным и цитотоксическим действием. В локусе гена TNF выявлены сайты однонуклеотидных замен, среди которых наиболее изучен полиморфизм – 308(G/A) TNF. В работе изучали влияния этого полиморфизма на безрецедивную выживаемость больных РМЖ.

Материалы и методы

Исследовано 58 образцов ДНК, полученных из лейкоцитов периферической крови больных РМЖ, проходивших лечение в отделении изучения новых противоопухолевых лекарств РОНЦ им Н.Н. Блохина в 2010–2012 гг, из них 24 больных – по поводу рецидива заболевания. Определение полиморфизма – 308(G/A)TNF проводили методом сайт специфического ПЦР. Средний возраст больных составил 50,6 года [27; 83]. 8 больных РМЖ имели I стадию заболевания, 21 – II стадию, 24 – III стадию и 5 больных - IV стадию заболевания. У 81% пациенток был инфильтративно-протоковый гистологический тип РМЖ, 77,6% имели метастазы, 72% опухолей были РЭ+РП+ и 84,5% – отрицательны по экспрессии HER2. Безрецедивную выживаемость оценивали методом Kaplan-Meier, а отдельные группы пациентов сравнивали между собой в long rank test.

Результаты

У 16 из 58 больных РМЖ (27,6%) был обнаружен альтернативный аллель – 308(A)TNF (в качестве гомозиготы у 2 больных; в качестве гетерозиготы у 14). Для больных РМЖ с аллелем – 308(A) TNF медиана безрецидивной выживаемости составила 24 месяца, а для больных с аллелем – 308(G)TNF – 40 месяцев, однако отличие статистически не достоверно (p = 0,2). Поскольку РМЖ является гетерогенным заболеванием, мы провели анализ безрецидивной выживаемости в группах, различающихся по гистологическому типу, рецепторному статусу опухоли, стадиям заболевания, экспрессии HER2 и Ki67.

Безрецидивная выживаемость пациенток в группе с метастатическим РМЖ составила 24 месяца при наличии – 308(A)TNF и 40 месяцев – в его отсутствии. Такая же закономерность была получена и в группе с HER2(-) РМЖ, а для РЭ+РП+ медианы выживаемости отличались более чем в три раза (24 и 76 месяцев).

Выводы

Таким образом, наблюдается тенденция к снижению безрецидивной выживаемости у носителей аллеля – 308(A)TNF, как для выборки в целом, так и в группах больных РМЖ с метастазами, опухолями положительными по рецепторному статусу и отрицательными по экспрессии HER2.

СТРУКТУРА И ТРАНСФОРМИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ОНКОГЕНА LMP1 ВЭБ В ОПУХОЛЯХ ВИРУСНОГО И НЕ ВИРУСНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Смирнова К.В., Дидук С.В., Сенюта Н.Б., Гончарова Е.В., Щербак Л.Н., Гурцевич В.Э.

ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, г. Москва, Россия

Актуальность

Роль вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и его онкогена LMP1 в возникновении рака носоглотки (РНГ) до сих пор до конца не изучена. В этой связи представлялось важным выяснить, чем образцы LMP1 от больных ВЭБ-ассоциированными формами рака носоглотки отличаются от таковых у больных другими опухолями полости рта (ДОПР), не ассоциированные с этим вирусом.

Материалы и методы

Объектом изучения стали образцы опухолей, крови и смывов ротоглотки от 21 больного РНГ, 14 больных ДОПР и 19 доноров крови, жителей России. Все случаи РНГ были ассоциированы с ВЭБ. В состав ДОПР, не ассоциированных с ВЭБ, вошли больные раком слизистой полости рта, языка, подъязычной миндалины и другие. Из собранного биологического материала выделяли ДНК, которую использовали для амплификации LMP1. Полученные образцы гена сиквенировали и по структуре каждого с помощью известных в литературе классификаций определяли вариант.

Исследуемые образцы LMP1 с целью изучения их трансформирующих свойств были переклонированы с помощью системы pGEM-T Easy («Promega», США) в эукариотический экспрессирующий вектор pSG5 и в ретровирусный вектор pBabe-puro (pBabe). Клетки линии Phi-NX-AmphoPhoenix-A (дериват клеток HEK293) трансфецировали генетическими конструкциями, созданными на основе pBabe-puro с использованием LipofectAMINEPlus. Полученными вирусными частицами проводили трансдукцию клеточной линии Rat-1. Подсчитывали число и величину формируемых колоний трансфецированными клетками, а также их способность роста без подложки в жидком агаре.

Результаты

• Анализ нуклеотидных и предсказанных аминокислотных (а.к.) последовательностей из полученных ампликонов показал, что они варьируют, но в целом совпадают с вариантами, описанными в литературе: B95.8/A, Cao/China1, Mediterranean + (Med +), Med – and North Carolina (NC). Низкодивергентный вариант LMP1B95.8/A, характеризующийся небольшим числом (3–4) а.к. замен (по сравнению с прототипным вариантом LMP1B95.8) доминировал в образцах крови доноров, достигая 78,9% (15/19). Совокупное же содержание высокотуморогенных вариантов China1 и Med+ в опухолевой ткани обеих групп больных существенно не различалось (42,8%, 9/21 и 57,1%, 8/14 соответственно; P > 0,05). Суммарные показатели содержания вариантов LMP1 с делециями 10 а.к. и 23 а.к. в опухолях сравниваемых групп были также близки: 42.9% (9/21) для больных РНГ и 57.1% (8/14) для больных ДОПР, различия статистически недостоверны (P > 0.05).

Трансформирующую активность вариантов LMP1 ВЭБ, полученных от больных РНГ и ДОПР, изучали с помощью метода фазового контраста по способности клеточных линий, постоянно экспрессирующих исследуемые варианты гена, образовывать колонии. Исследования показали, что трансформирующая активность вариантов LMP1 ВЭБ, полученных от больных РНГ и ДОПР и отличающихся по совокупности ключевых а.к. замен, а также отсутствию или наличию делеций, у больных обеих групп практически не отличалась: число и величина формируемых фокусов трансформации была примерно одинаковой. Трансформирующую способность тестируемых клеточных линий, постоянно экспрессирующих изучаемые варианты LMP1, дополнительно оценивали по характеристике их роста без подложки в жидком агаре. Оказалось, что все анализируе-

мые варианты LMP1 образуют колонии различного размера и морфологии. При этом, так же как и в случае описанных выше экспериментов, клеточная линия, экспрессирующая высокотуморогенный вариант LMP1Cao образовывала намного больше колоний, чем клеточные линии, экспрессирующие тестируемые варианты гена и прототипный вариант LMP1B95.8. Однако, клеточные линии, экспрессирующие варианты LMP1 от больных обеих групп, по способности формировать колонии в жидком агаре практически не отличались.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о структурном сходстве и одинаковой функциональной активности вариантов LMP1 у больных РНГ и ДОПР и о генетическом родстве штаммов ВЭБ, персистирующих у этих больных, позволяя предположить, что любой штамм ВЭБ, с любой структурой LMP1 при наличии ко-факторов, может стать этиологическим агентом РНГ.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ МОЛЕКУЛ EPCAM В ОПУХОЛЕВЫХ СТВОЛОВЫХ И ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТКАХ ГЕПАТОМЫ ЗАЙДЕЛА

Снопов С.А., Терюкова Н.П., Иванов В.А.

ФБГУН Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Трансмембранный гликопротеин EpCAM (Epithelial cell adhesion molecule) – плейотропная молекула, участвующая в процессах клеточной адгезии, передачи сигнала, пролиферации, дифференцировки и миграции. Высокая экспрессия EpCAM выявляется в большинстве опухолей гастроинтестинальной природы и некоторых карциномах урогенитального тракта. Однако клетки печеночно-клеточных карцином, почечно-клеточных карцином, урогегнитальных опухолей и плоскоклеточного рака кожи часто EpCAM-негативны, а при опухолях молочной железы экспрессия EpCAM зависит от гистологического субтипа – при лобулярном субтипе она обычно слабая или отсутствует [Spizzo e.a., 2011]. Большинство метастазов оказываются EpCAM-позитивными и часто отражают экспрессионный фенотип первичной опухоли. От молекулы EpCAM могут отделяться в цитоплазму – внутриклеточный домен EpICD, а в окружающую среду – экстраклеточный домен EpEX. Внутриклеточный домен образует комплексы с внутриядерными белками FHL2, β-катенином и Lef, которые связываются с ДНК и активируют транскрипцию различных генов. В частности, EpICD повышает экспрессию генов c-myc, e-fabp и циклинов A и E, способствующих опухолевому росту. Высвобожденный внутриклеточный домен EpICD стимулирует образование нового EpCAM через сигнальный путь Wnt, а выделенный в среду EpEX запускает дополнительное усиление сброса этого домена с поверхности клеток по механизму позитивной обратной связи [Munz e.a., 2009]. Также предполагается, что EpCAM может способствовать (через подавление E-кадхерина) эпителиально-мезенхимному переходу и метастазированию [Patriarca e.a., 2012]. Задачами настоящей работы были выявление и сопоставление локализации молекул EpCAM в клетках двух клонов из монослойной линии ZH-ad асцитной гепатомы Зайдела крысы – клона 5F и клона 1E, имеющих признаки опухолевых стволовых и прогениторных клеток. Как нами было показано ранее, клетки 5F являются опухолеинициирующими, а клетки 1E – не являются.

Материалы и методы

С помощью метода непрямой иммунофлуоресценции мы установили, что EpCAM экспрессируется у всех исследованных клеток гепатомы Зайдела. Однако при определении EpCAM методом иммуноблоттинга мы выявили различия у монослойной и суспензионной линий этой гепатомы. Так, использованные нами антитела к 6 кДа-домену этой молекулы EpICD связывали и позволяли выявить компонент с молекулярной массой 32 кДа, соответствующий целой молекуле EpCAM, только в лизатах клеток ZH-ad. Выявления этого компонента в лизатах клеток ZH-fl не происходило, возможно, вследствие полного прижизненного внутримембранного протеолиза молекулы EpCAM у этих клеток, после которого домен EpICD с эпитопом для антител мог при электрофорезе мигрировать в низкомолекулярную область геля.

Результаты

В экспериментах по иммунофлуоресцентному окрашиванию фиксированных клеток клонов 1E и 5F из монослойной культуры мы регистрировали значительное содержание внутриклеточного EpCAM – как в цитоплазме, так в клеточных ядрах. Визуальных отличий в интенсивности и распределении EpCAM-специфической флюоресценции было немного: в клетках обоих клонов свечение в цитоплазме было распределено довольно равномерно в виде мелких зерен, а в ядрах – неравномерно и преи-

мущественно в виде более крупных и ярких глыбок, располагавшихся вокруг ядрышек; в то время как среди клеток 1E встречались и другие, – не обнаруживавшие EpCAM-специфической флуоресценции в ядрах. Чаще всего эти были делящиеся или только что разделившиеся клетки с плотным хроматином.

Выводы

Данная работа по выявлению различий в локализации EpCAM внутри и снаружи стволовых и прогениторных клеток клонов 5F и 1E или отсутствия таких различий будет нами продолжена. Ее результаты помогут выяснить, каковы молекулярные основы осуществления этими клетками своих специализированных функций в составе гетерогенной клеточной популяции исследуемой опухоли.

ЧАСТОТА И СПЕКТР МУТАЦИЙ ГЕНА KRAS ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ НА ЮГЕ РОССИИ

Солдаткина Н.В., Кит О.И., Геворкян Ю.А., Водолажский Д.И., Шуликов П.Б.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России», г. Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность

В настоящее время обязательным при колоректальном раке является изучение мутаций гена KRAS для определения возможностей применения таргетной терапии. Однако исследования, посвященных влиянию мутаций гена KRAS на клиническо-морфологические особенности колоректальной опухоли немногочисленны.

Материалы и методы

Данные о 175 больных колоректальным раком T2-4N0-2M0-1. Среди больных было 96 (54,9%) женщин и 79 (45,1%) мужчин. Средний возраст больных – 61,5 лет. Опухоль локализовалась в прямой кишке у 79 (45,1%) больных, в сигмовидной кишке – у 40 (22,9%) больных, правой половине ободочной кишки – у 31 (17,7%) больных, левой половине ободочной кишки – у 17 (9,7%) больных, поперечно-ободочной кишке – у 8 (4,6%) больных. Аденокарцинома G2 была в 131 (74,8%) случае, G3 – в 39 (22,3%) случаях, G1 – в 5 (2,9%) случаях. По классификации TNM выявлено следующее распределение: T2 – 6 (3,4%) больных, T3 – 71 (40,6%), T4 – 98 (56%). Метастазы в регионарных лимфоузлах выявлены у 102 (58,3%) больных. Первично генерализованные формы были у 134 (76,6%) больных, еще у 32 (18,3%) больных отдаленные метастазы выявлены в течение периода наблюдения. Всем больным выполнены оперативные вмешательства. Из образцов тканей опухолей производили экстракцию ДНК. При помощи набора реагентов «Real-Time-PCR-KRAS-7M» («Биолинк», Россия) проводили определение 7 SNP-мутаций в 12 и 13 кодонах гена KRAS с использованием термоциклера Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, США).

Результаты

Частота мутаций гена KRAS при распространенных формах колоректального рака составила 37,1%, преимущественно в G12D (27,8%), G13D (23,1%) и G12V (21,5%) кодонах, при локализации опухоли в сигмовидной – 18 (45%), прямой – 31 (39,2%) и правой половине ободочной кишки – 12 (38,7%), при низкой степени дифференцировки опухоли (18 (46,2%) больных) ($p < 0,05$). Мутации в 12 и 13 кодонах способствуют увеличению первично-генерализованных форм рака (43 (66,1%) больных), по сравнению с группой без мутации (59 (53,6%) больных) ($p < 0,05$). При мутации G13D опухоль чаще локализуется в правой половине ободочной кишки (60% больных), при других мутациях – в прямой и сигмовидной кишке (от 77,8% до 100%) ($p < 0,05$). Мутация G12V увеличивает частоту метастазов в регионарные лимфоузлы – 12 (85,7%) ($p < 0,05$). При мутациях G12V, G12R и G12S увеличивается число первично-генерализованных форм колоректального рака – 71,4–80% по сравнению с мутациями в G12D и G13D– 53,3–61,1% ($p < 0,05$). При мутации G12S отдаленные метастазы выявлялись преимущественно в легких (3 (75%) больных), а при других – в печени (от 54 до 100%) ($p < 0,05$).

Выводы

Выявленные закономерности позволяют определить возможное биологическое поведение колоректальной опухоли на основе оценки состояние гена KRAS и создают возможность персонализированного подхода к терапии и мониторингу больных.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ РЕЖИМОВ ВВЕДЕНИЯ ГЕМЦИТАБИНА С УЧЕТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ МЕХАНИЗМОВ ЕГО ДЕЙСТВИЯ

Стуков А.Н., Филатова Л.В., Иванцов А.О., Вершинина С.Ф., Чубенко В.А., Семиглазова Т.Ю.,

ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург; ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава РФ, Санкт-Петербург; ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия.

Актуальность

В механизме противоопухолевой активности гемцитабина решающее значение имеет его включение в ДНК и ингибирование рибонуклеотиддифосфатредуктазы. Однако при используемом в настоящее время режиме введения препарата (один раз в неделю) включение гемцитабина возможно лишь в ДНК ограниченного числа опухолевых клеток.

Материалы и методы

Исследование было проведено на мышах SHR с трансплантированной внутримышечно опухолью Эрлиха. Гемцитабин вводили внутрибрюшинно, начиная через 48 часов после перевивки. Результаты оценивались по проценту торможения роста опухоли.

Результаты

В проведенных экспериментальных исследованиях оптимальной дозой гемцитабина у мышей при внутрибрюшинном введении один раз в неделю была доза 25 мг/кг, а при ежедневных введениях – 0,5 мг/кг. Ежедневные в течение 2 недель введения гемцитабина в дозе 0,5 мг/кг хорошо переносились животными, ежедневные введения в дозах >1 мг/кг оказались токсичными. При режиме введения гемцитабина по 1 мг/кг через день переносимость препарата была хорошей. В эксперименте на мышах с перевитой внутримышечно опухолью Эрлиха внутрибрюшинное введение гемцитабина в дозе 25 мг/кг во 2 день после трансплантации затормозило рост опухоли к 15 дню на 79% ($p < 0,001$), введение гемцитабина в дозе 1,0 мг/кг через день со 2 по 14 день затормозило рост опухоли к 15 дню на 53% ($p < 0,001$), а комбинация введений по 25 мг/кг во 2 день с введениями в дозе 1 мг/кг через день с 4 по 14 день – на 95% ($p < 0,001$). При этом противоопухолевый эффект комбинации этих двух режимов введения статистически достоверно превосходил как однократное введение гемцитабина в дозе 25 мг/кг ($p = 0,0187$), так и введения через день в дозе 1,0 мг/кг ($p < 0,001$). Комбинация режимов не сопровождалась заметным усилением токсичности.

Выводы

Введение мышам с опухолью Эрлиха гемцитабина в дозе 25 мг/кг с последующими введениями гемцитабина через день в дозе 1 мг/кг позволило значительно повысить терапевтический эффект этого препарата, очевидно, за счет рационального использования особенностей механизмов его действия

ВЛИЯНИЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ГЕМЦИТАБИНА У МЫШЕЙ С ОПУХОЛЬЮ ЭРЛИХА

1 Стуков А.Н., 1 Филатова Л.В., 1, 2 Вершинина С.Ф., 1 Котова З.С., 1 Имянитов Е.Н., 1 Семиглазова Т.Ю.

**1 ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург;
2 ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава РФ, Санкт-Петербург**

Актуальность

По литературным сведениям, аскорбиновая кислота (АА) в сверхвысоких дозах (4 г/кг мышей и 100 г у людей) обладает собственным противоопухолевым действием и усиливает эффективность противоопухолевых препаратов. Данные об эффекте умеренных доз АА до сих пор остаются противоречивыми.

Материалы и методы

Исследование проведено на 40 мышах BALB/c самцах. Всем мышам была перевита внутримышечно опухоль Эрлиха. На 5 день после перевивки животные были рандомизированы на 4 группы по 10 мышей в группе: 1) Контроль; 2) Гемцитабин 25 мг/кг в/б однократно на 5 день; 3) АА 500 мг/кг в/б однократно на 5 день; 4) Гемцитабин 25 мг в/б однократно на 5 день + АА 500 мг/кг в/б однократно на 5 день (АА была введена за 1 час до гемцитабина). Результаты оценивались по проценту торможения роста опухоли и по площади под кинетической кривой роста опухоли.

Результаты

На 14 день после перевивки в группе мышей, которым был введен гемцитабин, торможение роста опухоли составило 34% (p = 0,1415). Под влиянием АА имелась некоторая статистически недостоверная стимуляция роста опухоли на 22% (p = 0,3078). У мышей, у которых введению гемцитабина предшествовало введение АА, рост опухоли затормозился на 64% (p < 0,001). Площадь под кинетической кривой роста опухоли у мышей, леченных гемцитабином, оказалась меньше, чем в контроле на 37% (p > 0,05), а у мышей, которым перед введением гемцитабина была введена АА, – на 67% (p < 0,001).

Выводы

Предварительное введение аскорбиновой кислоты повышает терапевтический эффект гемцитабина у мышей с трансплантированной внутримышечно опухолью Эрлиха.

ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО СВЧ-ИЗЛУЧЕНИЯ НА УРОВЕНЬ В МОНОНУКЛЕАРАХ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ ФАКТОРОВ РЕПАРАЦИИ ДНК И ОНКОСУПРЕССИИ

Терехов И.В.

Лаборатория молекулярной биофизики и протеомики медицинского института Тульского государственного университета, г. Тула, Россия

Актуальность

В связи с повышением распространенности злокачественных новообразований в человеческой популяции, особую актуальность приобретает поиск факторов активации собственных внутриклеточных программ онкосупрессии и репарации генетического материала. Одним из таких факторов, является низкоинтенсивное сверхвысокочастотное излучение резонансных частот молекул воды. Биологические эффекты излучений, избирательно поглощающихся молекулами воды, в частности, проявляются пространственно-временной синхронизацией внутриклеточных процессов, что немаловажно в случае их дизрегуляции. При этом восстановление нормальных соотношений молекулярных процессов в клетках, является профилактической мерой, направленной на предотвращение возникновения патологических процессов, таких как опухолевой рост. Таким образом, исследование биологических эффектов низкоинтенсивных излучений в отношении молекулярных процессов в клетках, определяющих их устойчивость к злокачественной трансформации является актуальной научно-практической задачей.

Материалы и методы

Обследовано 30 практически здоровых лиц мужского пола в возрасте 20–35 лет. Материалом для исследования служила венозная кровь, забиравшаяся из локтевой вены. Путем разделения пробы на две части, формировали две подгруппы. Первая подгруппа включала необлученные образцы крови, 2-я – образцы, подвергнутые СВЧ-облучению при плотности потока мощности 0,1 мкВт/см^2. Исследование эффектов СВЧ-облучения проводили с использованием наборов «Цитокин-Стимул-Бест» (ЗАО «Вектор Бест», г. Новосибирск). Для проведения исследования 1 мл цельной крови вносили во флакон, содержащий 4 мл среды DMEM. Подготовленные образцы облучали в течение 45 минутна частоте 1000 ± 0,01 МГц. После облучения флаконы помещались на 24 часа в термостат (t–37 0C) с последующим выделением мононуклеаров на градиенте фиколл-верографин (ρ = 1,077) и приготовлением клеточных лизатов. Уровень исследуемых факторов (белков p53, DNMT3A, BRCA1, RAD50, GADD45A, BCCIP) оценивали в клеточных лизатах методом ИФА.

Результаты

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что однократное СВЧ-облучение клеток цельной крови сопровождается ростом внутриклеточной концентрации белка p53 на 2,8 ‰ (p < 0,05). В культурах, с исходным его уровнем, находившимся в диапазоне 1-го квартиля, рост составил 7,8‰, в диапазоне 4-го квартиля – 8,6‰. Концентрация GADD45A под влиянием облучения возрастала в среднем на 13,0‰ (p < 0,05). В культурах с его уровнем в диапазоне 1-го квартиля прирост составил 13,4‰, в диапазоне 4-го квартиля – 12,5‰.

Выводы

Однократное низкоинтенсивное СВЧ-облучение водосодержащих биологических сред, в частности гемокультуры периферической крови человека на резонансных частотах молекул воды, сопровождается повышением внутриклеточной концентрации в мононуклеарах белков p53, DNMT3A, BRCA1, RAD50, GADD45A, BCCIP. Низкоинтенсивное СВЧ-облучение культуры клеток цельной крови излучением на резонансной частоте водосодержащих сред способствует активации внутриклеточных репарационных процессов и врож-

денных механизмов онкосупрессии. Влияние облучения на культуру клеток крови практически здоровых лиц находится в зависимости от исходной внутриклеточной концентрации молекулярных компонентов исследованных систем репарации и онкосупрессии. Результаты исследования свидетельствуют о потенциальной возможности использования СВЧ-излучения с целью усиления репаративных процессов в клетках для профилактики возникновения опухолей и повышения эффективности проводимого лечения.

ПОЛУЧЕНИЕ КЛОНОВ ОПУХОЛЕВЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ГЕПАТОМЫ ЗАЙДЕЛА И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ ГЕТЕРОГЕННОСТИ

Терюкова Н.П., Снопов С.А., Воронкина И.В., Иванов В.А.

ФГБУН Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Фенотипическая и генотипическая гетерогенность опухолевых клеток – их важнейшее свойство, обеспечивающее возможность опухоли эволюционировать и быстро адаптироваться как к естественным условиям организма, так и к терапевтическим воздействиям. Возникнув из одной клетки, популяции клеток опухоли проходят через последовательную клональную эволюцию и селекцию клеточных вариантов, имеющих ростовые преимущества. Определение того, насколько гетерогенны опухолевые стволовые клетки, и можно ли в их составе выявить те, что исполняют главные роли в инициировании опухолевого роста, эпителиально-мезенхимном переходе и метастазировании, – могло бы стать серьезным прорывом в фундаментальной и прикладной онкологии. Мы используем асцитную гепатому Зайдела крыс в качестве модели для изучения клеточных механизмов опухолевой прогрессии и метастазирования. Образование асцитной формы данной опухоли произошло в результате длительной прогрессии первичной солидной гепатомы и представляет собой важнейший этап на пути диссеминации опухолевых клеток в организме – этап метастатического каскада. Задачами настоящей работы мы поставили получение и характеристику клеточных клонов клеток гепатомы Зайдела и выявление гетерогенности опухолевых стволовых клеток.

Материалы и методы

С помощью метода предельных разведений мы клонировали клетки двух линий гепатомы Зайдела, образующихся при культивировании in vitro, – суспензионной, растущей в среде в виде флотирующих многоклеточных островков (ZH-fl), и монослойной, адгезирующей к субстрату и отличающейся более высоким уровнем цитодифференцировки и низкой туморогенностью (ZH-ad). Мы установили, что клетки ZH-ad формируют три типа клонов, которые отличаются по форме колоний и пролиферативному потенциалу: голоклоны – мероклоны – параклоны. Известно, что данные типы клонов происходят от стволовой клетки и транзитных амплифицированных клеток-предшественников ранней и поздней стадий, соответственно, а «тест на голоклоны», состоящие из самообновляющихся опухолеинициирующих клеток, используется в качестве суррогатного теста на опухолевые стволовые клетки [Barrandon, Green, 1987; Li H. e.a., 2008].

Результаты

При клонировании клеток ZH-fl мы не выявили образования голоклонов, но зато впервые обнаружили образование сферических, не прикрепляющихся к субстрату клонов, растущих в полной ростовой среде (в отличие от туморосфер, образующихся в бессывороточной среде). Из восьми полученных клональных линий гепатомы Зайдела только клетки сферического клона и двух голоклонов обладали (хотя и в разной степени) опухолеинициирующим потенциалом и при внутрибрюшинном введении беспородным крысам индуцировали развитие асцитной формы опухоли. С помощью методов непрямой иммунофлуоресценции и иммуноблоттинга мы выявили экспрессию компонентов адгезионной молекулы эпителиальных клеток EpCAM (маркера стволовых клеток печени и опухолеинициирующих клеток), а также экспрессию Ov6 (маркера овальных клеток печени) у всех исследованных клеток гепатомы Зайдела, что свидетельствует об их происхождении от низкодифференцированных овальных клеток. При этом клетки монослойной и суспензионной линий отличались при выявлении в них EpCAM методом иммуноблоттинга, что изложено нами в отдельных тезисах. Еще одно отличие у клеток линий ZH-fl и ZH-ad мы обнаружили, определяя с помощью метода зимографии протеолитическую активность

матриксной металлопротеиназы 9 (ММП 9), уровень секреции которой может служить индикатором инвазивности опухолевых клеток. Так, клетки монослойной линии и ее клонов обладали примерно одинаково высокой суммарной активностью ММП 9, тогда как в культуральной среде клеток флотирующих островков суммарная активность этого фермента практически отсутствовала.

Выводы

Выявление нами туморогенных сферических клонов и голоклонов, отличающихся по своим адгезионным свойствам, экспрессии EpCAM и активности ММП 9, позволяет сделать заключение о гетерогенности субпопуляции опухолеинициирующих клеток асцитной гепатомы Зайдела и выдвинуть гипотезу о существовании нескольких разных механизмов ее метастазирования. Кроме этого, наши результаты показывают, что выраженные различия в способности взаимодействовать с матриксом – рост в культуре с адгезией или без адгезии к субстрату, активность или неактивность матриксных металлопротеиназ – не являются ведущими факторами, определяющими туморогенность сопоставлявшихся нами клеточных клонов гепатомы Зайдела. Возможно, указанные различия более значимы для выполнения клетками этих клонов других специфических ролей в поддержании инвазивного, опухолеинициирующего и метастатического потенциалов опухоли. Дальнейшее изучение гетерогенности стволовых клеток гепатомы Зайдела может приблизить нас к выявлению этих ролей, а также к определению клеточных мишеней для подавления опухолевого роста.

СОПОСТАВЛЕНИЕ МОРФОЛОГИИ И ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ СТВОЛОВЫХ И ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ГЕПАТОМЫ ЗАЙДЕЛА

Тюряева И.И., Снопов С.А., Терюкова Н.П., Розанов Ю.М., Иванов В.А.

ФГБУН Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Особенностью асцитной гепатомы Зайдела крысы является высокая частота метастазирования в паратрахеальные лимфатические узлы (у 90–100% животных). Известно, что начальные этапы метастатического каскада опухолей характеризуются изменением морфологии клеток, увеличением их подвижности и инвазивности, активацией транскрипционных факторов суперсемейства SNAIL и матриксных металлопротеиназ. Ранее нами было показано, что клетки гепатомы Зайдела при росте в первичной культуре разделяются на две естественных линии: клетки, прикрепляющиеся к субстрату и растущие в монослое, и клетки, флотирующие в культуральной среде. Из монослойной линии удалось получить три клона опухолевых стволовых (3H, 5F, 6H) и два клона прогениторных (1E и 9C) клеток, культуры которых мы поддерживаем с целью исследования механизмов, ответственных за ключевые этапы опухолевой прогрессии. В задачи настоящей работы мы включили сопоставление и характеристику стволовых клеток клона 5F и прогениторных клеток клона 1E по морфологическим признакам и пролиферативной активности.

Материалы и методы

При визуальном наблюдении с помощью инвертированного микроскопа мы выявили, что монослой, формируемый 5F клетками, отличался однородностью клеточной популяции (округлые компактные клетки небольшого размера), в то время как клетки 1E значительно варьировали по размеру и форме (наряду с очень крупными округлыми клетками присутствуют сильно уплощенные клетки и веретенообразные клетки разных размеров, а также кластеры полигональных клеток). Из клеток 5F лишь некоторые, а из клеток 1E – явное большинство формировали филоподии (от 1 до 3), реже ламеллоподии или шаровидные пузыри. Кроме того, в популяции 1E намного чаще выявлялись веретенообразные двуядерные клетки, сегментоядерные и крупные многоядерные клетки.

Результаты

При определении площадей прикрепленных клеток и их ядер (окрашенных DAPI), замеренных с помощью компьютерной программы анализа изображений ImageJ, мы рассчитали, что средняя площадь клеток 5F была в 2,75 раза меньше средней площади клеток клона 1E. В клетках клона 5F большую часть занимало ядро (ядерно-цитоплазматическиое отношение 1 : 0,85 в пользу ядра), тогда как в клетках клона 1E – цитоплазама (1 : 2,50 в пользу цитоплазмы). Ранее мы установили, что клетки опухоли Зайдела являются гипотетраплоидными с индексами плоидности в диапазоне 1,724 – 1,765 для разных клеточных фрак-

ций опухоли. При сравнении содержания ДНК в клетках клонов 5F и 1E методом проточной цитометрии мы выяснили, что у клеток 1E, находящихся в фазе G1, количество ДНК варьировало в значительно большей степени, чем у клеток 5F (коэффициенты вариации CVотн составляли 2,177 и 1,418, соответственно). При сопоставлении прохождения по клеточному циклу методом проточной цитометрии мы определили, что после дней 10 культивирования пролиферативная активность клеток 1E (доля клеток в S-фазе 47.7% и в G2-фазе 11.4%) была достоверно выше, чем клеток 5F (доля клеток в S-фазе 18.9% и в G2-фазе 6.0%).

Выводы

Таким образом, по сравнению с опухолевыми стволовыми клетками клона 5F прогениторные клетки клона 1E почти втрое крупнее, с увеличенным объемом цитоплазмы, более разнородны по содержанию ДНК, часто имеют больше одного ядра, активнее передвигаются по подложке и интенсивнее пролиферируют. На основании этих и других наших данных мы предполагаем, что в гетерогенной популяции клеток асцитной гепатомы Зайдела прогениторным клеткам может принадлежать роль основного «исполнителя» эпителиально-мезенхимного перехода и формирования метастазов.

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПОДТИПАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ

1 Факова Р.М., 2 Берштейн Л.М., 1, 2 Семиглазов В.В.

1 Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 2 ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Последние 15 лет явились периодом, способствовавшим выделению различных молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы (РМЖ). Клиническая значимость подразделения на эти подтипы определяет необходимость дополнительного изучения их фундаментальных аспектов, включая гормонально-метаболическую составляющую.

Материалы и методы

В исследование было включено 170 нелеченых больных первичным РМЖ репродуктивного (РП) и менопаузального (МП) возраста. В соответствии с имеющимися рекомендациями и на основании ИГХ-анализа, все пациентки были распределены на 4 группы (люминальные подтипы А и В, триждынегативный РМЖ /ТНРМЖ/ и РМЖ со сверхэкспрессией Her2/neu). Гормонально-метаболический статус оценивался на основании антропометрических и лабораторных данных, позволявших оценить состояние жиро-углеводного обмена (включая выраженность инсулинорезистентности, ИР), репродуктивной и тиреоидной функции. Среди основных параметров опухолевого процесса принимались во внимание стадия заболевания, размер и степень злокачественности опухоли, поражение л/у, экспрессия HER-2/neu, ЭР, ПР и, в части случаев, Ki-67. Статистический анализ (включая подсчет ранговых корреляций по Spearman) проводился с использованием программ Statistica v.8.0 и SigmaPlot.

Результаты

При оценке результатов, характеризующих различия между отдельными подтипами заболевания по величине средней и ошибке средней изучавшихся гормонально-метаболических параметров, увеличение групп привело к некоторым отличиям по сравнению с ранее опубликованными нами данными (Р.М.Факова и соавт., Вопр.онкол. 2014, 60(6)). Тем не менее, сохранялись такие характеристики, как более высокое значение индекса массы тела, ИМТ (содержания жира в теле) у больных ТНРМЖ и более низкое – у больных люминальным В подтипом (с параллельным возрастанием у последних параметра, характеризующего чувствительность к инсулину, HOMA-S). У больных ТНРМЖ и с гиперэкспрессией Her2/neu выявилась тенденция к более высокой гиперэстрадиолемии, в то время как заметных отличий в тиреоидной функции обнаружено не было. При проведении рангового корреляционного анализа исследованных гормонально-метаболических параметров с размерами опухолевого узла В ПРЕДЕЛАХ групп больных с различными подтипами РМЖ выявлена позитивная корреляция с массой тела и ИМТ (люминальный А, люминальный В / только больные в РП/, группа с гиперэкспрессией HER-2/neu) и холестеринемией (ТНРМЖ в МП), а негативная – с объемом мышечной массы (группа с гиперэкспрессией HER-2/neu) и содержанием ТТГ в крови (люминальный

В). Тенденции к позитивной связи с размером опухоли обнаружены для индекса ИР (люминальный А), уровня эстрадиола и тестостерона в крови (при гиперэкспрессии HER-2/neu), а к негативной – с индексом ИР и уровнем ТТГ в крови (при ТНРМЖ).

Выводы

Выявившиеся различия между больными с отдельными подтипами РМЖ не только подтверждают гетерогенность природы/факторов риска заболевания, но и указывают на оправданность дифференцированных подходов к коррекции гормонально-метаболических нарушений в интересах оптимизации специфической терапии.

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПОСМЕРТНЫХ ВСКРЫТИЙ КРЫС-САМОКВ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ОСВЕЩЕНИЯ

Хилков Т.Н., Букалев А.В., Матвеева Ю.П., Айзиков Д.Л., Виноградова И.А.

ФГБОУ ВПО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия

Актуальность

Световой режим является важным регулятором биологических ритмов. Изменение продолжительности светового воздействия приводит к отклонениям в функциональном состоянии организма. Целью работы явилось сравнительное изучение заболеваемости крыс-самок на основе анализа патологоанатомического материала.

Материалы и методы

Беременные крысы были разделены на 3 группы и содержались в различных световых режимах (учитывались особенности светового режима Северо-запада России и сезон рождения). Потомство от самок, находившихся во время беременности при естественном (NL) и постоянном (LL) режимах освещения, оставалось в тех же световых условиях, что и их матери при естественном (NL/NL) и постоянном освещении (LL/LL). После рождения потомство от самок в стандартном режиме освещения (LD) было разделено на 2 подгруппы. Первая подгруппа была переведена в условия постоянного освещения (LD/LL), вторая (контроль) – оставалась в условиях стандартного освещения (LD/LD). Всех погибших в ходе эксперимента самок вскрывали. Проводили микроскопическое исследование головного мозга, печени, сердца, почек, надпочечников, легких, селезенки, яичников, матки, а также тех органов и тканей, в которых были выявлены макроскопические изменения. Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты

Полученные результаты свидетельствуют, что наиболее распространенной патологией у самок крыс была пневмония. В структуре патологий второе место занимала сердечная недостаточность. Патология почек занимала третье место в структуре заболеваемости животных; новообразования – четвертое. У самок, находившихся в режиме LD/LD и погибших в возрасте 12–15 месяцев, в 71,2% случаев диагностировали пневмонию; 28,8% особей умерли от сердечной недостаточности. Аналогичную ситуацию наблюдали у животных такого же возраста в группе NL/NL: в 96,4% случаев отмечали пневмонию; в 50,6% – сердечную недостаточность. У крыс в режимах LL/LL и LD/LL наряду с пневмонией (85,4%) и сердечной недостаточностью (20,2%) диагностировали фиброаденомы и фибромы молочных желез (7,3%). В возрасте 24–26 месяцев у животных в режиме LD/LD пневмонии встречалась в 93,2% случаев; острая сердечная недостаточность и кальциноз почек в 70,4% и 20,3% случаев, соответственно. В группе NL/NL в возрасте 24–26 месяцев обнаруживали пневмонии (45,4%), сердечную недостаточность (36,3%), патологию почек (27,2%), фиброаденомы и фибромы молочных желез (20,7%), рак легких и печени (9,1%). У самок в условиях LL/LL и LD/LL в возрасте 24–26 месяцев диагностировали пневмонию (62,2%), сердечную недостаточность (43%), кальциноз почек (33,2%), фиброаденомы и фибромы молочных желез (24,3%), рак легких и печени (4,5%), фибромы яичников (4,5%). В возрасте 12–15 месяцев единичные доброкачественные и злокачественные опухоли определяли только в группе LL/L, что указывает на увеличение риска возникновения новообразований при содержании крыс в режиме постоянного освещения с антенатального периода развития. Таким образом, у лабораторных крыс-самок показано влияние постоянного освещения, вызывающего ингибицию синтеза эпифизарного мелатонина, на патологию, выявленную постмортально, в зависимости от сроков начала воздействия (эмбриональное развитие или с момента рождения). Количество и вид возникающей патологии зависит от того, в какой период онтогенеза начиналось воздей-

ствие. При этом более чувствительны – крысы, воздействие на которых начиналось в период внутриутробного развития. Очевидно, основной причиной этого является нарушение суточного ритма синтеза мелатонина эпифизом у беременных и лактирующих самок.

Выводы

Полученные нами результаты говорят о существенном влиянии возникающего десинхроноза как этиопатогенетического фактора или фактора риска, способствующего развитию различных видов патологии у самок крыс.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СОСТАВА ПРОТЕАСОМ, ВЫСВОБОЖДАЕМЫХ ТРАНСФОРМИРОВАННЫМИ КЛЕТКАМИ ВО ВНЕКЛЕТОЧНОЕ ПРОСТРАНСТВО, С ПОМОЩЬЮ ПРОТЕОМНЫХ ПОДХОДОВ

Цимоха А.С., Артамонова Т.О., Ходорковский М.А., Барлев Н.А.

ФГБУН Ииститут цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский Государственный Политехнический Университет, Санкт-Петербург, Россия.

Актуальность

Убиквитин-протеасомная система отвечает за большую часть регулируемого протеолиза в клетке. Протеасомы находятся не только в клетке, но и и во внеклеточном пространстве. У онкологических больных концентрация протеасом в крови повышается, что коррелирует с прогрессированием заболевания и имеет диагностическое и прогностическое значение.

Материалы и методы

Биологические функции внеклеточных протеасом в настоящее время не ясны. Важным шагом в понимании функции и механизмов транспорта во внеклеточное пространство протеасом является выяснение субъединичного состав и поиск специфических для внеклеточных протеасом посттрансляционных модификаций протеасомных белков с помощью протеомных подходов. Мы использовали, во-первых, новое крупное достижение в области протеомики – iTRAQ-масс-спектрометрию. Общий порядок использования iTRAQ-масс-спектрометрии заключается в следующем: белковые пробы расщепляются на пептиды, которые затем дифференциально метятся реагентами iTRAQ, после чего объединяются для сравнительного анализа и подвергаются жидкостной хроматографии с последующей тандемной масс-спектрометрией. Во-вторых, разработали новый подход за счет аффинного сродства в выделении и очистки внеклеточных протеасом из среды культивирования трансформированных клеток человека для последующего протеомного анализа.

Результаты

iTRAQ-масс-спектрометрии показали, что количество субъединиц 20S протеасомы в кондиционированной клетками среде в 2 раза выше, чем в клетке, однако, белков 19S регулятора, напротив, почти в 1.5 раза меньше. Это означает, что в среде протеасомная популяция обогащена 20S протеасомами и (или) 19S комплекс заменен на другой протеасомный регулятор, такой как, например, 11S или PA200 комплексы, что также подтверждается повышенным содержанием этих регуляторов в среде. Мы подтвердили с помощью электрофоретического разделения белков среды в нативных условиях, что популяция внеклеточных протеасом состоит по большей части из свободных 20S комплексов, что свидетельствует о функционировании внеклеточных протеасом вне убиквитин-зависимой системы. Мы выявили с помощью MALDI-ICR-масс-спектрометрии в составе аффинно-очищенных из кондиционированной клетками среды протеасом стандартный набор из субъединиц 20S протеасомы, а также PA200 регулятор, который, как полагали ранее, локализуется лишь в ядре клеток. Обнаружены нами новые сайты убиквитинирования протеасомных субъединиц α2 (K196), α4 (K189 и K234) и α6 (K217). Убиквитинирование субъединиц протеасом практически не исследовано. Мы полагаем, что эта модификация может участвовать в белок-белковых взаимодействиях, обеспечивая тонкую настройку на специфичность связывания белкового субстрата при убиквитин-независимом протеолизе, а также в транспорте протеасом из клетки во внеклеточное пространство.

Выводы

Внеклеточные протеасомы – 20S комплексы, которые, по всей видимости, осуществляют убиквитин-независимый протеолиз внеклеточных белков.

Работа была выполнена при финансовой поддержке РФФИ (15-04-08128) и правительства СПб с использованием оборудования ЦКП

«Аналитический центр нано- и биотехнологий ГОУ СПбГПУ» на базе ФГБОУ ВПО СПбГПУ.

УЛУЧШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО ПРИ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОМ НАЗНАЧЕНИИ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Цыганов М.М., Родионов Е.О., Дерюшева И.В., Миллер С.В., Тузиков С.А., Литвяков Н.В.

Томский НИИ онкологии, Томск, Россия
Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия
ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия

Актуальность

Индивидуализация химиотерапии является важной задачей для лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Известно, что ответ опухоли на отдельные препараты коррелирует с уровнем экспрессии генов монорезистентности (МР), таких как: RRM1, ABCC5, ERCC1, Top1, Top2a, TYMS и TUBB3.

Материалы и методы

Цель исследования: повышение эффективности лечения рака легкого за счет индивидуализации назначения схемы адъювантной химиотерапии (АХТ)

В исследование включены 22 больных НМРЛ III стадии, которые составили опытную группу. Больные в неоадъювантном режиме получали 2 курса химиотерапии по схеме винорельбин-карбоплатин. После НХТ пациентам проводилась операция, далее назначалась АХТ по персонифицированным показаниям в зависимости от уровня экспрессии генов МР в остаточной резидуальной опухоли. Исторический контроль составили 31 пациент, которым после НХТ по схеме винорельбин-карбоплатин и выполнения радикального хирургического лечения, назначалась адъювантная химотерапия по этой же схеме. Тотальную РНК выделяли из операционных образцов опухоли больных опытной группы с помощью набора RNeasy Plus mini Kit (Qiagen, Germany). Уровень экспрессии генов маркеров химиочувствительности оценивали при помощи количественной обратно-транскриптазной ПЦР в режиме реального времени (Юмов Е.Л. и др., 2014), относительно прилежащей нормальной ткани. Для анализа безрецидивной выживаемости использовали метод Каплана-Майера.

Результаты

Во всех случаях для АХТ использовали два препарата из следующего списка: карбоплатин, винорельбин, гемзар, доксорубицин, иринотекан. Для назначения химиопрепаратов выделяли высокую, среднюю и низкую экспрессию генов монорезистентности и в зависимости от гена прогнозировали хороший, плохой или неопределенный ответ на химиопрепарат. По экспрессии генов ABCC5, RRM1 и TYMS, было установлено, что назначение гемзара показано всего для 32% пациентов (7/22) и у 15 больных (68%) назначение гемзара либо не было показано, либо было не определено. У подавляющего большинства больных (18 случаев из 22) наблюдается низкий уровень экспрессии гена ERCC1 и назначено лечение карбоплатином, в 9% случаях уровень экспрессии ERCC1 был высоким. В 91% случаев отмечался низкий или средний уровень экспрессии гена Top1 и иринотекан этим больным не назначался. Высокая экспрессия топоизомеразы IIα наблюдалась у 9 пациентов, этим пациентам был назначен доксорубицин. В соответствии с экспрессией TUBB3, лечение винорельбином назначено для 7 пациентов. Был проведен анализ безрецидивной выживаемости в группах. У группы с персонализированным назначением АХТ отмечается улучшение показателей годичной выживаемости у больных на 18% (Log-rank test, $p = 0,06$), по сравнению с контролем, что свидетельствует об эффективности предложенного персонализированного метода назначения АХТ больным НМРЛ III стадии.

Выводы

Установлена возможность определения, посредством экспрессионных характеристик, персонализированного назначения схемы адъювантной химиотерапии. Расчетные показатели годичной безрецидивной выживаемости больных возросли приблизительно на 18%, что говорит об эффективности предложенного метода комбинированного лечения.

АЛЛЕЛЬНЫЙ ИМБАЛАНС В ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

1, 2 Цыганов М.М., 1 Ибрагимова М.К., 1 Казанцева П.В., 1, 3 Слонимская Е.М., 1, 2 Чердынцева Н.В., 1, 2 Литвяков Н.В.

1 Томский НИИ онкологии, г. Томск, Россия
2 Лаборатория трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины НИ Томского государственного университета, г. Томск, Россия
3 ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрав РФ, г. Томск, Россия

Актуальность

Явление аллельного имбаланса (АИ) характерно для многих генов при различных злокачественных новообразованиях. В настоящей работе исследуется АИ в процессе химиотерапии (ХТ) в широкогеномном формате при помощи микроматриц.

Материалы и методы

Цель: исследование аллельного имбаланса в опухоли молочной железы в процессе проведения неоадъювантной химиотерапии (НХТ).

В исследование было включено 26 больных РМЖ со стадией IIA–IIIC. Больные в неоадъювантном режиме получали 2–4 курса ХТ по схемам FAC или CAX. Затем проводилась операция и 2 курса адъювантной химиотерапии по схеме FAC, лучевая терапия и/или гормональное лечение назначались по показаниям. ДНК из 26 парных образцов до лечения и операционных образцов выделяли с помощью набора QIAampDNA miniKit (Qiagen, Germany). Микроматричный анализ проводили на ДНК-чипах высокой плотности фирмы Affymetrix (USA) CytoScanTM HD Array, которые содержат более 750 тыс. SNP (Single Nucleotide Polymorphism). После микроматричного анализа проводили сравнение генотипов по SNP ДНК опухолевой ткани до лечения и после НХТ у каждого пациента и регистрировали аллельный имбаланс как изменение генотипов опухолевой ткани (AA→AB, AB→AA, BB→AB, AB→BB) в процессе терапии. Для анализа безметастатической выживаемости использовался метод Каплана-Майера. Сравнение частот по качественным признакам проводили при помощи двухстороннего критерия Фишера.

Результаты

Для однонуклеотидного полиморфизма – SNP характерно явление аллельного имбаланса, при котором происходит утрата (структурная или функциональная) одного из аллелей. Нами было показано, что частота АИ в опухоли молочной железы при проведении НХТ сильно варьирует в пределах 0,9%–66,5% от всех изученых SNP (6850 – 497979 SNP). Для каждого пациента была рассчитана частота изменений генотипов (гомозиготного генотипа в гетерозиготный и, наоборот) в процентах от всех изменений. Смена дикого или мутантного генотипов в гетерозиготный (AA или BB→AB) объединяли в одну группу; вторую группу составила сумма изменений гетерозиготного генотипа в гомозиготный дикий генотип или мутантный (AB→AA или BB). В среднем, для первой группы частота аллельного имбаланса составила 44,9 ± 6,4%, для второй – 55,1 ± 6,4% от всех изменений генотипов SNP в процессе НХТ. Нами было установлено, что с направлением АИ статистически значимо ассоциирован эффект НХТ. В группе пациентов с частичной регрессией чаще происходит АИ в направлении смены гомозиготного генотипа в гетерозиготный (AA или BB→AB) (9/14, 64% случаев). Предполагается, что это происходит из-за повышения стромально-паренхиматозного соотношения в опухоли и увеличения представленности стромы, которая является носителем нормального гетерозиготного генотипа. Тогда как для пациентов с отсутствием ответа на НХТ (со стабилизацией или прогрессированием), наблюдается обратная картина. У всех этих пациентов (12/12 случаев) происходит АИ в направлении смены гетерозиготного генотипа в гомозиготный (AB→AA или BB) ($p = 0,00071$), т.е. наблюдается снижение стромально-паренхиматозного соотношения и представленность опухолевой паренхимы, с мутантным генотипом, возрастает. АИ в процессе химиотерапии на уровне выраженной тенденции (Log-rank test, $p = 0,062$) связан с 5-ти летней безметастатической выживаемостью. У пациентов с АИ в направлении смены гетерозиготных генотипов в гомозиготные наблюдается низкая безметастатическая выживаемость, в то время как у больных с инверсией гомозиготных генотипов в гетерозиготные отмечена 100% выживаемость ($p = 0,062$), и такое направление аллельного имбаланса является благоприятным прогностическим признаком.

Выводы

АИ в опухоли молочной железы в процессе НХТ является массовым явлением и может затрагивать до 67% SNP. АИ в направлении смены гомозиготных генотипов на гетерозиготные ассоциирован с хорошим ответом на НХТ и 100% безметастатической выживаемостью.

Работа поддержана грантом РФФИ 15-04-03091А

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГЕНАХ RASSF1A И MGMT СВЯЗАННЫЕ С ПАТОГЕНЕЗОМ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1 Челышева Д.С., 2, 3 Логинов В.И., 2, 3 Пронина И.В., 2, 4 Бурденный А.М., 2, 3 Брага Э.А., 1 Казубская Т.П.

1 ФГБНУ Российский Онкологический Научный Центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия.
2 ФГБНУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия;
3 ФГБНУ Медико-генетический научный центр, Москва, Россия;
4 ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия;

Актуальность

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место по числу заболевших женщин в мире. Особая роль в процессе развития РМЖ отводится эпигенетическим изменениям, таким как, метилирование регуляторных участков в промоторных районах генов, что является характерной чертой опухолевых клеток.

Материалы и методы

Анализ метилирования промоторных CpG-островков генов RASSF1A и MGMT проводили в парных образцах ДНК (n = 58) взятых у одного и того же пациента (опухоль/гистологически нормальная ткань молочной железы), с использованием метода МС-ПЦР (метилспецифичная ПЦР и с использованием конвертируемой бисульфитом ДНК в качестве матрицы). Был использован резекционный материал с содержанием опухолевых клеток не менее 70% от пациенток, не подвергавшихся ранее лучевой или химиотерапии. В качестве дополнительного контроля использовали 10 образцов тканей молочной железы, полученных от доноров без онкологических заболеваний в анамнезе. Статистический анализ проводили с применением точного критерия Фишера. Уровень значимости принят равным 0,05. Расчеты проводили в системе для статистического анализа данных STATISTICA6.1 RUS.

Результаты. Показано, что частота метилирования промоторных районов генов RASSF1A и MGMT у пациенток с РМЖ составляет ~20%, в то же время метилирование промоторных районов генов RASSF1A и MGMT в образцах ДНК из гистологически нормальной ткани, прилежащей к опухоли, а так же из тканей молочной железы от 10 доноров без онкопатологии в анамнезе обнаружено не было ($p \leq 0.05$, по Фишеру). Высокая гетерогенность РМЖ делает принципиально важным изучение молекулярно-генетических изменений и клинико-прогностических параметров этого заболевания. В исследовании были изучены возможные корреляции между частотами метилирования генов с основными клинико-морфологическими характеристиками РМЖ, такими как размер опухоли, стадия заболевания, степень дифференцировки опухоли и метастазирование. Выявлены статистически значимые корреляции частот метилирования для гена MGMT с размером опухоли и степенью дифференцировки опухоли ($p = 1.87x10-6$ и $p= 0,0008$), а для гена RASSF1A со стадией заболевания ($p = 0,0349$). Впервые показана связь частоты метилирования исследованных генов с тройным негативным РМЖ у жителей московского региона. Выявлено увеличение частоты метилирования генов RASSF1A и MGMT до 33% и 40%, соответственно.

Выводы

Выявленные особенности метилирования генов MGMT и RASSF1A могут найти клиническое применение для разработки современных подходов к прогнозированию, профилактике и выбору тактики лечения рака молочной железы у пациенток московского региона. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 14-15-00654.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СПЕКТРА БЕЛКОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ОНКОГЕНОМ MDM2

Шувалов О.Ю., Петухов А.В., Федорова О.А., Дакс А.А., Васильева Е.А., Барлев Н.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК, г. Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Е3-убиквитин лигаза MDM2 сверхэкспрессирована более чем в 30 типах раковых опухолей и является перспективной мишенью онкофармакологии. Для понимания механизмов MDM2-опосредованного онкогенеза необходимо

выявление белков-интерактантов с последующей идентификацией функциональной роли данных взаимодействий.

Материалы и методы

С целью поиска белков, ассоциированных с MDM2, использован метод GST-pull down. Для этого бактериальный экспрессионный штамм E.coli BL21(de3a)pLysSGold был трансформирован прокариотическим вектором, несущим рекомбинантный белок MDM2, слитый с GST (глутатион-S-трансфераза). После экспрессии GST-MDM2 был афинно очищен с использованием глутатион-сефарозы. Далее очищенный рекомбинантный белок был проинкубирован с клеточными экстрактами, выделенными из клеточных линий человека HEK293T (эмбриональные клетки почки) и U2OS (остеосаркома) без и после обработки генотоксическим агентом доксорубицином (1uM, 6ч). В качестве контроля был использован GST. Связавшиеся с GST и GST-MDM2 белки были разделены в градиентном ПААГ (4–20%), после чего проанализированы с использованием жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ESI-MS/MS). Для идентификации ассоциированных белков использовали программу Mascot49, а так же базы данных UniProtKB/Swiss-Prot50.

Результаты

Всего в работе выявлены 83 ассоциированных с MDM2 белка. При этом без обработки доксорубицином в качестве взаимодействующих с MDM2 выявлены 56 белков. Для большей части из них ассоциация с MDM2 показана впервые. Анализ распределения данных белков по выполняемым функциям в клеточных процессах показал, что большая их часть вовлечена в метаболические процессы, а так же в обеспечение транскрипции и трансляции.

После обработки клеточных линий генотоксическим агентом доксорубицином с MDM2 были ассоциированы 26 белков, не взаимодействовавшие с данной E3-убиквитин лигазой до обработки. При этом уменьшился процент белков, вовлечённых в обеспечение метаболических функций клетки, а так же увеличилась доля белков, контролирующих везикулярный транспорт и транскрипцию.

Из списка идентифицированных белков нами были отобраны несколько кандидатов для дальнейшего изучения структурно-функциональной роли их взаимодействия с E3-убиквитин лигазой MDM2. Мы выбрали те белки, для которых, согласно имеющимся литературным данным, показана роль в онкогенезе и в метастазировании. Изучение последствий данных молекулярных взаимодействий имеет высокую как научную, так и прикладную ценность, поскольку способствует пониманию роли MDM2 в онкогенезе. Кроме того, полученные данные могут быть рассмотрены в контексте разработки фармакологических агентов, модулирующих данные белок-белковые взаимодействия что, в конечном счете, может потенциально иметь терапевтическое значение.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ: 14-15-00816, Программы МКБ при Президиуме РАН и РФФИ (14-04-32242).

Выводы

В рамках данной работы проведена идентификация спектра белков, ассоциированных с E3-убиквитин лигазой MDM2. Из полученного списка интерактантов отобраны несколько белков для последующей оценки функциональной значимости данных белок-белковых взаимодействий в контексте опухолеобразования.

ДЕЙСТВИЕ ФИТОЭСТРОГЕНОВ НА КЛЕТКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОТ ЭСТРОГЕНО-ПОДОБНОЙ АКТИВНОСТИ К ЦИТОТОКСИЧЕСКИМ ЭФФЕКТАМ

Щербаков А.М.

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г.Москва, Россия

Актуальность

Поиск новых потенциальных соединений, останавливающих развитие рака молочной железы – одна из самых приоритетных задач онкологии. Целью работы было выявить среди группы фитоэстрогенов соединение с высоким цитотоксическим потенциалом в отношении клеток рака молочной железы и проанализировать молекулярные механизмы его действия.

Материалы и методы

В работе использовались: фитоэстрогены из различных групп - апигенин (флавон), нарингенин (флаванон), генистеин (изофлавон), кверцетин (флавонол); линии клеток рака молочной железы MCF-7 (ERα+/HER2-) и SKBR3 (ERα-/HER2+). Количество выживших клеток измеряли тестом MTT. Активность ERα оценивалась с помощью трансфекции в клетки репортерной конструкции с геном люциферазы под контролем эстроген-чувствительного промотора (ERE/LUC). Уровень исследуемых белков в клеточных

экстрактах анализировали с помощью иммуноблоттинга. Работа финансировалась из средств гранта РНФ (№14-15-00362, анализ активности рецептора эстрогенов) и РФФИ (№ 15-04-02172, анализ HER2/neu и гибели клеток).

Результаты

Скрининг фитоэстрогенов, проведенный in vitro на ERα-положительных клетках рака молочной железы линии MCF-7, выявил, что в субмикромолярных дозах эти соединения проявляют эстрогеноподобные свойства, а при достижении концентрации 10–15 мкМ и выше преобладает значительный цитотоксический эффект. С ростом концентрации фитоэстрогенов (апигенин, генистеин, кверцетин) уровень индуцированной активности ERα в клетках MCF-7 начинает снижаться: при увеличении концентрации препарата с 5 мкМ до 100 мкМ выявлено снижение активности ERα в 3–5 раз. Цитотоксический эффект высоких доз фитоэстрогенов не зависел от статуса рецепторов стероидных гормонов клеток рака молочной железы: обнаружена схожая эффективность этого класса соединений на ERα- и ERα+ модели. Наибольшая цитотоксическая активность обнаружена при инкубации клеток рака молочной железы с флавоном апигенином, наименьшая – с флаваноном нарингенином. Цитотоксическое действие апигенина в высоких дозах на клетки MCF-7 определяется постепенным «отключением» эстрогенового сигналинга, но это не объясняет гибель ERα-негативных клеток. Какие же механизмы регулирует апигенин в ERα-негативных клетках SKBR3? Методом иммуноблоттинга было показано, что инкубация клеток рака молочной железы SKBR3 с апигенином (50 мкМ, в течение 3 суток) приводит к снижению уровня HER2 с параллельной деградацией финального субстрата каспаз – PARP. Апигенин индуцировал накопление активных форм кислорода в клеточной линии SKBR3 – фактора, способствующего повреждению ДНК в опухолевой клетке и ее гибели.

Выводы

Общие цитотоксические эффекты высоких доз фитоэстрогенов в клетках рака молочной железы не зависят от рецепторов стероидных гормонов. Наиболее перспективным среди фитоэстрогенов является апигенин, это соединение эффективно ингибирует рост клеток рака молочной железы, в том числе HER2-положительных.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Спирина Л.В., Виллерт А.Б., Молчанов С.В.

Томский НИИ онкологии, г. Томск, Российская Федерация

Актуальность. Общепризнано участие протеаз, осуществляющих деградацию экстраклеточного матрикса, в метастазировании. Однако роль внутриклеточных протеаз (протеасом и кальпаинов) в прогрессировании опухолей исследована недостаточно. Метастазирование ассоциировано с приобретение клетками способности к передвижению, что требует ремоделирования актинового цитоскелета актинсвязывающими белками и модификации межклеточных контактов. Интраперитонеальная и отдаленная опухолевая диссеминация с формированием асцитов и плевритов является основной формой опухолевой прогрессии при раке яичников. Модуляция функциональной активности циркулирующих и асцитических NK-клеток опухолевыми экзосомами является одним из важнейших механизмов регуляции противоопухолевой активности NK-клеток. Таким образом, представляет интерес изучение различных механизмов интраперитонеального метастазирования.

Материалы и методы. В исследовании использованы полученные при выполнении оперативного вмешательства образцы первичной опухоли и интраперитонеальных метастазов опухолевой ткани 25 больных с серозными низкодифференцированными карциномами яичников IIIB,C. Химотрипсиноподобную активность тотального пула протеасом и активность кальпаинов определяли по гидролизу флуорогенного олигопептида, экспрессию актинсвязывающих белков – методом проточной цитофлуориметрии и Вестерн блотингом. Экзосомы из биологических жидкостей выделяли методом иммунопреципитации с оценкой в них протеаз и их ингибиторов (PAPP-A, 20S протеасом, ингибитора протеиназы 9), участвующих в регуляции функциональной активности NK-клеток.

Результаты. Полученные результаты указывают на усиление протеасом-зависимого и кальпаин-зависимого протеолиза в метастазах по сравнению с первичной опухолью рака яичников. Исследование содержания белков,

важных для метастазирования, в частности, локомоторных белков, показало изменение содержания p45 Ser β-катенина, гельзолина и кофилина в метастазах по сравнению с первичной опухолью. Результаты корреляционного анализа выявили наличие преимущественных связей между активностью протеасом и уровнем актинсвязывающих белков и β-катенина в первичной опухоли яичников и активностью кальпаинов и изучаемых локомоторных белков в метастазах. Полученные данные позволяют предположить наличие разных механизмов протеолитической регуляции локомоторных белков при метастазировании рака яичников. Уровень экспрессии актинсвязывающих белков Arp3, гельзолина и кофилина, и p45 Ser β-катенина в ткани рака яичника был связан с интраперитонеальным метастазированием, а экспрессия Arp3 – и со стадией заболевания. Получены предварительные данные о высокой экспрессии металлопротеиназы PAPP-A в ткани первичной опухоли рака яичников и о значительном снижении экспрессии этой протеазы в асците по сравнению с тканью. Можно предположить, что данная протеаза у больных раком яичников в асците локализуется в экзосомах. Поскольку показано, что асцитические и сывороточные экзосомы эффективно поглощаются преимущественно NK-клетками можно предположить важную функцию PAPP-A в составе экзосом в регуляции их функции.

Выводы. Молекулярные механизмы интраперитонеального метастазирования при раке яичников включают изменение активности протеасом, кальпаинов, изменение экспрессии ассоциированных с клеточной подвижностью белков в первичной опухоли и метастазах, а также повышенную секрецию экзосом опухолевыми клетками в биологические жидкости с модулированием экзосомальными протеазами функции NK-клеток.

ВЛИЯНИЕ АМИГДАЛИНА ИЗ АБРИКОСОВЫХ КОСТОЧЕК НА ПЕРЕВИВНЫЕ ОПУХОЛИ У МЫШЕЙ

Ямшанов В.А., Кованько Е.Г., Пустовалов Ю.И.

ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий МЗ РФ, Санкт-Петербург

Актуальность. Считается, что амигдалин (АК) в опухолевых клетках из-за наличия в них фермента глюкозидазы высвобождает цианид и бензальдегид, которые повреждают опухолевые клетки. Нормальные клетки содержат фермент, защищающий клетку от цианида и бензальдегида [Дж.Эдвард Гриффин, 2011].

Материалы и методы

Амигдалин содержится в косточках горького миндаля, абрикосовых косточках, косточках винограда, семенах гречихи и многих других растений. Предлагается применять амигдалин или лекарственное средство лаэтрил, полученное из АК для терапии опухолей. Были получены положительные результаты, однако в США и других странах этот препарат был запрещен для использования, так как существует опасность отравления цианидами. В 2013 году появилось сообщение, что 99,9% опухолевых клеток содержали в составе своего генома бактериальную ДНК, тогда как в нормальных клетках загрязнение генома было значительно меньшим [D.R.Riley et.al., 2013]. Остается неясным вопрос, является ли появление бактериального генома в составе клеточного причиной возникновения опухоли или опухоль более чувствительна к горизонтальному переносу генетической информации. Целью настоящей работы является изучение влияния амигдалина в составе абрикосовых косточек на перевивную лимфосаркому ЛИО-1 и карциному Эрлиха у мышей.

Результаты

Показано, что АК тормозили рост обеих опухолей. При применении АК в сыром и обработанном теплом виде за 2 суток до перевивки наблюдался выраженный противоопухолевый эффект. Обработанные теплом АК влияли на рост опухолей при использовании через 3 суток после перевивки, при этом увеличивалась продолжительность жизни животных. Обработка теплом АК не приводила к значительному снижению противоопухолевой активности. Амигдалин представляет собой комплекс, состоящий из двух молекул глюкозы, цианида и бензальдегида, которые высвобождаются в опухолях. Предполагается, что противоопухолевое влияние амигдалина на карциному Эрлиха и лимфосаркому ЛИО-1 связано с наличием бактериального генома в опухоли. Иммунная система организма контролирует появление в нем чужеродных бактерий или мутированных клеток. Ослабление иммунной защиты, а это может происходить под влиянием внешних факторов, в частности, изменения геомагнитной активности [Ямшанов В.А. и др.,2005],

приведет к сохранению части бактериальной микрофлоры. Особенностью анаэробных бактерий является образование вторичных аминов как результат бактериального разложения органики. Вместе с тем, в организме под влиянием тех же внешних факторов образуются производные оксида азота, обладающие нитрозирующей способностью. Включение бактериального генома в состав опухолевого приводит к переключению ряда функций клетки, в частности, режима питания. Путь окислительного фосфорилирования заменяется на анаэробный гликолиз, что характерно как раз для анаэробных бактерий. Другим последствием перепрограммирования генома является образование вторичных аминов как следствие утилизации органических веществ. В результате опухоль может продуцировать новые канцерогенные нитрозосоединения. Образование канцерогенных нитрозосоединений вблизи опухолевой клетки ведет к дальнейшему ускорению процесса опухолеобразования.

Выводы

Торможение опухолевого роста под влиянием амигдалина свидетельствует о наличии в составе генома опухоли бактериальной ДНК, что представляет интерес для выяснения этиологии этих опухолей у животных.

СПЕКТР НАСЛЕДСТВЕННЫХ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ APC ПРИ СЕМЕЙНОМ АДЕНОМАТОЗНОМ ПОЛИПОЗЕ

Янус Г.А., Суспицын Е.Н., Корнилов А.В., Имянитов Е.Н.

ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ГБОУ ВПО СПБГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Семейный аденоматозный полипоз (familial adenomatous polyposis, FAP) ассоциирован с мутациями в гене APC. Риск развития рака толстой кишки у нелеченных больных приближается к 100%. Тактика ведения больных и их родственников зависит от выявления причинно-значимых мутаций. Молекулярная эпидемиология FAP в России остается малоизученной.

Материалы и методы

В исследование вошли 22 пациента с подозрением на семейный аденоматозный полипоз. У 13 больных наблюдался полипоз толстой кишки, у 9 развился рак толстой кишки. Первично-множественный рак толстой кишки наблюдался в 3 случаях. В родословных 6 больных наблюдались случаи рака толстой кишки и/или полипоза у родственников первой степени родства. В 6 случаях семейный анамнез был недоступен. Средний возраст больных составил 36 лет (23–64 года). Выделение ДНК из крови больных проводилось при помощи модифицированного метода фенол-хлороформной экстракции. Кодирующая последовательность гена APC была разбита на 68 фрагментов. В ходе генотипирования образцов проводилась амплификация фрагментов последовательности ДНК гена с последующим высокоразрешающим плавлением. ПЦР-фрагменты с аномальным профилем плавления были подвергнуты секвенированию ДНК.

Результаты

Мутации выявлены в 13/22 (59%) случаев. У 6 больных с обнаруженными мутациями наблюдался рак толстой кишки (РТК), в 3 случаях – первично-множественный РТК. Средний возраст больных составил 38 лет (24–64 года). Лишь у 4 больных наблюдался выраженный семейный анамнез РТК и/или полипоза толстой кишки. Среди обнаруженных генетических дефектов в 3/13 (23%) случаях была найдена мутация p.Glu1309AspfsX4, а в 2/13 (15%) – мутация p.Q1062X. Остальные повреждения встречались в единичных случаях: p.K73Nfs*6, p.R232X, p.G253fs*49, c.1312+5G>A, p.Q978X, p.S1072KfsX, p.S1189X и p.L1564X. Две обнаруженные повторяющиеся мутации находятся в «горячих точках мутагенеза» и преобладают в большинстве изученных популяций, хотя их доля в структуре мутаций может быть различна. В данном случае на них пришлось 5/13 (38%) генетических дефектов. Любопытно, что лишь у одной из этих 5 больных наблюдалась выраженная семейная история, что подтверждает наличие большой доли мутаций, возникающих de novo. Известно, что мутации к 5` от 168 кодона APC и к 3` от 1580 кодона обычно вызывают аттенуированную форму FAP. Для отдельных популяций описан классический популяционно-генетический «эффект основателя», наличие повторяющихся мутаций в APC, ассоциированных с аттенуированной формой синдрома [Spirio,1999]. В единственном встретившемся нам случае такой мутации, p.K73Nfs*6, заболевание манифестировало необычно поздно, в 64 года. Вместе с тем, на фоне впервые выявленного полипоза у данной больной было обнаружено пять синхронных первичных очагов аденокарциномы в различных отделах

толстой кишки. Такая находка хорошо иллюстрирует тот факт, что даже аттенуированная форма семейного аденоматозного полипоза остается чрезвычайно грозным заболеванием, сопряженным с крайне высоким риском развития РТК.

Выводы

Молекулярная эпидемиология FAP у российских больных не имеет выраженных особенностей. Около трети случаев связаны с двумя повторяющимися мутациями в гене APC, что может учитываться при составлении оптимального алгоритма диагностики FAP. Полученные данные хорошо согласуются с известными корреляциями генотипа и фенотипа при данном синдроме.

ТЕМАТИКА: МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ А-ТОКОФЕРОЛА И АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ И ВНЕКЛЕТОЧНУЮ ДНК У КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ ИОНИЗИРУЮЩЕМУ ОБЛУЧЕНИЮ

Васильева И.Н., Беспалов В.Г., Александров В.А., Семенов А.Л., Майдин М.А.

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

Актуальность

Воздействие ионизирующей радиации приводит к отдаленным онкологическим последствиям. Радиопротекторные свойства применяемой в диетической профилактике рака смеси витаминов Е и С оцениваются по частоте хромосомных аберраций в клетках костного мозга и содержанию низкомолекулярной ДНК крови облученных крыс.

Материалы и методы

Крыс-самцов Вистар облучали в дозах от 2 до 100 Гр на аппарате ИГУР–1. Крысы получали перорально смесь витаминов Е – α–токоферола (10 мг/кг) и С – аскорбиновой кислоты (20 мг/кг) в различные сроки до и после облучения. Хромосомные аберрации на метафазных пластинках клеток костного мозга определяли через 24 ч после облучения. Животным вводили внутрибрюшинно 0,2 мл 0,025% колхицина за 2 часа до забоя. Большеберцовые кости промывали средой 199 при 37 С. Суспензию клеток центрифугировали при 150 g в течение 6 мин, ресуспендировали в 0,56% растворе KCl, фиксировали в смеси ледяной уксусной кислоты и метанола (1 : 3). Препараты окрашивали по Романовскому–Гимза в течение 40 мин и считали под микроскопом не менее 100 метафаз от каждой крысы. Низкомолекулярную ДНК плазмы крови определяли через 5 ч после облучения, n > 7 для каждой группы. Нуклеиновые кислоты выделяли фенолом, осаждали этанолом, инкубировали с РНКазой, анализировали электрофорезом в 2/16% градиенте полиакриламида. Низкомолекулярную ДНК идентифицировали по маркерам. Электрофореграммы фотографировали в проходящем UV. Содержание ДНК определяли путем сравнения со стандартами.

Результаты

Обнаружено, что введение комбинации витаминов Е и С до и после воздействия радиации защищает костный мозг облученных животных от цитогенетически обнаруживаемого повреждения. Частота хромосомных аберраций после облучения в дозе 2 Гр составила 10,0 % против 0,9 % в контроле. Различается спектр исследуемых аберраций. Дицентрики практически отсутствовали в необлученном контроле, а после облучения их частота составляла не менее 1,5 %. Вводимые по отдельности, витаминные препараты не защищали животных, облученных в дозе 2 Гр, от увеличения числа хромосомных аберраций, наблюдаемых в метафазах клеток крови мозга. Однако в различных схемах введения: 1 час до облучения, 10 минут до или после облучения, 3 часа после облучения, сочетание витаминов Е и С демонстрировало защитное действие на животных, облученных в той же дозе 2 Гр, по значимому снижению частоты хромосомных аберраций до 4,0–5,0 %. Ни одна из схем введения сочетания витаминов не оказала существенного влияния на распре-

деление различных хромосомных аберраций, в том числе одиночных фрагментов, парных фрагментов и дицентриков, по сравнению с облучением 2 Гр.

Показано, что выделение низкомолекулярной ДНК в плазму крови облученных животных может быть повышено за счет предварительного введения комбинации витаминов Е и С. Общее облучение крыс приводило к существенному увеличению уровня циркулирующей низкомолекулярной ДНК (P < 0,0001); это увеличение было пропорционально дозе (R = 0,9567, P < = 0,0008). Предварительное введение крысам комбинации витаминов Е и С за 1 час до облучения не приводило к существенному изменению концентраций фрагментов низкомолекулярной ДНК в плазме крови, в то время как та же комбинация витаминов, вводимая за 10 минут до облучения, привела к значимому (P < 0,05), до 78,5 ± 11,4 нг/мл плазмы, увеличению количества низкомолекулярной ДНК в циркуляции, по отношению к 53,2 ± 6,6 нг/мл плазмы в облученном в дозе 8 Гр контроле.

Введение радиозащитной комбинации витаминов Е и С стимулировало выделение низкомолекулярной ДНК в циркуляцию в отсутствие облучения. Так, через 5 часов после перорального введение смеси витаминов содержание низкомолекулярной ДНК составляло 10,2 ± 5,2 нг/мл плазмы крови, существенно (P < 0,01) выше, чем 5,5 ± 1,5 нг/мл в необлученном контроле.

Выводы

Показан радиопротекторный эффект исследуемой комбинации витаминов Е и С, вызванный преимущественно апоптотическим действием и связанный с элиминацией наименее жизнеспособных клеток из клеточной популяции. Впервые показана синергичность действия комбинации витаминов и облучения и установлен апоптогенный эффект комбинации витаминов.

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНАЯ ДНК В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ИЗ ГРУППЫ РИСКА РАКА ЛЕГКОГО: ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ВОЗРАСТА

Васильева И.Н., Беспалов В.Г., Янчина Е.Д.

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

Актуальность

Риск рака легкого может повышаться при хронической легочной патологии, в частности у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Низкомолекулярная ДНК в плазме крови является универсальным показателем процессов апоптоза, что можно использовать для оценки индивидуального онкологического риска.

Материалы и методы

Обследованы 27 мужчин больных ХОБЛ, находящихся в ремиссии, и 17 здоровых мужчин доноров контрольной группы. Пациенты обеих групп были среднего (34–59 лет) и пожилого (60–74 года) возраста. У обследуемых брали по 3 мл крови венозной крови в пробирки с 0,5 М ЭДТА. Плазму отделяли центрифугированием в течение 10 мин при 810g и 4° С в бакет-роторе. Для удаления остатков клеточного дебриса плазму центрифугировали дважды при 2200 g. Нуклеиновые кислоты выделяли методом фенольной депротеинизации, осаждали этанолом и растворяли в деионизированной воде. Далее нуклеиновые кислоты обрабатывали РНКазой и подвергали электрофорезу в 2/16% градиенте полиакриламида. Для идентификации низкомолекулярной фракции ДНК использовали маркеры: рестрикты PBR322/BspR1 и λ/Alu1. Электрофореграммы фотографировали в проходящем ультрафиолетовом свете. Содержание ДНК определяли путем сравнения со стандартами.

Результаты

В контрольной группе содержание низкомолекулярной ДНК не зависело от возраста. Для людей среднего возраста (n = 9) содержание низкомолекулярной ДНК составляло 31,3 ± 11,5 нг/мл плазмы крови, для пожилых – 32,0 ± 1,9 нг/мл (n = 8). У больных ХОБЛ содержание низкомолекулярной ДНК составило 7,8 ± 2,1 нг/мл плазмы крови, что было статистически значимо ниже, чем у здоровых доноров (p < 0,05). Причем у больных ХОБЛ среднего возраста (n = 8) уровень низкомолекулярной ДНК находился в пределах 4,4 ± 1,4 нг/мл плазмы крови, а у больных пожилого возраста (n = 19) – 11,4 ± 2,9 нг/мл, различия статистически значимы (p < 0,05). Снижение процессов апоптоза повышает онкологический риск. Обнаруженное нами уменьшение содержания низкомолекулярной ДНК в плазме крови у больных ХОБЛ в состоянии ремиссии свидетельствует о снижении процессов апоптоза и повышении риска, прежде всего, рака легкого, а также, возможно, и других локализаций. Снижение процессов апоптоза в патогенезе развития ХОБЛ связано с повы-

шением выживаемости клеток путем мобилизации генов, активирующих митоз. Процесс происходит с экспрессией гена ras, соединяющего сигнальный путь рецепторов факторов роста с активирующим митоз протеинкиназным каскадом. Механизм нарушения передачи пролиферативного сигнала от рецепторов к ядру клетки, связанный с мутациями онкогенов K-ras и EGRF, выявлен у больных немелкоклеточным раком легкого. Полагают, что содержание внеклеточной низкомолекулярной ДНК, характеризующей процессы апоптоза в организме, зависит от возраста пациента. Однако в нашем исследовании возрастные отличия обнаружены только в группе больных ХОБЛ и могут быть связаны с накоплением мутаций у пожилых пациентов.

Выводы

У больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми донорами снижается содержание низкомолекулярной ДНК в плазме крови, что свидетельствует об ингибировании процессов апоптоза и повышении риска развития злокачественных опухолей. Определение внеклеточной ДНК перспективно использовать для формирования групп повышенного онкологического риска.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRCA1/2 У БОЛЬНЫХ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРИЗНАКАМИ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЮЖНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

Водолажский Д.И., Шатова Ю.С., Комова Е.А., Двадненко К.В.

ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность

Спектр наследственных мутаций в генах BRCA1/2 специфичен для разных стран и этнических групп. ЮФО в совокупности с Северным Кавказом представляет собой уникальный регион с оседлым проживанием различных этносов. При этом влияние генетической предрасположенности к РМЖ у женщин данного региона изучено недостаточно.

Материалы и методы

В исследование включены 168 пациенток, постоянно проживающие в ЮФО и имевшие клинические признаки наследственного РМЖ. Медиана возраста составила 44 года. В целях выявления мутаций в генах BRCA 1/2 выполнялся молекулярно-генетический анализ ДНК из лейкоцитов периферической крови и тканей опухолей. Для исследования забирали венозную кровь в объеме 5 мл в вакуумные пробирки Green Vac-Tube (Корея) с антикоагулянтом ЭДТА-К2. Лейкоциты выделяли из цельной крови путем гемолиза в среде с 0,84% раствором NH4Cl в сочетании с последовательным центрифугированием и отмывкой 0,9% NaCl. Геномную ДНК экстрагировали с использованием SDS-содержащего лизирующего буфера в присутствии протеиназы-К и последующей фенол-хлороформной экстракцией. Концентрацию полученных препаратов ДНК измеряли на флюориметре Qubit 2.0® (Invitrogen, США) с использованием набора Quant-iT™ dsDNA High-Sensitivity (HS) Assay Kit (Invitrogen, США). Для получения ампликонов концентрацию образцов ДНК нормализовывали до величины 2 нг/мкл. Детекцию мутаций проводили с использованием метода пиросеквенирования на оборудовании PyroMark Q24 (Qiagen, Germany).

Результаты

в образцах геномной ДНК, полученных из периферической крови и тканей опухолей 67 пациенток, было выявлено 7 мутаций в гене BRCA1. В том числе 6 мутаций 5382insC в 20 экзоне гена BRCA1 (9%) и 1 мутацию T300G в гене BRCA1 (1,5%). Суммарно частота мутаций в гене BRCA1 составила 10,5% от общего числа обследованных пациенток. Мутации в гене BRCA2 в рамках нашего исследования не выявлены. Медиана возраста группы пациенток, имеющих мутации в гене BRCA1, составила 39 лет, что на 5 лет ниже аналогичной характеристики всей экспериментальной группы. ТНРМЖ среди пациенток, имеющих мутации BRCA1 5382 insC, был выявлен только в 1 случае (16,7%) от всех мутаций 5382 insC в гене BRCA1. Люминальный тип В наблюдался в 3 случаях (50%), а Her2neu+ и люминальный А подтипы встретились только 1 раз (16,7%). При анализе семейного онкологического анамнеза РМЖ был отмечен у 4 кровных родственников по материнской линии (67%). Молочно-яичниковый синдром встретился в 1 случае (16,7%), больные билатеральным РМЖ – 1 человек (16,7%). У двух пациенток с мутациями в гене BRCA1 5382 insC в семейном анамнезе онкозаболеваний отмечено не было (33%). По результатам гистологического

исследования у данной группы преобладала инфильтрирующая карцинома. В проведенном нами исследовании была выявлена 1 мутация T300G в гене BRCA1 (1,5%), представленная люминальным подтипом В РМЖ. В ее семейном анамнезе у матери также был РМЖ. Пациентка с данной мутацией принадлежала к армянской этнической группе. Больная ранее получала лечение по поводу лимфогранулематоза и рака контралатеральной молочной железы.

Как показало данное исследование, приблизительно в 10% случаев клинически наследственный РМЖ ассоциирован с мутацией 5382insC в 20 экзоне гена BRCA1 и в 1,5 % случаев – с мутацией T300G гена BRCA1. Исходя из данных фактов можно утверждать, что наиболее часто встречающейся мутацией при семейных формах рака молочной железы (РМЖ) у жителей славянских этносов разных регионов ЮФО является инсерция 5382insC в генеBRCA1. Популяции Юга России и Северного Кавказа характеризуются высоким потенциальным генетическим полиморфизмом. Единственная мутация в гене BRCA1300T>G была зарегистрирована у пациентки армянской национальности с отягощенным семейным анамнезом и не была зарегистрирована ни у одной пациентки славянской этнической группы.

Выводы

Полученные нами данные демонстрируют как сходство паттернов мутаций в генах BRCA1/2 у пациенток славянской этнической группы с другими исследованиями, так и отличия, выявленные у пациенток других этнических групп популяций Юга России.

К ВОПРОСУ О ЧАСТОТЕ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ МУТАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ АЛТАЙСКОГО КРАЯ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Иванов А.А.

Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул Россия.

Актуальность

Препараты, направленные против рецепторов эпидермального фактора роста, являются относительно эффективным видом лечения колоректального рака (КРР). Однако ряд молекулярных повреждений обеспечивает резистентность к таргетному лечению. Это обусловливает рост актуальности молекулярно-генетических исследований при КРР.

Материалы и методы

У 94 пациентов с КРР оценивался статус мутаций гена KRAS (12 и 13 кодон), BRAF (V600E), NRAS (12, 13 и 61 кодон). В 68 случаях оценивался статус мутации гена PI3K (H1047R, E545K/D, E542K). Материал для исследования – ДНК опухолей, выделенная из ткани, фиксированной формалином и заключённая в парафин. Ткань, из которой выделяется ДНК, верифицировалась патоморфологом, проводилась оценка характера опухоли, количества опухолевой ткани в материале, при необходимости выполнялась макродиссекция выбранного фрагмента. Выделение ДНК – FFPE QIAGEN, по протоколу производителя. Определение мутаций в генах KRAS, BRAF, NRAS, PI3K проводили методом аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени.

Результаты

В нашей группе пациентов мутации гена KRAS выявлены в 41 случаях (43,6%). Преобладали – G12V и G12D; G12V обнаружена в 13 (31,7%) из 41 случая, G12D выявлена в 12 (29,2%) наблюдениях, на долю других мутаций в генеKRAS (G12C, G12S, G12A, G13D) приходилось 34,1%, в 2 случаях (4,8%) выявлено сочетание генетических повреждений (G12C и G12D). В 3 из 94 наблюдений (3,2%) определена мутация BRAF T1799A (V600E), в сочетании с диким типом гена KRAS, NRAS. Мутации в гене NRAS выявлены в 3(3,2%) из 94 образцов в сочетании с диким типом генов KRAS, BRAF, PI3K. Мутация в гене PI3K встречалась в 6(8,8%) из 68 наблюдений. E542K обнаружена в 3(50%) случаях из 6, E545K/D в 2(33%) и H1047R в 1(16.6%) наблюдении.

Выводы

Результаты настоящего исследования позволяют стратифицировать пациентов для эффективного использования направленных видов терапии и выявления больных с генетически обусловленным агрессивным поведением опухоли.

КАСПАЗЫ – НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПРОГРЕССИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

1 Ковчур П.И., 2 Бахидзе Е.В., 1 Курмышкина О.В., 1 Волкова Т.О.

1 ФГБОУ ВПО Петрозаводский государственный университет,
2 ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Россия

Актуальность

Введение. Развитие РШМ сопровождается нарушением апоптоз-индуцирующих механизмом под влиянием вирусов папилломы человека (ВПЧ) [Jager R, и соавт., 2010]. Задача исследования состояла в изучении и анализе изменения активности каспаз-3, 6, 8 и 9 в мононуклеарах клеток периферической крови (МНПК) и опухолевой ткани при развитии РШМ.

Материал и методы. Образцы ткани и периферической крови были получены от пациенток, оперированных в ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Республики Карелия в 2011–2013 гг. Обследовано 156 больных, в том числе 75 – с ЦИН 3 степени тяжести (средний возраст 32,9 ± 7,4); и 81 – с плоскоклеточным РШМ: 45 – с IA стадией (средний возраст 31,3 ± 6,0), 21 – II стадией (средний возраст 43,6 ± 13,2), 15 – III–IV стадией (средний возраст 46,9 ± 11,1). Контроль – 45 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту, данным анамнеза, не имеющих патологии шейки матки и ВПЧ. Критерием отбора больных являлся морфологически подтвержденный диагноз. Определение активности каспаз проводили стандартным методом с использованием специфических субстратов, меченных флуоресцентной меткой («BioRad», США), детектируемой по изменению поглощения. Относительную активность каспаз вычисляли как $\Delta S/\Delta t$, где ΔS – изменение интенсивности поглощения (отн. ед.) за промежуток времени Δt (мин). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы StatGraphics Plus 2.1.

Результаты. Решение включить в анализ изменение активности каспаз-3, 6, 8 и 9 было продиктовано следующим: 1) ключевая характеристика онкопатологии – общая геномная нестабильность – дает основание, что основным источником про-апоптотических сигналов в опухолевых клетках являются разрывы ДНК, а основным сенсором этих сигналов – каспаза-9; кроме того, апоптоз может протекать через рецепторы клетки CD 95 и далее через каспазу-8; 2) каспаза-3 является универсальной эффекторной каспазаой как «внутреннего», так и «внешнего» пути; 3) каспаза-6 является одним из наименее изученных представителей данного семейства эндопептидаз и спектр ее протеолитических мишеней не перекрывается со спектром других эффекторных каспаз [PennarumB., et al. 2010]. При анализе развития РШМ (с ЦИН 3) выявлено увеличение количества клеток, экспрессирующих на поверхности мембраны CD95-маркер ($p << 0,01$), что послужило основанием для установления связи уровня экспрессии каспаз, ассоциированных с CD95-зависимым проведением сигнала на уровне мРНК и протеолитической активности. Исследованы уровни протеолитической активности рецептор-регулируемой каспазы -8, эффекторных каспаз -3 и -6, и каспазы-9 в ЛПК у больных с ЦИН 3, РШМ и группы контроля. Для каспазы-8 отмечено достоверное увеличение протеолитической активности в ЛПК ($p < 0,01$), но при ЦИН 3 в 53% случаев уровень активности каспазы-8 не отличался от контроля. Схожая закономерность наблюдалась для каспазы-6 ($p < 0,01$). Для каспазы-3 при развитии от ЦИН 3 к РШМ IA стадии активность повышалась, далее при РШМ II–IV стадий постепенно снижалась до контрольных значений. Напротив, активность каспазы-9 при прогрессии РШМ снижалась относительно группы контроля ($p < 0,01$). Также была проведена оценка формирования апоптоз-резистентного фенотипа в ткани шейки матки путем определения экспрессии каспаз -3, -6 и -9 на уровне мРНК и протеолитической активности. При ЦИН 3 в 38% случаев отмечено увеличение активности эффекторных каспаз -3 и -6 и в 14% увеличение активности каспазы-9 по сравнению с контролем, что подтверждает активацию маркеров апоптоза в клинических образцах ЦИН 3. Затем при развитии РШМ наблюдается снижение активности всех исследуемых каспаз, напротив уровень мРНК каспаз -3, -6, -9 не изменялся или увеличивался в образцах карциномы по сравнению с контролем.

Выводы

Заключение. Показано, что каспазы занимают одну из ключевых позиций в развитии рака шейки матки. Разделение функциональных активностей каспаз в мононуклеарных клетках и опухолевой ткани предполагает возможное использование этой группы ферментов в качестве дополнительных предикторных маркеров при РШМ.

НЕСБАЛАНСИРОВАННЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ В ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

1, 2 Литвяков Н.В., 1 Казанцева П.В., 1, 2 Цыганов М.М., 1 Ибрагимова М.К., 1 Слонимская Е.М., 1, 2 Чердынцева Н.В.

1 Томский НИИ онкологии, г. Томск, Россия
2 Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск, Россия

Актуальность

В опухоли молочной железы несбалансированные хромосомные аномалии представлены, в основном, делециями и амплификациями. Был проведен полногеномный микроматричный анализ связи эффективности неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) с частотой и локализацией делеций и амплификацией в опухоли молочной железы.

Материалы и методы

В исследование были включены 68 больных раком молочной железы, находившихся на лечении в клиниках Томском НИИ онкологии с 2006–2010 годы. Всем больным проводили НАХТ по схемам FAC, CAX или монотерапия таксотером. Эффективность НАХТ оценивали по критериям ВОЗ. ДНК выделяли из 68 биопсийных образцов опухолевой ткани до лечения, РНК выделяли из 68 парных образцов до лечения и операционных образцов после НАХТ. Микроматричный анализ проводили на ДНК-чипах высокой плотности фирмы Affymetrix (USA) CytoScanTM HD Array, которые содержат 2 млн 670 тыс. маркеров. Дополнительно оценивали экспрессию ABC-транспортеров и генов монорезистентности: ABCB1, ABCB3, ABCC1, ABCC2, ABCC5, ABCG1, ABCG2, MVP, TOP2a, TUBB3, TYMS оценивали в парных образцах опухоли молочной железы при помощи qPCR.

Результаты

Частота цитобэндов с делециями и амплификациями в опухоли связана с эффектом НАХТ. У пациентов с низкой частотой аберрантных цитобэндов (менее 7%) в 9 из 11 случаев отсутствует ответ на НАХТ. У 75% (21/28) пациентов с высокой частотой аномальных цитобэндов (более 35%) отмечается хороший ответ на НАХТ.

Локализация хромосомных аномалий также связана с эффектом НАХТ. У 80% (36/45) больных с амплификацией или делецией в опухоли локуса 1q43, наблюдается частичная регрессия, тогда как у 78% (18/23) больных с нормальным состоянием этого локуса отсутствует ответ на НАХТ ($p = 0.000005$ по критерию Фишера). У 82% (28/34) больных с делецией или амплификацией локусов 11q22.1 – 23.3 отмечается ответ на НАХТ, а 62% (21/34) больных с нормальным состоянием региона не отвечали на лечение ($p = 0.0004$). При делеции хотя бы одного из локусов генов ABC-транспортеров (ABCB5-3q27, ABCG2-4q22.1, ABCB3-6p21.32, ABCB1-7q21.1, ABCC1-16p11.2, MVP-16p13.1) не формируется фенотип множественной лекарственной устойчивости (экспрессия генов в опухоли после НАХТ снижена) и отмечается 85–100% эффективность НАХТ.

При делеции локуса гена TOP2A-17q21.2 наблюдается низкая экспрессия гена и ответ на антрациклины (FAC и CAX) у 64% (9/14) больных. При делеции локуса гена TUBB3-16q24.3 снижена экспрессия гена и 6 из 9 (67%) пациентов отвечали на таксотер, при нормальном состоянии локуса только 2 из 5 (40%) пациентов отвечали на таксотер. Делеция локуса гена BRCA1-17q21.31 в опухоли молочной железы, в отличие от герминальной мутации, довольно распространенное явление и отмечается у 37% (25/68) больных, амплификация была у 9/68 (13%) пациентов. Больные с делецией локуса гена BRCA1 в опухоли, хорошо отвечали на FAC и CAX (75% – 15/20 случаев), при амплификации только 44% (4/9) отвечали на данные схемы НАХТ. 3 из 4 пациентов с делецией BRCA1 не ответили на таксотер, у ответившего пациента уменьшения опухоли составило 56%. Можно полагать, что наличие делеции гена BRCA1 в опухоли является противопоказанием для назначения таксанов в неоадъюванте. Делеция локуса гена TYMS-18p11.32 в 100% (7/7) случаев была сопряжена с ответом на кселоду (CAX) и в 88% (7/8) на фторурацил (FAC), в то время как при нормальном или амплифицированном состоянии локуса TYMS ответ на кселоду отмечался только в 31% (4/13) случаев, а на фторурацил в 56% (14/25) случаев.

Выводы

На основе несбалансированных хромосомных аномалий в опухоли молочной железы были идентифицированы потенциальные маркеры, оценка которых до лечения позволит прогнозировать ожидаемую эффективность НАХТ и определять целесообразность ее проведения, а также осуществлять персонализированный подбор химиопрепаратов.

РАЗРАБОТКА ТЕСТА ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ КРУПНЫХ ПЕРЕСТРОЕК BRCA1 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МУЛЬТИПЛЕКСНОЙ КАПЕЛЬНОЙ (DROPLET) ПЦР

Преображенская Е.В., Соколенко А.П.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

В гене BRCA1, помимо микромутаций, встречаются дупликации или делеции одного/нескольких экзонов. В России аномалии копийности экзонов BRCA1 ответственны за 2% случаев наследственного рака молочной железы (РМЖ), что делает необходимым включение такого теста в рутинную диагностическую панель.

Материалы и методы

Для молекулярной диагностики подобных повреждений используется метод MLPA, но его применение ограничено необходимостью приобретать коммерческие наборы одного производителя. Кроме того, протокол анализа предполагает работу с амплификатом, что увеличивает риск контаминации. Нам представляется целесообразным разработать более простой, не требующий дополнительных манипуляций с продуктами ПЦР, но не менее чувствительный тест для выявления дупликаций/делеций экзонов гена BRCA1. Мы предприняли попытку использовать для детекции указанных повреждений метод капельной (droplet) ПЦР. Разработка метода заключалась в подборе олигонуклеотидных флуоресцентных зондов для таргетных участков гена BRCA1 и фрагменту гена-рефери (RPPH1) и оптимизации количества матрицы. После отработки теста на контрольных образцах (содержащих делеции экзонов и без мутаций), мы апробировали метод на экспериментальной группе 35 больных РМЖ с признаками наследственной формы, негативных в отношении микромутаций в гене BRCA1.

Результаты

Первый этап разработки теста был направлен на определение копийности 2, 3, 5 и 8 экзонов гена BRCA1. Ранее методом MLPA нами были выявлены случаи делеций экзонов 1–2 и 3–7 [Iyevleva et al., 2010]. Указанные образцы послужили контролем для оптимизации нового теста. К фрагментам экзонов 2, 3, 5 и 8 BRCA1 было подобрано несколько вариантов флуоресцентных проб, их работоспособность проверяли в ходе мультиплексной ПЦР в режиме реального времени. В ходе эксперимента было определено, что оптимальная концентрация ДНК для проведения капельной ПЦР составляет 10 нг/мкл. Условия капельной ПЦР подбирали таким образом, чтобы выявить достоверное отличие в количестве продуктов «таргетной» и «референсной» реакций, детектируемых методом капельной ПЦР, в контрольных образцах с мутациями и без.

Далее, апробацию диагностической тест-системы осуществляли на экспериментальной группе РМЖ с неизвестным статусом копийности экзонов BRCA1. В результате, был обнаружен образец с делецией 8 экзона. Наличие указанного повреждения в дальнейшем было подтверждено методом MLPA. Предварительные результаты данной работы (обнаружение новой мутации в столь небольшой экспериментальной выборке) свидетельствуют о перспективности использования метода капельной ПЦР для выявления повреждений указанного типа, а также подтверждают актуальность использования теста в рутинной практике молекулярно-диагностической лаборатории. В настоящее время нами осуществляется оптимизация реакций для выявления повреждений в экзонах 9–23 гена BRCA1.

Выводы

Таким образом, тест для детекции крупных перестроек BRCA1 с использованием капельной ПЦР может быть использован в рутинной диагностической практике как альтернатива методу MLPA.

Проект выполняется при поддержке гранта РНФ (14–25–00111).

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОСНОВНЫХ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ BRCA1 В БЕЛАРУСИ

Савоневич Е.Л., Ошурик О.С., Гронвальд Я.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь Поморский медицинский университет г. Щетин, Польша

Актуальность

Популяционная частота мутаций в гене BRCA1 в различных странах составляет 0,2–2%. Распространенность мутаций гена BRCA1 в общей популяции населения Беларуси неиз-

вестна. Целью исследования явилось установление частоты встречаемости основных наследственных мутаций гена BRCA1 (5382insC, 4153delA, C61G) среди населения западных регионов Беларуси.

Материалы и методы

Для определения распространенности в западном регионе Беларуси основных наследственных мутаций в гене BRCA1 было исследовано 853 образца пуповинной крови новорожденных (последовательные случаи), которые родились в родильных домах г. Гродно. Среди обследованных было 417 девочек и 436 мальчиков. Изоляция ДНК из образцов пуповинной крови выполнена методом солевой экстракции. ДНК-тестирование проводилось методом мультиплексной полимеразной цепной реакции. Определялись три основные наследственные мутации BRCA1 5382insC, BRCA1 4153delA, BRCA1 C61G. Молекулярно-генетическая диагностика проводилась в Международном центре изучения наследственных опухолей на базе Лаборатории Генетики и Патоморфологии Поморского медицинского университета г. Щетин (руководитель – профессор Я. Любински).

Результаты

Анализ литературных данных показал, что поломки в гене BRCA1, которые ассоциируются с наследственной предрасположенностью к колоректальному раку, раку молочной железы и раку яичников, могут локализоваться в различных областях гена. Идентифицированы сотни мутаций различных типов, которые дают очень высокий риск возникновения рака. Однако, известно, что мутации de novo возникают в гене BRCA1 очень редко и это, вероятно, объясняет «эффект основателя», когда в этнически гомогенных популяциях всего несколько мутаций составляют абсолютное большинство повреждений гена BRCA1, что позволяет упростить диагностические подходы и значительно снизить стоимость обследования. В работах J. Menkiszak и соавт. (2003) установлено, что в Польше более чем в 90% случаев носительства мутации в гене BRCA1 обнаруживаются три основные мутации BRCA1 5382insC, BRCA1 4153delA, BRCA1 C61G. Проведенный нами молекулярно-генетический анализ выявил наличие одной из трех мутаций с так называемым эффектом основателя в гене BRCA1 у 9 новорожденных в Гродненской области, что составляет 1,1% и указывает на высокую распространенность этих мутаций в популяции населения на западе Беларуси. Обращает внимание, что среди мальчиков распространенность носительства мутации была выше, чем среди девочек и составила соответственно 1,15% и 0,94%. Мутация BRCA1 5382insC является самой распространенной. Она обнаружена у 7 из 9 новорожденных в Гродненской области (78%). Мутация BRCA1 4153delA была установлена в 1 случае (11%), как и мутация BRCA1 C61G (11%). Проведение ДНК-диагностики мутаций обеспечивает подтверждение генетической предрасположенности к онкологическим заболеваниям, оценку риска развития патологии у прямых родственников, позволяет определить тактику ведения, возможность профилактики и ранней диагностики. Однократное генетическое тестирование имеет пожизненную информационную ценность.

Выводы

Таким образом, среди населения Гродненской области носительство мутаций в гене BRCA1 установлено в 1,1% случаев. У одного из ста новорожденных имеет место наследственная предрасположенность к возникновению рака. Особое значение в диагностике приобретает мутация BRCA1 5382insC, как самая распространенная в западном регионе Беларуси.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МУТАЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ОТЕЧНО-ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Снигирева Г.П., Агаджанян А.В., Колесник А.Ю., Телышева Е.Н., Новикова Е.И., Шайхаев Е.Г.

ФГБУ РНЦ Рентгенорадиологии МЗ РФ, Москва, Россия

Актуальность

Отечно-инфильтративный рак молочной железы является редкой и агрессивной инвазивной формой рака. Выживаемость больных увеличилась с началом применения комплексного подхода к лечению, однако она значительно меньше, чем для неотечных форм РМЖ. Патогенез ОИ РМЖ окончательно не изучен. Данные о наследственном характере ОИ РМЖ малочисленны.

Материалы и методы

С целью изучения наследственной компоненты в развитии ОИ РМЖ был проведен анализ мутаций в генах BRCA1/2, CHEK2 у пациенток с ОИ РМЖ и с местнораспространенной формой РМЖ без отека (группа сравнения (ГС)).

Обследована 41 пациентка с ОИ РМЖ и 432 пациентки из ГС. Анализ мутаций в гене

BRCA1 (5382insC, 185delAG, 4153delA, 300T>G, 2080delA, 3819del), BRCA2 (6174delT), CHEK2 (1100del, IVS2+1G>A, 470T>C (Ile157Thr)) выполнялся с помощью метода аллель-специфичной ПЦР в реальном времени. При выявлении мутаций результат подтверждался прямым секвенированием по Сенгеру.

Результаты

У пациенток с ОИ РМЖ частота мутаций была в 3 раза выше, чем у пациенток из ГС (9,7% и 3%, соответственно). Мутации были выявлены в гене BRCA1 (5382insC; 2080delA) у 7,3% пациенток с ОИ РМЖ и у 2,3% пациенток из ГС. В гене CHEK2 мутация (470T > C(Ile157Thr)) была выявлена у 2,4% пациенток с ОИ РМЖ и у 1,4% пациенток из ГС. Пациентки, у которых в семье были случаи РМЖ у родственников I и II линии родства, составили 16% при ОИ РМЖ и 23% в ГС, другие раки – 44% и 38%, соответственно. Частота мутаций у пациенток с ОИ РМЖ и отягощенной семейной наследственностью была значительно выше по сравнению с ГС.

Выводы

Полученные результаты вносят вклад в понимании патогенеза ОИ РМЖ, а также позволяют выделить пациенток с ОИ РМЖ и отягощенной наследственностью в отдельную группу для проведения уточняющей диагностики, выбора индивидуальной тактики лечения и профилактики онкозаболеваний у родственников.

ИНТЕГРАЦИЯ ГЕНОМНЫХ И ТРАНСКРИПТОМНЫХ ДАННЫХ ПРИ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОЙ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЕ: ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

1 Солодских С.А., 1 Горбачева Т.М., 1 Паневина А.В., 1, 2 Михайлов А.А., 2 Мошуров И.П., 1 Попов В.Н.

1 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежский государственный университет»
2 Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»

Актуальность. Почечно-клеточный рак (ПКР) – рак почки, представляющий собой злокачественное образование проксимальных почечных канальцев. ПКР – наиболее распространенный вид рака почек у взрослых, является основной причиной смертности при раке выделительной системы. Пятилетняя выживаемость составляет 60–70%, и снижается при наличии метастазов.

Материалы и методы

Объектами исследования являлись 4 пациента Воронежского областного клинического онкологического диспансера в возрасте от 50 до 75 лет с гистологически подтвержденным светлоклеточным ПКР.

мРНК выделялась из тканей пациентов при помощи наборов реагентов QIAGEN RNAeasy Mini Kit по инструкции производителя. Анализ профилей экспрессии генов проводили при помощи ДНК-микрочипов Human Gene 1.1 ST на платформе Affymetrix GeneAtlas. Секвенирование ДНК осуществлялось на платформе Ion Proton с панелью праймеров AmpliSeq Comprehensive Cancer Panel.

Нормализация данных, статистический анализ результатов и составление списка генов с дифференциальной экспрессией проводились в ПО Partek Genomics Suite 6.6 с последующей биологической интерпретацией полученных данных в ПО Ingenuity Pathway Analysis. Анализ и аннотирование мутаций осуествлялись при помощи ПО Ion Torrent Suite и Ion Reporter версий 4.4.

Результаты

Экспрессия 3528 генов в опухолевых тканях была изменена более чем в 2 раза с уровнем значимости $p < 0.05$. Экспрессия 351 гена отличалась более чем в 5 раз.

Наиболее репрезентативными метаболическими путями из базы данных Ingenuity Knowledge Base оказались «FXR/RXR Activation», «Atherosclerosis Signaling», «LXR/RXR Activation», «Production of NO and ROS in Macrophages», «Cell migration and adhesion». У всех пациентов наиболее сильно снижена была экспрессия следующих генов: CALB1 (– 187), HPD (– 133), KNG1 (– 126), SLC36A2 (– 126) and PAH (– 122). Наиболее увеличена была экспрессия генов TNFAIP6 (+ 34), ANGPT2 (+ 23), SERPINE1 (+ 22), CP (+ 20), HILPDA (+ 20).

В анализ включались только мутации, приводящие к замене аминокислов в кодируемом данным геном белке, сдвигу открытой рамки считывания, либо формированию урезанного (нефункционального) транскрипта. Целевое ресеквенирование ДНК выявило 99 мутаций, встречающихся в нормальной ткани всех пациентов. 14 мутаций были локализованы

в генах SDHB, TRIM33, PDE4DIP, PBX1, ABL2, MTR, VHL, ROS1, PRKDC, CSMD3, MLLT10, TRIP11, PER1, BCL2 и были опухолеспецифичны для всех пациентов. 33 мутации располагались в промоторных зонах генов EGFR, PDGFRA и HNF1A

Гены с значимыми мутациями включались в анализ вместе с генами, имеющими дифференциальную экспрессию мРНК. Этот подход позволяет создавать сети генных взаимодействий, учитывающие вышестоящие регуляторы наблюдаемых изменений экспрессии, полученные из фактических наблюдений.

В результате был обнаружен ряд неканонических взаимодействий «регуляторная мутация – изменение экспрессии», а так же составлен список мутаций, не содержащихся в данный момент в открытых базах данных (COSMIC, OMIM, dbSNP).

Выводы

Данные, полученные в результате исследования, позволяют сделать вывод о популяционной гетерогенности причин развития ПКР, а так же о популяционных различиях в молекулярных механизмах протекания заболевания.

Исследование поддержано грантом Министерства образования и науки Российской Федерации № 14.547.21.0027.

ДНК-ДИАГНОСТИКА ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА В РОССИИ

Суспицын Е.Н., Янус Г.А., Ледащева Т.А., Дорофеева М.Ю., Имянитов Е.Н.

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург
СПбГПМУ, Санкт-Петербург
СПб ГКУЗ МГЦ, Санкт-Петербург
НИИ педиатрии и детской хирургии, Москва

Актуальность

Туберозный склероз – генетическое заболевание, характеризующееся развитием гамартом различных органов (головного мозга, почек, кожи сердца и др.). Болезнь встречается с частотой не менее 1 случая на 10000 человек. Вместе с тем, спектр молекулярных повреждений, ведущих к развитию туберозного склероза у российских больных практически не изучен.

Материалы и методы

К исследованию были привлечены 35 пациентов с убедительными клиническими признаками туберозного склероза (в соответствии с критериями Northrup et al, 2012). Образцы ДНК больных проанализированы на предмет мутаций в кодирующей последовательности генов TSC1 и TSC2 посредством ПЦР с последующим высокоточным анализом плавления (High-resolution Melting, HRM). Фрагменты с аномальной кривой плавления подвергались секвенированию. В случае, если микромутации не были обнаружены проводился поиск делеций/дупликаций TSC1 и TSC2 при помощи мультиплексной лигазозависимой амплификации проб (MLPA).

Результаты

Мутации выявлены у 28 из 35 пациентов (80%). Наиболее часто (71%) генетические повреждения затрагивали ген TSC2, и лишь в 29% случаев – TSC1. Такое соотношение вполне соответствует данным, полученным в Европе и США. Вместе с тем, спектр генетических повреждений, приводящих к развитию туберозного склероза в нашей стране обладает рядом отличительных черт. В частности, подавляющее большинство случаев (34/35) связано с мутациями, возникшими de novo, т.е., не присутствующими в ДНК родителей пациентов. Практически полное отсутствие семейных форм заболевания в России можно объяснить тем, что, по-видимому, «легкие» случаи заболевания, связанные с неполной пенетрантностью мутации и обладающие неяркой клинической картиной, диагностируются недостаточно успешно. Не удалось выявить повторяющихся «мажорных» вариантов – все повреждения носят уникальный характер. Кроме того, отмечается существенно более высокая частота крупных генных перестроек: 25% против 5–6% описанных в литературе.

Выводы

Генетика туберозного склероза в России имеет свои особенности, что необходимо учитывать при создании алгоритма диагностики. Выявление мутаций в генах TSC1 TSC2 представляется важным с учетом возможности применения ингибиторов комплекса mTOR (сиролимус, эверолимус) для лечения некоторых клинических проявлений этого заболевания.

ВЛИЯНИЕ ВАЖНЕЙШЕГО ОНКОСУПРЕССОРА ЧЕЛОВЕКА P53 НА УРОВЕНЬ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ЗА СЧЕТ АКТИВАЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА NR4A3

Федорова О.А., Дакс А.А., Шувалов О.Ю., Петухов А.В., Васильева Е.А., Барлев Н.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Важнейший онкосупрессор человека, белок p53, реализует свои функции за счет транскрипционной активности, активируя экспрессию различных генов, продукты которых отвечают за подавление роста злокачественных новообразований. В связи с этим изучение новых мишеней p53 и их роли в канцерогенезе является важной задачей для современной медицины.

Материалы и методы

В работе были использованы клеточные линии остеосаркомы человека U2OS, в которых экспрессируется p53 “«дикого типа» (U2OS p53+) и с подавленной экспрессией p53 (U2OS p53-), клетки карциномы легкого человека H1299 и эпителиальные клетки почки эмбриона человека HEK 293. Для оценки экспрессии белков были использованы методы вестерн – блот и ОТ-ПЦР в реальном времени. Активация экспрессии гена NR4A3 за счет транскрипционного фактора p53 была показана с помощью люциферазного теста с использованием конструкций, кодирующих промотерную область гена NR4A3 и аминокислотную последовательность белка p53. Для изучения роли белка NR4A3 в метастазировании был использован метод «зарастания раны» (на поверхности конфлуентно растущей культуры клеток делалась царапина и определялась скорость ее зарастания) после временной трансфекции вектором, кодирующим аминокислотную последовательность белка NR4A3. Кроме того, с помощью ОТ-ПЦР было оценено влияние NR4A3 на экспрессию маркеров инвазивности и метастазирования раковых клеток.

Результаты

С помощью вестерн-блот анализа была показана зависимость экспрессии белка NR4A3 от транскрипционного фактора p53. Для стабилизации белка p53 в клеточной линии U2OS был использован противоопухолевый препарат доксорубцин. В качестве контроля была использована клеточная линия U2OS с подавленной экспрессией белка p53. С помощью ОТ-ПЦР было показано увеличение экспрессии NR4A3 при стабилизации белка p53 на уровне мРНК. Для доказательства того, что ген NR4A3 является прямой мишенью транскрипционного фактора p53 была картирована промотерная область гена NR4A3 и определен участок взаимодействия p53 с промотером NR4A3. Таким образом, было показано, что ген NR4A3 является прямой мишенью белка p53. Известно, что важнейший онкосупрессор человека p53 реализует свои функции за счет активации экспрессии своих мишеней. Так как в подавляющем большинстве случаев смерть онкологических пациентов обусловлена метастазированием, было важно изучить влияние NR4A3 на метастазирование после активации его экспрессии. С помощью метода «зарастания раны» было показано подавление скорости зарастания после временной трансфекции вектором, кодирующим аминокислотную последовательность гена NR4A3. Кроме того, было показано влияние NR4A3 на экспрессию маркеров эпителиально-мезенхимной транзиции (ЭМТ), которая, в свою очередь, обуславливает инвазивность и метастазирование раковых клеток. В эпителиальных клетках основным белком, ответственным за адгезивные свойства, служит Е-кадгерин, внеклеточный домен которого ответственен за образование межклеточных связей с молекулами Е-кадгерина соседних клеток. Ухудшение экспрессии снижает способность клеток к взаимному прикреплению и облегчает их освобождение из первичной опухоли.

Выводы

В данной работе было показано, что ген NR4A3 является прямой транскрипционной мишенью онксупрессора p53. Кроме того, было оценено влияние NR4A3 на уровень метастазирования.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ: 14-15-00816, Программы МКБ при Президиуме РАН и РФФИ (14-04-32242)