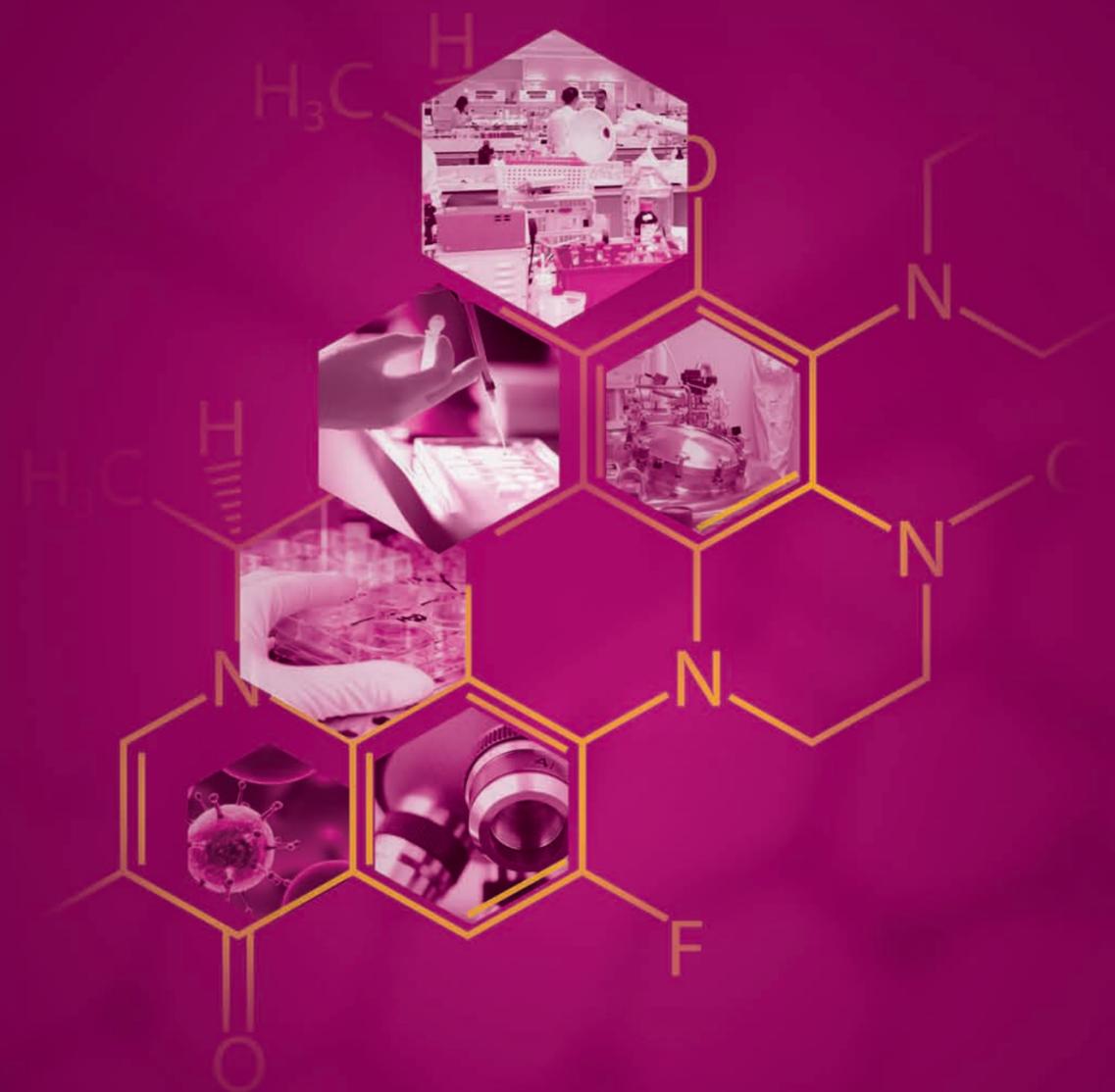


АстраЗенека 
ОНКОЛОГИЯ

ПРОГРЕСС НАУКИ –
В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ



Для получения дополнительной информации о компании и препаратах обращайтесь в ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»,
125284, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 5699, факс: +7 (495) 799 5698
www.astrazeneca.ru

ИРЕ-38/10/017-25/09/13

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

а е ал VIII е к
е а кл

Том I

приложение
к №3-2013
TOM 59 VOL. 59

PROBLEMS IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

VIII е к л
а к - е е . 2013

MI

Партнёры съезда

Золотые спонсоры



150 Years
Science For A Better Life

Серебряные спонсоры



ЭРБИТУКС®
ЦЕТУКСИМАБ

Вы увидите разницу

Так выглядит
уменьшение
размеров опухоли

Увеличение общей выживаемости и сохранение качества жизни – основные цели противоопухолевого лечения, и уменьшение размеров опухоли – первый шаг к их достижению. В соответствии с зарегистрированными показаниями Эрбитукс® поможет Вам достичь максимально эффективного результата лечения за счет повышения частоты ответа, увеличения общей выживаемости и облегчения симптоматики.



Merck Serono Oncology | *Combination is key™*

Merck Serono

ООО «Мерк»: 125445, Москва, ул. Смольная, 24Д.
Тел.: (495) 937-33-04, факс: (495) 937-33-05; www.merck.ru
Информацию о нежелательных явлениях также можно направлять по адресу: safety@merck.ru

Компания Merck Serono является подразделением компании Merck



ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.



ЛАДОГА
издательско-полиграфическое
предприятие

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Ассоциация онкологов России
Российская Академия медицинских наук

ОНКОЛОГИЯ XXI ВЕКА: ОТ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ — В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов

Том I

11—13 сентября 2013 г.
Санкт-Петербург

Ministry of Health of Russian Federation
Association of Oncologists of Russia
Russian Academy of Medical Sciences

ONCOLOGY OF XXI CENTURY — FROM RESEARCH INTO CLINICAL PRACTICE

Proceedings of VIII All-Russia Congress of Oncologists

Volume I

11—13 September 2013
St. Petersburg

НЗ5 «Онкология XXI века—от научных исследований в клиническую практику».
Материалы VIII съезда онкологов России 11–13 сентября 2013 г.
В 3-х томах. СПб.: 2013, Т. I. — 448 с.

Сборник содержит результаты научных исследований, клинических и экспериментальных наблюдений, вопросы организации онкологической помощи, профилактики и скрининга по различным аспектам онкологии. В рамках VIII съезда онкологов проводится научно-практическая конференция по фундаментальным проблемам онкологии («Петровские чтения»).

Работа съезда посвящена дальнейшей реализации Национальной онкологической программы в рамках национального проекта «Здоровье».

Национальная онкологическая программа рассчитана на повышение качества оказания специализированной помощи онкологическим больным на основе внедрения новых технологий в практике, диагностике и лечении злокачественных новообразований.

Проведение съезда вызвало большой интерес отечественных и зарубежных ученых, онкологов, радиологов, онкогинекологов, онкогематологов, онкопедиатров и других специалистов. Материалы для публикации присланы практически из 50 научно-исследовательских центров, включая зарубежные, более чем из 80 кафедр онкологии и научно-практических центров. Заявку на участие в работе съезда и материалы для публикации представили сотрудники более 100 онкологических диспансеров и больничных учреждений различного профиля. В материалы сборника включены итоги работы онкологов Белоруссии, Украины, Казахстана, Молдовы и Латвии, а также представителей Франции, США, Швеции, Швейцарии, Болгарии и Японии.

Сборник предназначен для врачей-онкологов, радиологов, хирургов и врачей смежных специальностей.

© ФГБУ «НИИ онкологии
им. Н. Н. Петрова Минздрава
России», 2013

H35 “Oncology of XXI century – from research into clinical practice”. Proceedings of VIII All-Russia Congress of Oncologists 11–13 September 2013.

In 3 volumes. SPb.: 2013 V. I. — 448 p.

The current edition contains results of scientific investigations and clinical and experimental observations as well as problems of cancer control, prophylaxis and screening on different aspects of oncology. Besides, the scientific-practical conference on fundamental problems of oncology (“Petrov’s readings”) will be held in the frames of this Congress.

The Congress is devoted to further realization of the National oncological program within the national project “Health”.

The National oncological program is designed toward an improvement of the quality of specialized care to cancer patients on the basis of introduction of new technologies in practice, diagnostics and treatment for malignant tumors.

Holding the Congress was of great interest of domestic and foreign scholars, oncologists, radiologists, oncogynecologists, oncohematologists, oncopediatricians and other specialists. Materials for publication have been obtained practically from 50 research centers, including foreign organization, and from more than 80 chairs of oncology and scientific-practical institutions. Applications to participate in the Congress and abstracts were presented by employees of over 100 oncological dispensaries and hospitals of various profiles. These proceedings include outcomes of work of oncologists from Belorussia, Ukraine, Kazakhstan, Moldova and Latvia, and also from France, USA, Sweden, Switzerland, Bulgaria and Japan.

This edition is aimed at oncologists, radiologists, surgeons and doctors of related specialties.

© The N.N. Petrov Research Institute of
Oncology of Russian Ministry of Health,
2013



Исторические этапы онкологии в Постановлениях и Решениях съездов

Проф. В. В. Старинский

Организация противораковой борьбы в России прошла ряд этапов. Начальный период ее следует отнести к концу XIX—началу XX вв., когда исследованиями М. М. Руднева и М. А. Новинского были заложены основы экспериментальной онкологии в России. В дореволюционной России не существовало общегосударственной системы противораковой борьбы. В 1898 году был основан, а в 1903 году открыт при Московском университете по инициативе проф. Л. Л. Левшина на частные пожертвования купцов Морозовых Раковой институт на 56 коек. Несмотря на недостаток средств, оснащения и оборудования, в институте осуществляли лечение больных и проводили экспериментальные исследования.

Большую роль в привлечении врачебной общественности в борьбе со злокачественными опухолями в России сыграли врачебные общества. В 1908 году в Санкт-Петербурге группой врачей-энтузиастов было организовано общество борьбы с раковыми заболеваниями, в задачи которого входили изучение этиологии и патогенеза раковых заболеваний, организация лечения и ухода за онкологическими больными. Начиная с 1909 года оно стало называться Всероссийским обществом борьбы с раковыми заболеваниями. Свидетельством интереса к проблеме борьбы со злокачественными новообразованиями является и то обстоятельство, что на XI и XII Пироговских съездах были заслушаны доклады, посвященные вопросам распространенности и лечения рака. В 1910 г. в Санкт-Петербурге вышло в свет первое руководство по онкологии «Общее учение об опухолях» Н. Н. Петрова.

Исследования в области онкологии подготовили почву для проведения в 1914 г. I Всероссийского съезда по борьбе со злокачественными новообразованиями. В программу съезда входили вопросы этиологии и патогенеза рака, статистики опухолей и организации противораковой борьбы в России. Впервые на съезде прозвучало, что рак — болезнь социальная. Отсутствие надежных сведений об особенностях распространенности рака не позволяло определить программу противораковых мероприятий в масштабах страны.

С высоты исторической перспективы мы должны отметить, что в то время съезд определил комплексный подход к решению онкологической проблемы, практически во всех ее аспектах, включая те реалии, которые только должны были зародиться. Важным аспектом явилась мысль и призыв к объединению всех российских онкологических обществ в единую организационную структуру. И сегодня через столетие Ассоциации онкологов России подтверждает, что не только риторически, но и в буквальном смысле этого слова решение явилось действительно историческим.

Народный комиссариат здравоохранения РСФСР, созданный в июле 1918 г., был высшим государственным органом, объединившим все отрасли медико-санитарного дела в стране. В 1918 г. в Петрограде по инициативе выдающегося рентгенорадиолога профессора М. И. Нейменова был организован Государственный рентгенорадиологический и радиологический институт, позднее переименованный в Центральный рентгенорадиологический и раковый институт. В 1920 г. под руководством П. И. Герцена возобновилась работа Московского института для лечения опухолей, прерванная в период первой мировой войны и революции. В 1924 г. в Москве открылся Центральный институт рентгенологии и радиологии.



В 1923—1924 гг. была введена обязательная регистрация причин смерти лиц, умерших в городах СССР, что создало предпосылки для объективной оценки онкологической ситуации в стране.

В 1925 г. было созвано первое совещание при Наркомздраве РСФСР по борьбе против раковых заболеваний. На этом совещании отечественные ученые высказывали свои взгляды на развитие онкологической службы. Основатель Московской школы онкологов проф. П. А. Герцен предлагал организовать онкологические диспансеры со стационарами для лечения раковых больных, а также специальные консультативные центры или приемы в поликлиниках. Проф. Н. Н. Петров предлагал структуру организации онкологической службы по модели системы противораковой борьбы во Франции: противораковые центры, имеющие амбулаторию и стационар, а также отделения для научных исследований и преподавания.

Резолюция I Всероссийского совещания по борьбе со злокачественными опухолями, утвержденная в 1925 г. народным комиссаром здравоохранения Н. А. Семашко, по существу явилась первым в истории советской страны государственным постановлением об онкологической помощи населению.

В 1926 г. в Ленинграде по инициативе и под руководством проф. Н. Н. Петрова был организован и открыт на территории больницы имени И. И. Мечникова Институт онкологии. В последующие годы в России были открыты онкологические институты и клиники в Свердловске (1930 г.), Воронеже (1930 г.), Новгороде (1930 г.), Ростове (1930 г.), Томске (1936 г.). Это были центры, где проводилось хирургическое и лучевое лечение злокачественных опухолей, а также велась научная работа.

Значительным событием в истории советской онкологии был 1-й Всесоюзный съезд онкологов, проходивший 8-12.07. 1931 г. в Харькове. Съезд отметил необходимость расширения государственной борьбы против злокачественных новообразований.

В послевоенный период проведено 3 Всесоюзных съезда онкологов. Значительная роль в организации научного форума такого масштаба принадлежит академику АМН Н. П. Напалкову. Первый съезд онкологов Украины состоялся в 1938 году. В последующие годы во многих союзных республиках научными обществами проведены свои республиканские съезды онкологов и радиологов.

Важным этапом противораковой борьбы явилось Постановление Совета Народных Комиссаров (Совнаркома) РСФСР от 23 ноября 1934 г. № 1135 «Об организации борьбы с раковыми заболеваниями» и изданный приказ НКЗ РСФСР от 05 мая 1935 г., которые предусматривали создание центральных онкологических поликлиник в Москве, Ленинграде, специальных онкологических поликлиник в Воронеже, Новосибирске, Свердловске и онкологических отделений в 52 краевых и областных центрах, а также организацию специальных курсов по онкологии при головных онкологических учреждениях и организацию центрального онкологического института.

Впервые термины «онкологический диспансер» и «онкологический пункт» были приведены в приказе НКЗ СССР № 273 от 28 мая 1940 г., где была дана номенклатура медицинских учреждений.

Развитие онкологической службы в послевоенные годы в значительной мере было определено Постановлением Совета Народных Комиссаров СССР № 935 от 30 апреля 1945 г. «О мероприятиях по улучшению онкологической помощи населению». Это постановление послужило основой для развертывания онкологической сети в масштабах страны, существующей до настоящего времени.

Следующий съезд, который по существующей традиции называют первым Всероссийским съездом онкологов, состоялся уже в советское время. Это произошло через 59 лет после форума онкологов в Петрограде. В советское время прародителем

съездов нужно считать Всероссийское общество онкологов, которое было организовано на учредительной конференции, состоявшейся в Ростове-на-Дону в 1968 году. Организатором и первым председателем общества стал академик А.С. Павлов, под руководством которого были определены цели и задачи общества. Тогда же был принят и соответствующий Устав, одним из пунктов которого стало положение о регулярных профессиональных съездах. На этой законодательной основе в 1973 г., в Уфе созывается первый Всероссийский съезд онкологов. Его заседание открыл заместитель министра здравоохранения А.В. Сергеев, который определил очередные задачи развития и укрепления онкологической службы за счет строительства новых онкологических учреждений, укрепления их материально-технической базы, развития цитологической службы, повышения эффективности профосмотров, дальнейшего изучения краевой патологии рака в регионах.

На съезде обсуждались вопросы канцерогенеза, проблемы ранней диагностики рака, варианты комплексного лечения. И в связи с низкой результативностью массовых профосмотров населения обсуждались проблемы, связанные с повышением их эффективности. Съезд послужил поистине толчком в деле укрепления и развития материальной базы онкологической службы. Были построены новые онкологические диспансеры, много было сделано по усилению лучевой службы, были созданы условия для широкого использования в практике онкологических учреждений и общелечебной сети цитологических методов исследования.

Второй Всероссийский съезд онкологов состоялся в городе Омске в 1980 г. Было отмечено улучшение материально-технического оснащения онкологических учреждений и строительство новых диспансеров. На съезде были выдвинуты задачи, связанные с повышением качества профилактических осмотров и усилением санитарно-противораковой пропаганды. Впервые был поставлен вопрос об использовании новых физических методов лечения в онкологии с применением лазера, магнитов, гипертермии, криотерапии. Серьезное внимание было уделено организации медицинского обслуживания инкурабельных онкологических больных. Съезд стимулировал разработку новых методов химиотерапии и внедрение этих методов в практику.

Третий Всероссийский съезд онкологов состоялся в городе Ростове-на-Дону в 1986 г. Его открыл Министр здравоохранения А.И. Потапов, который определил комплексные проблемы, связанные, прежде всего с укреплением и повышением роли онкологических школ России, нацелив их на формирование эффективных и общедоступных методов ранней диагностики рака, определив важное значение групп повышенного риска. Впервые была поднята проблема детской онкологии и указано на необходимость создания специализированных детских онкологических учреждений. Была также поставлена задача, связанная с повышением уровня диспансеризации населения страны. На съезде обсуждались вопросы эффективной организации противораковой борьбы с использованием анкет, автоматизированного скрининга, формирования контингентов повышенного риска. Кроме того, впервые был поднят вопрос о хирургических вмешательствах щадящих, насколько это возможно, и радикальных, насколько это необходимо.

Интересным аспектом съезда можно считать обсуждение таких вопросов, как рациональное планирование производства химиопрепаратов, планирование онкологической службы с учетом роста общего числа населения, обусловленного увеличением продолжительности жизни людей. Третий Всероссийский съезд онкологов в значительной степени стимулировал дальнейшее развитие диспансерного метода, формирование новых оригинальных методик массового скрининга, способствовал внедрению в практику массового самообладания и самоконтроля, а также серьезно



**ИСТОРИЧЕСКИЕ
ЭТАПЫ ОНКОЛОГИИ
В ПОСТАНОВЛЕНИЯХ
И РЕШЕНИЯХ
СЪЕЗДОВ**

способствовал разработке методов, обеспечивающих раннюю реабилитацию онкологических больных.

Очередному IV съезду онкологов, предшествовал девятилетний период, обусловленный политическими процессами перестройки государственности в стране, распадом СССР, сопровождавшийся неизменными в таких случаях неразберихами в осуществлении профессиональных контактов, финансовыми трудностями. Однако, стремление профессионалов сохранить онкологическую службу, решить назревшие проблемы одержало непростую победу и съезд был проведен в 1995 г. в городе Ростове-на-Дону.

На съезде были представлены все онкологические институты страны, все медицинские институты в лице заведующих кафедрами онкологии, все главные врачи онкологических диспансеров, видные ученые и практические онкологи. Всего в работе съезда принял участие 571 человек. Залогом единого онкологического пространства необходимо считать участие в работе съезда представителей ведущих онкологических школ ближнего зарубежья.

Здравоохранение Российской Федерации в течение последних лет функционировало в сложнейших социально-экономических условиях. В связи с недостаточным объемом финансирования резко сократились профилактические медицинские осмотры населения, затруднено развитие материально технической базы учреждений онкологической службы, существенно уменьшилась централизованная закупка оборудования и противоопухолевых химиотерапевтических препаратов. Требовалась переработка и адаптация к новым условиям функционирования здравоохранения директивных документов. Оставалась нерешенной сложная проблема штатных нормативов нагрузки на онколога-хирурга. При утвержденном нормативе нагрузка на врачебную должность в специализированном стационаре общей лечебной сети 12—15 коек, в специализированных отделениях онкологического стационара этот норматив колебался от 20 до 25 коек (при более тяжелом контингенте больных).

На съезде впервые был поставлен вопрос о необходимости разработки федеральных медико-экономических стандартов по онкологии, а для повышения уровня оказания специализированной помощи— использование лицензирования учреждений, оказывающих онкологическую помощь.

В повестку дня съезда ставились глобальные проблемы: химиотерапия во всем многообразии; принципиально новое видение лучевого лечения— не только на основе новейшей аппаратуры, но и методологически в виде самостоятельного органосохраняющего метода лечения, рассматривалась важная функциональная проблема реабилитации онкологических больных и улучшения качества их жизни, использование физических методов воздействия на опухоль.

В 2000 году в Казани состоялся V съезд онкологов России, который проходил в период, когда страна не оправилась от экономических трудностей. Открыли съезд Министр здравоохранения Ю. Л. Шевченко и Президент Республики Татарстан М. Ш. Шаймиев. Интерес к съезду был огромен— в его работе приняли участие более 1000 человек. Проблема ранней диагностики опухолей и профилактическое направление оставались актуальными. Доля больных с I—II стадиями выявленных при профосмотрах снизилась с 1986 года с 17% до 12,8%. Не решено было участие онкослужбы в формирующейся системе обязательного медицинского страхования. Деятельность фондов была ориентирована только на лечебную работу и то эти расходы покрывались частично.

Недостаточная онкологическая настороженность врачей в значительной мере объяснялась тем, что на вузовском этапе подготовки по онкологии уделялось всего 30—36 часов за 6 лет обучения. Была подчеркнута необходимость проведения

лечения онкологических больных только в онкоучреждениях. Проведенные на популяционном уровне в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова исследования показали, что 5-летняя выживаемость в специализированных онкологических учреждениях на 10-15% выше, чем в ЛПУ за счет более широкого использования комбинированного и комплексного лечения. В диспансерах начали создаваться стационары дневного пребывания, приказом МЗ РФ № 270 (от 12.09.97 г.) создавались межтерриториальные онкоотделения, отделения и центры паллиативной помощи. Этим же приказом предписывалось создание автоматизированных раковых регистров.

Резолюцией съезда было обращено внимание Минздрава РФ на необходимость ускорения утверждения Федеральной целевой программы по онкологии, регламентирования выдачи лицензий на диагностику и лечение больных злокачественными новообразованиями учреждениям онкологического профиля, а коммерческим структурам — только на диагностику. На этом съезде состоялось практическое оформление Ассоциации онкологов России. Председателем Правления Ассоциации был избран директор МНИОИ им. П.А. Герцена академик РАМН, профессор В.И. Чиссов.

На съезде были определены перспективные дальнейшие научные направления в диагностике и лечении опухолей всех локализаций. Отдельно были выделены реконструктивно-пластическая, эндоскопическая, малоинвазивная хирургия, проблема лучевой терапии, подчеркнута необходимость увеличения выпуска отечественных линейных ускорителей (пока производился только «ЛУЭР-20» с годовым выпуском 12—20 комплексов). Потребность в химиопрепаратах удовлетворялась только на 15—20%, преимущественно за счет импортных лекарств.

Следует отметить, что большинство решений и рекомендаций съездов онкологов принимались во внимание Министерством здравоохранения и Правительством России. В 2002 г. была принята Федеральная целевая программа по борьбе с социально-значимыми заболеваниями, были утверждены Федеральные стандарты высокотехнологичной медицинской помощи, разработана государственная концепция материально-технического переоснащения онкологических учреждений.

Очередной VI съезд состоялся в 2005 г. в гостеприимном Ростове-на-Дону. Коллектив Ростовского НИИ онкологии в третий раз радушно встретил делегатов и создал необходимые условия для творческой работы.

К этому времени во всех территориях уже функционировали главные внештатные онкологи при Департаментах здравоохранения, проводилась активная работа по внедрению приказа № 135 от 19.04.1999 г. по учету больных и внедрению автоматизированных систем ракового регистра. В онкологических диспансерах были введены в строй каньоны для линейных ускорителей (Московская, Сахалинская, Архангельская, Кировская, Новосибирская, Волгоградская, Челябинская, Тюменская, Свердловская, Липецкая области, Красноярский, Хабаровский и Ставропольский края). Построены новые лечебные корпуса и поликлиники в Новгородской и Орловской областях, республиках Чувашия и Адыгея, Приморском и Хабаровском краях.

Здравоохранение России переориентировало свои стратегические задачи. Если несколько лет назад наиболее острыми были вопросы его выживания, то на съезде обсуждались вопросы стратегического планирования, развития, упорядочения работы всего здравоохранения. Основной целью реформы здравоохранения России явилось улучшение состояния здоровья населения, обеспечение доступности медицинской помощи путем создания правовых, экономических и организационных условий предоставления медицинских услуг, виды, качество и объемы которых соответствуют уровню заболеваемости и потребностям населения, современному уровню развития медицинской науки.



Съезд был крайне обеспокоен рядом существенных негативных моментов в работе и обеспечении онкологической службы: внедрение современных методов диагностики и лечения сдерживается низким материально-техническим уровнем многих онкологических учреждений. Медицинская техника, используемая в них, морально и физически устарела. Обращает на себя внимание предпочтение закупок импортного оборудования и отсутствие поддержки отечественных производителей медицинской техники, хотя обслуживание и ремонт зарубежной техники обходится значительно дороже. При закупке химиопрепаратов не всегда учитывается структура заболеваемости и потребность онкологических учреждений. В противораковых программах недостаточный акцент делается на профилактику и раннюю диагностику опухолей. Существующий низкий уровень организации профилактических осмотров привел к увеличению частоты запущенных стадий злокачественных опухолей, в том числе визуальных локализаций. Задерживается утверждение стандартов диагностики и лечения злокачественных новообразований. Не решены вопросы межтерриториальных взаиморасчетов за пролеченного больного по системе обязательного медицинского страхования.

Делегатами съезда было обращено внимание на необходимость:

- дальнейшего изучения возможностей интраоперационной, лапаро-, торако- и медиастиноскопической ультразвуковой диагностики для уточнения истинной распространенности опухолевых процессов и резектабельности первичных и рецидивных опухолей;
- более широкого использования современных эндоскопических технологий на этапах уточняющей диагностики в различных противораковых программах, что позволит резко повысить процент раннего выявления и радикального лечения, основанных на применении высоких медицинских технологий, включая эндоскопическую, лазерную, плазменную, радиочастотную хирургию и фотодинамическую терапию;
- дальнейшего морфологического изучения рецидива онкологического заболевания с обязательным уточнением характеристик различных вариантов с целью выработки научно обоснованных рекомендаций и стандартов лечения;
- расширения возможностей цитологического метода исследования в уточнении гистогенеза, дифференцировки, степени распространения опухолевого процесса.

Решением съезда было решено разработать клинические протоколы методик диагностики и лечения злокачественных новообразований; представить для утверждения стандарты диагностики и лечения злокачественных новообразований по каждой локализации опухолей; организовать проведение паспортизации онкологических учреждений Российской Федерации с анализом кадрового состава, материально-технической базы диспансеров; разработать и представить в Минздравсоцразвития РФ для утверждения медицинские и экономические стандарты работы подразделений системы паллиативной помощи; дать предложения по разработке системы статистического учета больных, нуждающихся в паллиативной помощи.

В последующем решения съезда реализовались в виде переизданных «Алгоритмов диагностики и лечения опухолевых заболеваний» (2010 г.), подготовленных к изданию клинических протоколов обследования и лечения злокачественных новообразований, утвержденных федеральных стандартов по онкологии, порядков оказания медицинской помощи при онкологических заболеваниях (приказы Минздравсоцразвития РФ № 944-н от 2009 г. и Минздрава РФ № 915-н от 2012 г.). Ряд решений получил развитие в Федеральном законе № 323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». В частности, организацией охраны здоро-

вья к видам медицинской помощи официально отнесена паллиативная медицинская помощь, подчеркнут приоритет профилактики в сфере охраны здоровья.

Очередной VII съезд онкологов состоялся 13—14.12.2010 г. в г. Москве. Съезд проводился совместно с Всероссийской научно-практической конференцией «Совершенствование организации онкологической помощи населению Российской Федерации». Такой формат придавал съезду значимость общегосударственного мероприятия, т.к. концепцией развития здравоохранения до 2020 г. предусматриваются задачи, к решению которых должна быть привлечена не только онкологическая, но и общелечебная служба, первичное звено здравоохранения. Это:

- скрининг, мониторинг, диспансерное наблюдение;
- снижение смертности населения от онкологических заболеваний и влияние на увеличение продолжительности жизни;
- формирование здорового образа жизни населения;
- повышение качества и доступности онкологической помощи.

Вызывало беспокойство высокими показателями смертности при возрастающей онкозаболеваемости злокачественных новообразований. По данным на 2010 год заболеваемость в РФ составило 364,2 на 100 тыс. населения (для сравнения в Европе — 438,1; в Германии — 583,3; во Франции — 536,3) а показатель смертности — 204,4 на 100 тыс. населения (в указанных европейских странах, соответственно — 234,2; 257,9; 234,6). Разница в показателях заболеваемости и смертности в России свидетельствует о существенно большем показателе смертности, чем в ряде Европейских стран. Злокачественные новообразования в РФ занимают второе место среди всех причин смерти населения — 14,3 %. При этом в трудоспособном возрасте (15—59 лет) доля умерших от ЗНО составила 14,5 %, а в репродуктивном возрасте (20—44 года) в женской популяции — 14,8 %.

Меры, предпринимаемые в рамках Федеральной целевой программы по онкологии, реализуемой с 2002 года, оказались недостаточными для комплексного подхода к организации медицинской помощи онкологическим больным. В связи с этим с 2009 года Минздравсоцразвития России в рамках национального проекта «Здоровье» началась реализация Национальной онкологической программы, направленной на совершенствование организации оказания медицинской помощи онкологическим больным. В 2009 году в нее были включены учреждения 11 регионов и 2 федеральных государственных учреждения; в 2010 году дополнительно включены в программу 10 регионов и 3 федеральных учреждения.

По данным 2013 года в программу включено 59 субъектов РФ, 9 федеральных учреждений, 4 субъекта приобрели статус окружных. Для развития онкослужбы в рамках программы из консолидированного бюджета (федерального и территориальных) выделено более 44 млрд. рублей. В программу поэтапно до 2015 года планируется включить все субъекты Российской Федерации.

Минздравсоцразвития России поставил своей целью качественно преобразовать систему оказания первичной и специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи; усилить роль первичного медико-санитарного звена для раннего выявления злокачественных новообразований; повысить профессионализм медицинских работников.

Неотложными мерами по реализации программы явились:

- Приказ Минздравсоцразвития России от 3 декабря 2009 г. № 944н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи онкологическим больным;
- Приказ Минздравсоцразвития России от 20 апреля 2010 г. № 255н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями»;



**ИСТОРИЧЕСКИЕ
ЭТАПЫ ОНКОЛОГИИ
В ПОСТАНОВЛЕНИЯХ
И РЕШЕНИЯХ
СЪЕЗДОВ**

- Приказ Минздравсоцразвития России от 18 января 2010 г. № 16 «Определение порядка организации мониторинга реализации мероприятий, направленных на совершенствование организации онкологической помощи населению;
- Алгоритмы диагностики и стандарты лечения больных со злокачественными новообразованиями;

Основными причинами для разработки и принятия вышеперечисленных нормативных актов послужили:

- слабое развитие материально-технической базы онкологических учреждений из-за недостаточного финансирования;
- недостаточная коечная мощность многих онкологических диспансеров, сдерживающая открытие профильных отделений, в связи с чем затруднено внедрение современных лечебно-диагностических технологий;
- сокращение, а в некоторых территориях— приостановка функционирования районных онкологов, цитологических лабораторий, смотровых кабинетов;
- не имеющие тенденции к снижению в течение длительного времени показатели запущенности, обусловленные нечетким определением маршрутов пациентов от первого обращения к врачу до установления диагноза;
- неудовлетворительная работа первичного звена здравоохранения в отношении онкологической настороженности.

В результате реализации Национальной онкологической программы онкологическая служба по настоящему впервые начала получать реальную финансовую поддержку из федерального и региональных бюджетов, позволяющую постепенно модернизировать и расширять оснащенность не только специализированных учреждений, оказывающих медицинскую помощь онкологическим больным, но и лечебно-профилактическим учреждением общей лечебной сети.

Мероприятиями предусматривается:

- укрепление районного звена онкологов;
- организация межтерриториальных диагностических центров на базе крупных онкологических диспансеров;
- внедрение в практику работы территориальных онкологических учреждений высокотехнологичных методов диагностики и лечения;
- внедрение телемедицинских коммуникаций в лечебно-диагностический процесс онкологических учреждений;
- обеспечение доступности паллиативного лечения;
- мероприятия по материально-технической модернизации онкологической службы.

В развитие приказа Минздравсоцразвития России от 3 декабря 2009 г. № 944н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи онкологическим больным» во всех субъектах Российской Федерации изданы приказы органов управления здравоохранением о порядке маршрутизации пациентов при подозрении или выявлении злокачественных новообразований, определены алгоритмы первичного диагностического обследования.

За период, прошедший после VII съезда разработаны, согласованы и переданы на утверждение в МЗ РФ стандарты диагностики и лечение больных злокачественных новообразований основных локализаций. Ряд методов высокотехнологичной медицинской помощи внедрен в практику работы онкологических диспансеров. Широкое распространение в практической онкологии получили компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, видеоэндоскопия с высоким разрешением; микроэндоскопия с 150—1100 кратным увеличением; узкоспектральная, флуоресцентная и ультразвуковая эндоскопия.

Разработаны и внедрены в клиническую практику новые методики органосохраняющих оперативных вмешательств при ранних формах злокачественных опухолей основных локализаций, а также методики агрессивных расширенно-комбинированных операций с использованием физических методов (радиочастотной абляции, лазерной деструкции, фотодинамической терапии, криотерапии) при местно-распространенных формах рака и рецидивах заболевания. Внедрение методов микрохирургической пластики и реконструктивной хирургии позволило значительно расширить контингент больных, подлежащих хирургическому лечению, открыло дополнительные возможности их реабилитации и улучшения качества жизни.

За эти годы проведена большая работа по укреплению материально-технической базы радиотерапевтических отделений. Однако их мощности пока позволяют проводить лучевое лечение на современном уровне лишь половине нуждающихся в ней. Для решения этой проблемы сформированы проекты Концепции развития радиационной онкологии в России и Программы развития ядерной медицины. Приказом Минздравсоцразвития № 94-н от 09.02.2011 г. введена специальность «радиотерапия».

После распада СССР, Ассоциация онкологических, радиологических и рентгенологических Центров и Институтов стран СНГ приняла решение о проведении Съездов стран СНГ.

В послании Первому съезду онкологов стран СНГ (1996 г.) академик Н.Н. Трапезников отметил: «Объединяющей силой Первого съезда онкологов стран СНГ является восстановление утраченных по независимым от ученых причин научных и человеческих связей на благо развития науки и медицинской помощи нашим больным». VII съезд онкологов стран СНГ состоялся 5-7 сентября 2012 года в Астане (Казахстан).

В настоящее время ведется работа по формированию федерального ракового регистра на основе единой, внедренной в 62 субъектах, автоматизированной программы.

Большие трудности в работе территориальных раковых регистров создаются постепенно принятым положением, ограничивающим онкологов получение персонализированных данных об умерших, что приводит на отдельных территориях страны к искажению государственной отчетности по таким параметрам как: накопление контингентов онкологических больных (в том числе состоящих под наблюдением 5 и более лет), расчет одногодичной летальности и показателей выживаемости больных.

Для контроля реального состояния качества основных параметров эффективности противораковых мероприятий необходимо перейти к широкому использованию показателей наблюдаемой и относительной выживаемости онкологических больных по международному стандарту.

Реализации задач совершенствования медицинской помощи населению РФ при онкологических заболеваниях способствует указ Президента РФ В.В. Путина № 598 от 07.05.2012 г., в котором определена задача «обеспечить к 2018 году снижение смертности от новообразований (в том числе злокачественных) до 192,8 случая на 100 тыс. населения». Для этой цели определены этапные индикаторы— выявление ЗНО в I—II стадиях до 55,1%; снижение одногодичной летальности до 22,4%; увеличение удельного веса больных, состоящих на учете 5 лет и более до 53,6%.

Как показывает исторический взгляд на этапы развития онкологической службы в России принимаемые решения съездов онкологов не оставались без внимания, правительственных структур власти страны, которые рассматривают заинтересованное мнение профессиональной медицинской общественности как необходимое звено в принятии решений по укреплению здравоохранения и повышению качества медицинской помощи населению Российской Федерации.





**ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ
ОНКОЛОГИЯ
(«ПЕТРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»)**

Модификация морфофункционального состояния нейтрофилов в динамике рака шейки матки у женщин в репродуктивном периоде и в постменопаузе

Т.В. Абакумова, И.И. Антонеева, С.О. Генинг, Т.П. Генинг
ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск

Теория «иммуноредактирования», отражающая современные представления о взаимоотношениях растущей опухоли и иммунной системы, получает подтверждение в опытах по оценке функционального состояния нейтрофилов (Нф) *in vitro* (Klink et al, 2008) и в экспериментах на животных-опухоленосителях (Мальцева В.Н., 2007). Исследования стадий онкогенеза, на которых противоопухолевая активность Нф сменяется на проопухолевую, позволит уточнить представления о механизмах, при которых различный уровень одних и тех же процессов в Нф определяет разрушение или прогрессирование неоплазмы.

С целью изучения модификации морфо-функционального состояния в онкогенезе в Нф периферической крови первичных больных раком шейки матки (РШМ) на стадии Ia (начальный рак), Ib—IIa (местноограниченный рак), IIb—IV (распространенный рак) по FIGO, находящихся в репродуктивном периоде и в постменопаузе оценивали количество Нф, фагоцитарный индекс (ФИ, %), фагоцитарное число (ФЧ, у.е.), активность миелопероксидазы (МПО), кислой (КФ) и щелочной фосфатазы (ЩФ), уровень катионных белков (КБ) и активность в НСТ-тесте, а также ригидность мембраны Нф при исследовании на сканирующем зондовом микроскопе «Solver Pro» в полуконтактном режиме. Значимость различий между группами определяли с использованием U-критерия Манна-Уитни. В результате проведенных исследований установили значимое возрастание абсолютного количества Нф на стадии Ib—IIa ($4,2 \pm 0,52 \times 10^9/\text{л}$ в репродуктивном периоде и $4,2 \pm 0,49 \times 10^9/\text{л}$ в постменопаузе против $3,7 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ в контроле), которое продолжало нарастать на стадии IIb—IV у женщин в репродуктивном периоде ($6,5 \pm 0,82 \times 10^9/\text{л}$) и не изменялось в постменопаузе. ФИ, сниженный в норме у женщин в постменопаузе по сравнению с репродуктивным периодом, ($71,7 \pm 0,73\%$ против $75,4 \pm 0,74$), значимо снижается при РШМ; наиболее выраженное снижение имеет место в репродуктивном периоде на стадии Ib—IIa ($24,2 \pm 3,0\%$), и в постменопаузе на стадии IIb—IV ($27,7 \pm 9,8\%$). При этом сниженная активность КФ и ЩФ (наибольшее снижение в постменопаузе) позволяет предполагать фагоцитоз по незавершенному типу. Активность МПО снижена у больных в репродуктивном периоде ($1,84 \pm 0,28$ СЦК против $2,10 \pm 0,03$ СЦК в контроле) в стадии Ia, и у больных в постменопаузе в стадии Ib—IIa ($1,94 \pm 0,23$ СЦК против $2,07 \pm 0,03$ СЦК в контроле). На остальных клинических стадиях заболевания активность МПО значимо повышена в обеих возрастных группах. Активность Нф в спонтанном НСТ-тесте и уровень КБ значимо снижены в Ib—IIa стадии в обеих возрастных группах и повышена в остальных стадиях заболевания. Жесткость мембраны Нф существенно повышается в стадии Ib—IIa и составляет ($425,0 \pm 3,62$ Па в репродуктивном периоде и $431,4 \pm 2,70$ Па в постменопаузе против $360,80 \pm 14,10$ Па в контроле).

Таким образом, наиболее значимые изменения морфофункционального состояния Нф при РШМ имеют место на различных клинических стадиях заболевания у женщин в репродуктивном периоде и в постменопаузе, что, видимо, следует учитывать при разработке схем противоопухолевой терапии.

Работа поддержана грантом Президента РФ и государственным заданием МИНОБРНАУКИ России.



Использование компьютерной модели регуляторики щитовидной железы в исследовании риска неконтролируемого деления клеток фолликула**ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ
ОНКОЛОГИЯ
(«ПЕТРОВСКИЕ
ЧТЕНИЯ»)**А. А. Абдувалиев¹, М. С. Гильдиева², Б. Н. Хидиров³, М. Сайдалиева³, А. А. Хасанов³¹ Межвузовская научно-исследовательская лаборатория Ташкентской медицинской Академии, Ташкент;² Республиканский онкологический научный центр МЗ Республики Узбекистан, Ташкент;³ Центр разработки программных продуктов и аппаратно-программных комплексов при ТУИТ, Ташкент

В данной работе рассматриваются некоторые результаты анализа клеточных механизмов функционирования фолликула щитовидной железы (ФЩЖ) методами математического и компьютерного моделирования. Эти исследования направлены на определение основных закономерностей возникновения, развития и установления различных форм злокачественного новообразования, а также на выявление эффективных мер профилактики и возможных путей управления раковым процессом в организме.

Математическое моделирование клеточных процессов ФЩЖ осуществляется на основе: твердо установленных биологических закономерностей относительно механизмов управления функционированием клеточных сообществ, кооперативного характера биологических процессов, эффекта ингибирования конечным продуктом и особенностей комбинированной обратной связи жизненных явлений. В качестве класса математических уравнений для количественного анализа закономерностей функционирования клеточной системы ФЩЖ использованы функционально-дифференциальные уравнения регуляторики функциональной единицы клеточных сообществ — ФЕКС-многоклеточных организмов.

Существующие медико-биологические экспериментальные данные и теоретические положения о структурно-функциональной организации щитовидной железы на клеточном уровне позволяют строить математические модели для количественного анализа регуляторики численности клеточного сообщества фолликула щитовидной железы в норме и при патологиях на основе метода моделирования регуляторных механизмов живых систем и уравнений регуляторики клеточных сообществ. Наши модельные исследования показали, что хронический рост значения параметра размножения приводит к аномальному поведению численности клеточного сообщества фолликула щитовидной железы: нарушается стационарное состояние, возникают автоколебания с переходом к нерегулярным колебаниям с непредсказуемым размножением клеток фолликула щитовидной железы и далее — к эффекту «черной дыры», т. е. резкого срыва колебательных решений. Нерегулярные колебания и «черная дыра» идентифицируются неконтролируемым размножением и резким деструктивным изменением численности клеток фолликула щитовидной железы.

Роль тироксина в регуляции пролиферации опухолевых клеток молочной железы

А.А. Абдувалиев

Межвузовская научно-исследовательская лаборатория Ташкентской медицинской Академии, Ташкент

В случае возникновения генетических мутаций и, вследствие этого, невозможность регуляции пролиферации клеток молочной железы специфическими гормонами, такими как эстрогены и прогестерон, возможен механизм альтернативного регулирования роста и гибели опухолевых клеток, в частности, тироксином.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния тироксина (Т₄) на пролиферацию клеток рака молочной железы как с наличием, так и с отсутствием рецепторов к эстрогенам и прогестерону в условиях эксперимента *in vitro*.

После культивирования клеток рака молочной железы (получены из биопсийного материала пациентов) с наличием рецепторов к эстрогенам и прогестерону (опыт I) и отсутствием рецепторов к этим гормонам (опыт II), получения слоя средней плотности этих клеток, в лунки полистиролового планшета вносили Т₄ в концентрациях 10-4М, 10-6М и 10-8М. Антипролиферативный эффект Т₄ определяли по степени деструкции слоя клеток рака молочной железы (СД, %) используя формулу: $СД(\%) = (A \times 100) / 256$, где А—количество квадратов измерительной сетки (общее количество 256) в которых отсутствовали клетки или был нарушен контакт между ними.

Влияние Т₄ на пролиферацию опухолевых клеток в опыте I было незначительно и не позволяет говорить об активной регуляции этим гормоном процессов деления и роста опухолевых клеток молочной железы: в случае применения Т₄ в концентрации 10-4М СД клеток рака молочной железы с наличием рецепторов к эстрогенам и прогестерону составила $16 \pm 1,62\%$; в концентрации 10-6М — $14,125 \pm 2,26\%$; в концентрации 10-8М — $10,5 \pm 7,34\%$. Напротив, в опыте II, воздействие Т₄ на клетки рака молочной железы в концентрации 10-4М и 10-8М приводило к тому, что до половины опухолевых клеток оказывалось погибшими (СД равнялась $43,875 \pm 11,12\%$ и $50,25 \pm 1,47\%$ соответственно), тогда как в концентрации 10-6М аналогичный эффект практически не проявлялся (СД $6,0 \pm 0,98\%$) и цитотоксическое действие гормона было близко к контролю (СД $1,0 \pm 0,4\%$).

Заключение. Воздействие Т₄ на клетки рака молочной железы способно ингибировать пролиферацию этих клеток, при этом, подобная гормональная регуляция процессов деления клеток зависит от генетических особенностей трансформированных клеток.



Современные технологии морфологической диагностики опухолей человека**ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ
ОНКОЛОГИЯ
(«ПЕТРОВСКИЕ
ЧТЕНИЯ»)**

А. Ю. Абросимов, А. П. Шинкаркина
ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» МЗ РФ, Обнинск

Современная диагностика опухолей человека требует не только определения гистологического варианта и степени дифференцировки новообразования, но и обязательной оценки прогноза течения заболевания и возможного ответа на терапию. Современные методы морфологической диагностики основаны на использовании иммуногистохимического, цитогенетического и молекулярно-генетического методов. Благодаря успехам молекулярной биологии стали известны многие ключевые звенья канцерогенеза, и на основе этих данных создан новый класс таргетных препаратов для лечения онкологических больных.

Стандартами медицинской помощи онкологическим больным, утвержденными МЗ РФ, предусмотрено выполнение иммуноморфологических и молекулярно-генетических исследований, раскрывающих молекулярные механизмы, лежащие в основе развития злокачественных новообразований, установление которых у конкретного пациента может служить основанием для назначения таргетных препаратов.

Внедрение в практику патолого-анатомических отделений молекулярно-генетических исследований открыло реальную возможность современных подходов к диагностике онкологических заболеваний. В докладе на примере злокачественных опухолей четырех локализаций (рака молочной железы, немелкоклеточного рака легких, меланомы кожи и папиллярного рака щитовидной железы) показаны некоторые возможности иммуногистохимического и молекулярно-генетического методов диагностики.

В диагностике рака молочной железы особое внимание уделяется определению экспрессии трансмембранного белка семейства рецепторов эпидермального ростового фактора Erb B-2 (HER2). Семейство тирозинкиназных рецепторов — это одна из регуляторных систем передачи митогенного сигнала. При злокачественной трансформации происходит амплификация гена HER2, приводящая к гиперэкспрессии этого рецептора. Установление гиперэкспрессии иммуногистохимическим методом позволяет оценить чувствительность к таргетной терапии (блокаторам эпидермального ростового фактора) или сформулировать показания для использования FISH метода для подтверждения амплификации указанного гена.

В докладе показаны возможности анализа молекулярных нарушений (мутаций и делеций) 4 экзонов гена, кодирующего рецептор эпидермального ростового фактора в клетках немелкоклеточного рака легкого. Показаны примеры использования прямого секвенирования «горячих точек» указанного гена с целью установления точковых мутаций и делеций.

Терапевтической мишенью в таргетной терапии меланомы кожи может служить ген BRAF. Изучение точковых мутаций BRAF^{T1799A} в папиллярном раке щитовидной железы показало наличие связи частоты данного молекулярного нарушения с гистологическим вариантом рака. Классический вариант папиллярного рака обладал высокой частотой (93%) совпадений статуса BRAF в различных структурных компонентах опухоли, что создает объективную реальность успешного использования данного молекулярного нарушения в качестве диагностического маркера в предоперационном исследовании материала тонкоигольных пункционных биопсий независимо от пунктируемого компонента опухоли.

Клиническое значение полисомии 17 хромосомы при раке молочной железы

А. М. Авдалян, С. Ю. Бахарев, Н. М. Круглова, А. Ф. Лазарев
Алтайский филиал РОНЦ им. Н. Н. Блохина, Барнаул

В современной онкологической практике при лечении III—IV стадий рака молочной железы (РМЖ) в настоящее время одним из основополагающих и перспективных мер является выявление молекулярных факторов опухоли для оценки чувствительности к таргетной супрессии рецептора эпидермального фактора роста (Her2/Neu). Кроме того известно, что амплификация гена Her2/Neu является неблагоприятным прогностическим фактором, связанным с развитием метастазов и низкой 5-летней выживаемостью больных РМЖ. Вместе с тем отсутствие чувствительности к лечению трастузумабом при амплификации гена обнаружено в 20 % случаев по данным ряда авторов, а причины такой устойчивости до конца неясны. Рядом авторов было показано, что в основе устойчивости к таргетной терапии может лежать феномен полисомии по 17 хромосоме, которая чаще встречается в негативных, сомнительных и еще больше в Her2/позитивных случаях [G. Viale, 2011]. Целью нашего исследования стала характеристика полисомии при раке молочной железы у больных РМЖ и определение чувствительности к таргетной терапии случаев с полисомией по Chr17. В работе на материале 17 Her2/neu-позитивных (3+) случаев (инвазивная протоковая карцинома люминального типа В с метастазами в мягкие ткани и легкие), пролеченных трастузумабом паллиативно, используя хромогенную гибридизацию *in situ* с набором ДНК-зондов INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail было исследовано явление полисомии по 17 хромосоме. В 7 случаях была выявлена полисомия по 17 хромосоме в различных ее вариантах. Согласно классификации, предложенной S. Wang, (2002) в наших исследованиях 10 случаев были дисомны по 17 хромосоме (1,76—2,25 сигнала на клетку), тогда как у 7 случаев мы встретили полисомию 17 хромосомы. Из вариантов полисомии в 6 случаях был выявлен вариант с низкой степенью полисомии (2,26—3,75 сигнала на клетку) и 1 с высокой степенью полисомии (>3,76 сигнала на клетку). Гиподисомия по 17 хромосоме (<1,75 сигнала на клетку) в наших исследованиях отмечена не была. При оценке чувствительности к терапии случаев полисомии было выявлено, что во всех 7 случаях независимо от варианта полисомии метастатические очаги не изменились в течение полугода, а в 5 случаях из них появились новые. В тоже время в 8 из 10 случаев с амплификацией гена, но без полисомии, опухолевые очаги либо стабилизировались, либо уменьшились, но в 2 было констатировано увеличение метастатических очагов и появление новых. В целом, результаты работы свидетельствуют о том, что полисомия по 17 хромосоме наряду с другими клинико-морфологическими и биомолекулярными параметрами является фактором, обуславливающим устойчивость опухолевых клеток к таргетной терапии трастузумабом в случаях с амплификацией гена Her2/Neu.



Природные бензофураны и их роль в регуляции биосинтеза эстрогенов

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ
ОНКОЛОГИЯ
(«ПЕТРОВСКИЕ
ЧТЕНИЯ»)

Б. Ж. Азимова¹, А. А. Абдувалиев², Guolin Zhang⁴, Fei Wang⁴, М. С. Гильдиева³,
Т. С. Саатов¹

¹ *Институт биоорганической химии им. акад. О. Садыкова Академии наук Республики Узбекистан, Ташкент;*

² *Межвузовская научно-исследовательская лаборатория Ташкентской медицинской Академии, Ташкент;*

³ *Республиканский онкологический научный центр МЗ РУз, Ташкент;*

⁴ *Институт биологии Академии наук Китайской Народной республики, Чэнду*

Ароматаза — фермент, который относится к микросомальным ферментам надсемейства цитохромов P450, а именно ароматазы цитохрома P450 (P450arom, продукт CYP19gene). Этот фермент отвечает за связывание субстрата C19 андрогенных стероидов и катализирует ряд реакций, приводящих к образованию фенольных колец, характерных эстрогенам.

Цель: исследование регулирования биосинтеза эстрогенов и катаболизма тестостерона природными бензофуранами.

Материалы и методы исследований: при проведении исследований использовались эстроген-зависимые линии опухолевых штаммов молочной железы MCF-7 и SK-BR-2, остеосаркомы ROS 17/2.8 и карциномы яичников KGN. Природные бензофураны выделяли из растений семейства *Stygasaceae*. Активность ароматазы (пмоль) исследовали методом определения катаболизма тестостерона в час на мг клеточного белка. Концентрацию эстрадиола определяли с помощью коммерческих ИФА наборов Ekonzyme (Bio-Ekon Biotechnology Co., Ltd., Beijing, China).

Результаты. Бензофураны являются природными соединениями, выделенными из растений семейства *Stygasaceae*, в частности *Styga japonicum*, *S. formosanus*, *S. obassia*, *S. macranthus* и *S. officinalis*. Природные бензофураны обладают высокой биологической активностью. В более ранних исследованиях отмечают их инсектицидные, фунгицидные, антимикробные, антипролиферативные, цитотоксические и антиоксидантные свойства.

Проведенные исследования показали, что опухолевая линия клеток KGN обладает наибольшей чувствительностью к действию бензофуранов природного происхождения. Во всех исследуемых концентрациях растительные бензофураны эффективно снижали количество эстрогенов в опухолевых клетках. При воздействии бензофуранов в концентрации 1 ммоль количество эстрогенов в клетках KGN снижалось до 0,5554 пг/моль, в концентрации 10 ммоль — до 0,5642 пг/моль, в концентрации 100 ммоль — до 0,5149 пг/моль. В контроле аналогичный показатель составлял 0,7143 пг/моль, а при добавлении только субстрата (тестостерон) количество эстрогенов составляло 0,5644 пг/моль. Полученные нами из растений семейства *Stygasaceae* бензофураны, обладают высокой противоопухолевой активностью в отношении опухолевых клеток KGN вследствие ингибирования биосинтеза и катаболизма эстрогенов. Клетки линии KGN получены из стероидогенной опухоли яичника человека, обладают нормальными свойствами гранулезоподобных клеток и содержат функциональные рецепторы к фолликулостимулирующему гормону ФСГ. Клетки KGN имеют относительно высокую активность ароматазы, которая стимулируется ФСГ или ЦАМФ.

Выводы: природные бензофураны, ингибируя активность ароматазы и снижая содержание эстрогенных активаторов пролиферации, могут выступить в качестве эффективных натуральных противоопухолевых средств в борьбе с злокачественными новообразованиями яичников и молочной железы.

Исследование диагностической чувствительности опухолеассоциированного белка HE4 у онкоурологических больных

И. И. Алентов, Н. С. Сергеева, Б. Я. Алексеев, А. А. Крашенинников, Н. В. Маршутина
ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» МЗ РФ, Москва

Белок HE4 (human epididymis protein-4) является ингибитором протеаз в мужском репродуктивном тракте. Показана диагностическая значимость данного антигена (в сочетании с CA125) при злокачественных новообразованиях яичников и эндометрия. Данные о диагностической чувствительности HE4 для злокачественных новообразований других локализаций пока единичны.

Целью работы было исследование уровней HE4 в сыворотке крови (СК) онкоурологических больных.

Материалы и методы. В исследовании проанализированы результаты определения уровня HE4 в СК 110 больных (мужчин) с первично выявленными опухолями, из них у 48 диагностирован рак почки (РП), у 26 — рак предстательной железы (РПЖ) и у 36 — рак мочевого пузыря (РМП). Оценку уровней HE4 осуществляли на анализаторе ARCHITECT i1000SR (Abbott Diagnostics, США) с помощью тест-систем ARCHITECT HE4 (Abbott Diagnostics, США). В качестве верхней границы нормы — дискриминационного уровня (ДУ) HE4 использовали значение 70 пмоль/л.

Результаты. Средний уровень HE4 для всей обследованной группы больных РП (n=48) составил $95,8 \pm 9,2$ пмоль/л, т.е. превышал ДУ в 1,4 раза. Доля случаев превышения ДУ HE4 у пациентов со светлоклеточным РП составила 41,9% (13 из 31 пациента). У больных хромофобным (n=9) и папиллярным (n=8) РП уровень HE4 был повышен в 55,6% и 75% случаев, соответственно. У 9 из всех 48 больных раком почки (18,8%) значения креатинина в СК превышали верхнюю границу нормы, в связи с чем у этих пациентов нельзя исключить задержки выведения маркера и, как следствие, повышение его определяемой концентрации в СК. Сывороточные уровни HE4 у 39 больных без учета пациентов с гиперкреатининемией возрастали как с увеличением размеров и распространенностью первичной опухоли (от $74,6 \pm 13,0$ пмоль/л при T1 до $204,3$ пмоль/л при T4), так и при выявлении метастазов в лимфатических узлах (при N0 — $85,5 \pm 10,1$ пмоль/л, а при N2 — $177,4 \pm 15,1$ пмоль/л), а также отдаленных метастазов (при M0 — $86,7 \pm 9,7$ пмоль/л, а при M1 — $108,6 \pm 25,8$ пмоль/л).

Частота превышения порогового значения HE4 среди больных РПЖ составила 19,2% (5 из 26 пациентов). При этом у всех больных с концентрацией маркера выше ДУ выявили степень дифференцировки опухоли >7 баллов по шкале Глисона. Средний уровень маркера у больных РПЖ > 7 баллов по шкале Глисона (n=11) составил $76,1 \pm 6,9$ пмоль/л, у больных РПЖ ≤ 7 баллов по Глисон (n=15) — $39,3 \pm 3,6$ пмоль/л, а для всей обследованной группы — $54,5 \pm 5,2$ пмоль/л. Показатель HE4 возрастал с увеличением объема опухолевых масс (от 49,1 пмоль/л при T1-T2 до 70,4 пмоль/л при T3-T4).

Среди больных РМП сывороточные уровни HE4 были повышены в 27,8% случаев (10 из 36 пациентов), среднее значение маркера составило $76,5 \pm 8,9$ пмоль/л. При этом уровень HE4 возрастал с увеличением объема опухолевых масс: от 58,7 пмоль/л при T1 до 148,1 пмоль/л при T4.

Выводы: полученные данные отражают начальный этап исследования HE4 у мужчин с опухолями мочеполовых органов и обосновывают целесообразность дальнейшего изучения HE4 как возможного серологического ОМ в онкоурологии.



Противоопухолевая активность алкалоидов *Aconitum soongaricum* (Ranunculaceae) на моделях перевиваемых опухолей

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ

ОНКОЛОГИЯ

(«ПЕТРОВСКИЕ

ЧТЕНИЯ»)

А. Н. Алефиров¹, В. Г. Беспалов², А. Н. Стуков², Я. Г. Муразов², А. Л. Семёнов²¹ *Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург;*² *ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург*

Клубни аконита джунгарского *Aconitum soongaricum* Stapf. содержат алкалоиды аконитин, аконифин, зонгорин, неолин, напеллин, изоболдин, фенил-нафтиламин, караколидин и др., которые могут обладать противоопухолевым действием. Цель исследования — оценка противоопухолевой активности настойки аконита джунгарского (НАД) на моделях перевиваемых опухолей. Из клубней *A. soongaricum* в соответствии с Государственной Фармакопеей, XI выпуск, была приготовлена 10% НАД, содержащая 0,08% суммы алкалоидов. У мышей самок максимально переносимая доза (МПД) НАД в десятикратном разведении составила 16,3 мл/кг массы тела. Изучена противоопухолевая активность НАД на 5 моделях перевиваемых опухолей у 324 мышей самок линий BALB/c, DBA/2, C57Bl и F1 CBA×C57Bl. Мышам перевивали внутримышечно или подкожно карциному Эрлиха, карциному легкого Льюиса, меланому B16, внутрибрюшинно — лейкемию P388 и L1210. НАД вводили перорально в различных дозах и схемах. Препарат сравнения циклофосфамид вводили внутримышечно однократно в дозе 150 или 200 мг/кг. Лечение солидных опухолей начинали через 48 часов, лейкозов — через 24 часа после перевивки. Противоопухолевые эффекты оценивали по торможению роста опухоли (ТРО) и увеличению продолжительности жизни (УПЖ). Наиболее эффективным оказалось курсовое лечение НАД в МПД ежедневно в течение 5 дней, а также лечение по типу метромной терапии: в дозе 12,5 или 25% от МПД ежедневно в течение 20 или 30 дней. Статистически значимое максимальное ТРО у мышей с карциномой Эрлиха составило 59%, карциномой легкого Льюиса — 45%, меланомой B16 — 47%; УПЖ у мышей с лейкемией P388 — 36%, лейкемией L1210 — 33%. Изучена способность НАД ингибировать процесс метастазирования и повышать эффективность цитостатической терапии у 168 мышей самок F1 CBA×C57Bl с перевитой внутримышечно карциномой легкого Льюиса и меланомой B16. НАД вводили перорально в МПД ежедневно в течение 5 дней, начиная через 48 часов или 7 дней после перевивки опухоли. Циклофосфамид вводили внутримышечно по 100 мг/кг на 7 и 11 день после перевивки опухолей. НАД проявила умеренную антиметастатическую активность на метастазирование карциномы легких Льюиса и меланомы B16 в легкие и усиливала антиметастатические эффекты циклофосфамида по типу аддитивного действия. Изучена противоопухолевая активность НАД у 60 самок крыс Вистар с перевитой внутрибрюшинно опухолью яичника. Препарат сравнения цисплатин вводили однократно внутрибрюшинно в дозе 4 мг/кг. Лечение НАД и цисплатином начинали через 48 часов после перевивки опухоли яичника. При пероральном введении НАД в МПД (1,5 мл/кг без разведения) ежедневно в течение 5 дней УПЖ составило 52%, медиана продолжительности жизни увеличилась на 100%; противоопухолевое действие НАД было сравнимо с цисплатином. Достигнут аддитивный эффект схемы полихимиотерапии: цисплатин 4 мг/кг однократно + НАД по 1,5 мл/кг пятикратно; УПЖ при данной схеме полихимиотерапии составило 87%. Таким образом, алкалоиды *A. soongaricum* обладают широким спектром противоопухолевого действия на моделях перевиваемых опухолей у грызунов. В целом, выраженность противоопухо-

левых эффектов НАД уступала стандартным цитостатикам, но в некоторых опытах была сравнима с ними. По своей химической структуре алкалоиды *A. soongaricum* отличаются от применяемых сегодня в клинике препаратов, представляется перспективным создание на их основе нового противоопухолевого препарата.

Влияние фторацетата натрия на рост солидного рака Эрлиха

И. В. Аникин¹, Н. В. Гончаров², М. Л. Тындык¹, Г. Б. Плисс¹

¹ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

² ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург

Натриевая соль фторацетата натрия (ФАН) используется во многих странах для борьбы с грызунами. Главными причинами токсичности ФАН считаются дисбаланс ионов в клетках, осмотический дисбаланс и дефицит АТФ вследствие блокады митохондриальной аконитазы. Кроме того, накапливающийся цитрат блокирует фосфофруктокиназу и, как следствие, гликолиз. В связи с биохимическими особенностями токсического действия ФАН на энергетику и метаболизм клеток, представлялось интересным провести тестирование ФАН на противоопухолевую активность.

В работе использован рак Эрлиха—штамм перевиваемых опухолей мышей.

Рак Эрлиха перевивали мышам SHR под кожу правого бока в количестве 107 клеток в 0,2 мл физраствора. Спустя 72 часа после перевивки опухоли животным начинали вводить препарат в дозах 1,25 мг/кг подкожно 14 раз ежедневно.

Два раза в неделю измеряли длину и ширину опухолевых узлов. Объем опухоли рассчитывали по формуле: $V=(a*b^2)/2$, где *a*—больший, а *b*—меньший линейный размер узла. Эффективность терапии оценивали по торможению роста опухоли. Процент торможения роста рассчитывали по формуле: $(VK-VO)/VK*100\%$, где *VK*—средний объем опухоли в контрольной группе, а *VO*—средний объем опухоли в опытной группе.

Результаты тестирования ФАН на рост рака Эрлиха представлены в таблице:

группа	день после перевивки				
	0	13	17	22	26
контроль— физраствор					
среднее значение объема опухоли, мм ³	0	1271±149	2330±149	4887±539	6440±600
количество животных	14	14	11	11	11
ФАН, 1,25 мг/кг 14 раз					
среднее значение объема опухоли, мм ³	0	563±92*	1534±240*	2939±676*	3760±1069
количество животных	13	13	12	9	8
торможение роста опухоли		56%	34%	40%	42%

Фторацетат натрия проявляет на солидном раке Эрлиха статистически достоверную противоопухолевую активность, что дает основания для дополнительного изучения этого эффекта.



Противоопухолевый эффект ВРЯС1 и гемзара в режимах монотерапии и при комбинированном воздействии в эксперименте

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ

ОНКОЛОГИЯ

(«ПЕТРОВСКИЕ

ЧТЕНИЯ»)

И. В. Аникин¹, М. Л. Тындык¹, И. Г. Попович¹, М. А. Забежинский¹, Е. И. Федорос²,
В. П. Шипов², С. Е. Пигарев², В. Н. Анисимов¹

¹ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздравсоцразвития России;

² ООО «Нобель»

Целью исследования было изучение влияния ВР-С1 (платиносодержащего производного гуаниновых кислот), используемого в клинике аналогом пиримидина гемзара при монотерапии и в сочетании на рост перевиваемого солидного рака Эрлиха на мышах. В опыте использовали мышей-самок SHR весом 22–25 г, полученных из питомника РАМН «Рапполово». Опухоль перевивали подкожно в количестве 107 клеток. ВР-С1 и физиологический раствор, используемый в контрольной группе, начинали вводить подкожно через 72 ч. после перевивки опухоли 3 раза в неделю 9 раз в дозе 62,5 мг/кг. Гемзар вводили однократно внутривентриально через 72 ч. после перевивки в дозе 300 мг/кг. Наблюдение за мышами осуществляли до гибели животных. Два раза в неделю измеряли длину и ширину опухолевых узлов. Объем опухоли рассчитывали по формуле: $V=(a*b^2)/2$, где a — больший, а b — меньший линейный размер узла. Эффективность терапии оценивали по торможению роста опухоли, рассчитываемому по формуле: $(VK-VO)/VK*100\%$, где VK — средний объем опухоли в контрольной группе, а VO — средний объем опухоли в опытной группе

В контрольной группе №1 объем опухоли на 15, 21, 28, 34 и 38 дни после перевивки составлял 1049 ± 443 , 3414 ± 573 , 5197 ± 702 , 7722 ± 1253 и 8314 ± 1703 мм³ соответственно.

В группе №2, получавшей 62,5 мг/кг ВР-С1 9-кратно, в те же дни объем опухоли в мм³ (в скобках — процент торможения роста опухоли) составлял: 433 ± 107 (59%), $1233 \pm 268^*$ (64%), $2287 \pm 470^*$ (56%), $4182 \pm 902^*$ (46%) и 5246 ± 1211 (37%) (* — $p < 0,05$ по сравнению с контролем).

Аналогичные показатели в группе №3, получавшей 300 мг/кг гемзара однократно, в те же дни составляли: $35 \pm 11^*$ (97%), $169 \pm 65^*$ (95%), $527 \pm 216^*$ (90%), $1012 \pm 510^*$ (87%) и $1454 \pm 559^*$ (85%).

В группе №4, получавшей 62,5 мг/кг ВР-С1 9-кратно +300 мг/кг гемзара однократно, в те же дни соответствующие показатели составили $78 \pm 39^*$ (93%), $287 \pm 105^*$ (92%), $962 \pm 590^*$ (81%), $1752 \pm 958^*$ (77%) и $2246 \pm 1202^*$ (73%).

В группе №3 у одной мыши опухоль регрессировала. В группе №4 регрессировали 3 опухоли (различия с предыдущей группой статистически недостоверны).

При сравнении продолжительности жизни мышей после перевивки анализировали только данные по животным, у которых опухоли приводили к гибели. Число этих животных составило в группе №1 — 11, №2 — 10, №3 — 9, №4 — 7. Продолжительность жизни в днях (процент увеличения продолжительности жизни по сравнению с контролем) составила: в группе №1 — $52 \pm 5,0$; №2 — $65 \pm 5,9$ (26%); №3 — $75 \pm 9,0$ (45%); $p < 0,05$ по сравнению с контролем); №4 — $57 \pm 12,0$ (10%). Низкий показатель увеличения продолжительности жизни в группе №4 объясняется тем, что 30% мышей выжили и не использовались для обсева.

Таким образом, ВР-С1, гемзар и их комбинация проявляют противоопухолевую активность на экспериментальной модели рака Эрлиха. Токсичность при сочетанном применении препаратов не наблюдается.

Световой режим, старение и рак

В. Н. Анисимов³, И. А. Виноградова¹, М. Ф. Борисенков², А. В. Букалев¹, М. А. Забежинский³,
И. Г. Попович³, А. В. Панченко³, А. В. Семенченко³, М. Л. Тындык³, М. Н. Юрова³

¹ ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск;

² Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар;

³ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Воздействие света в ночное время (световое загрязнение) в последние годы увеличилось и стало существенной частью современного образа жизни, сопровождаясь множеством расстройств поведения и состояния здоровья, включая риск преждевременного старения, сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, сахарного диабета и рака. Обнаружено совпадение карт глобального распределения интенсивности светового загрязнения и частоты рака молочной железы и простаты у человека. Выявлена существенная положительная корреляция между географической широтой и частотой рака молочной железы, толстой кишки и матки. Количество случаев спонтанных опухолей и гибели из-за роста опухоли у мышей разных линий, включая трансгенных HER-2/неу, подвергнутых постоянному освещению или воздействию естественного светового режима на Севере, было значительно большим, чем у мышей, содержащихся при стандартном режиме освещения. Опухоли развивались раньше и чаще у крыс, содержащихся при постоянном освещении или естественном освещении Севера. Постоянное освещение обладает также промотирующим эффектом на химически индуцированный канцерогенез молочной железы, толстой кишки у грызунов. Воздействие света в ночные часы нарушает эндогенный циркадианный ритм, подавляет ночную секрецию эпифизом гормона мелатонина, обладающего антиканцерогенными свойствами. В опытах на различных моделях канцерогенеза было обнаружено, что применение мелатонина оказывает угнетающее влияние на развитие опухолей молочной железы, шейки матки и влагалища, кожи, подкожной клетчатки, легких, эндометрия, печени, толстой кишки у животных. Получены также убедительные экспериментальные доказательства того, что применение мелатонина препятствует преждевременному старению репродуктивной системы и организма в целом, предупреждает развитие иммунодепрессии, метаболического синдрома и опухолей различных локализаций, вызываемых световым загрязнением.

Полиморфизм генов эксцизионной репарации оснований ДНК у больных немелкоклеточным раком легкого

М. Л. Баканова, В. И. Минина, Я. А. Савченко, А. В. Рыжкова

ФГБУН «Институт экологии человека» Сибирского Отделения Российской Академии Наук, Кемерово

Рак легкого (РЛ) — широко распространенная форма злокачественных новообразований. 75—80% среди больных РЛ составляют больные немелкоклеточной формой РЛ (НМРЛ). Система репарации ДНК является первым барьером на пути возникновения геномной нестабильности и канцерогенеза под действием мутагенов. Считается, что большинство повреждений ДНК удаляется белками эксцизионной репарации оснований (base excision repair, BER). Среди генов, кодирующих ферменты



РАЗДЕЛ 1

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ («ПЕТРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»)

BER, интенсивно изучаются ассоциации риска РЛ и полиморфизмов генов: XRCC1, hOGG1, APE1, ADPRT. Целью исследования стал анализ полиморфизмов генов репарации ДНК у больных НМРЛ.

Материалы и методы. Был обследован 301 больной НМРЛ, поступивший на лечение в Кемеровский областной онкологический диспансер и 243 здоровых донора. Для изучения полиморфизмов генов репарации ДНК: APE1 Asp148Glu (T444G); hOGG1 Ser326Cys (C977G); XRCC1 Arg280His (G839A); ADPRT Val762Ala (T2285C) использовали коммерческую тест-систему «SNP-express» (НПФ «Литех», г. Москва). Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Силу ассоциации анализируемых признаков определяли с помощью величины относительного риска (OR), которую высчитывали по модифицированной формуле для малых выборок. Результаты и обсуждение. Была выявлена значимая положительная ассоциация РЛ с генотипами G/G, гена hOGG1 (OR=4,27, CI 95%:0,47—1,60). По остальным генам значимых ассоциаций выявлено не было. В литературе имеются работы, подтверждающие существование положительной ассоциации между генотипом G/G гена hOGG1 и немелкоклеточным раком легкого (Pharmacogenetics, 2004, 14(2): 103—112). Для аллеля hOGG1 326Cys установлена сниженная функциональная активность кодируемого им фермента (Carcinogenesis, 2007, 28(3): 657—664), что приводит к снижению индивидуальной способности к репарации повреждений ДНК и к возрастанию индивидуальной чувствительности к канцерогенам. Таким образом, представляется перспективным использовать полученные данные при формировании групп индивидуального риска НМРЛ.

Действие соединений КЯ42, КЯ48 и Дэкоцина (КЯ8) на синтез нуклеиновых кислот в опухолевых и в костномозговых клетках в сравнении с исходными алкалоидами

О. Ю. Баленков, А. А. Ибрагимов, З. М. Еникеева, Н. А. Агзамова, З. Ш. Аскарва
РОНЦ МЗ РУз, Ташкент

Важным моментом в изучении механизма противоопухолевого действия новых противоопухолевых соединений является их воздействие на синтетические процессы в нормальных и опухолевых клетках, особенно на синтез нуклеиновых кислот. Целью исследования было изучение такого воздействия новых соединений в широком диапазоне концентраций (от 0,01 до 100 мкг/мл) и различном времени преинкубирования (10 и 40 минут). При воздействии на опухолевые клетки РШМ-5 новые производные значительно подавляли синтез ДНК во всех рассмотренных концентрациях, так К-42 показывает существенное снижение синтеза ДНК во всех концентрациях от 38 до 98 %, при этом в максимуме концентрации уже в первые 10 мин наблюдается снижение синтеза ДНК до 96 %, которое в дальнейшем усиливается до 98 %. В дозе 10 мкг/мл (ТД) эффект К-42 — от 89 % до 93 %. Влияние К-48 в целом очень сходно с К-42: также наблюдается выраженное ингибирующее действие на этот процесс в опухолевых клетках уже в первые 10 мин в ТД (100 мкг/мл) 81 %, которое к 40-минутам усиливается до 91 %. Воздействие К-18 на синтез ДНК в опухолевых клетках в первые 10 минут в максимуме концентрации также достигает 73 %, которое потом несколько увеличивается до 78 %, в дозе 10 мкг/мл — более близкой

к ТД—от 41 % до 48 %. На синтез РНК в опухолевых клетках РШМ новые производные также проявляют заметное ингибирующее действие в макс концентрации (К-42 ингибирует синтез РНК от 97 до 99 % , К-48—от 67 до 79 %, и К-18—от 71 до 84 % соответственно через 10 и 40 минут). В ТД у К-42 эффект от 89 до 93 %, у К-18—от 21 до 58 %. На синтез ДНК в клетках костного мозга в первые 10 мин вещества К-42, К-48 и К-18 в концентрациях 0,01—1,0 в целом не оказывали влияния. В последующие 40 мин это действие в концентрации 1 мкг/мл у К-42—38 %, в ТД—49 %, у К-48—17 %, в ТД—47 % и у К-18—38 %, в ТД 58 %. В клетках костного мозга на синтез РНК при 10-минутной инкубации действие всех соединений в концентрациях 0,01—10 мкг/мл схоже, наблюдается небольшая стимуляция включения НЗ-уридина и только при 10-минутной инкубации в дозе 10 мкг/мл наблюдается до 38 % (К-42), 27 % (К-48) и до 28 % (К-18) торможения синтеза РНК. При 40-минутной инкубации в макс дозе этот эффект у веществ нарастает до 57 % (К-48), 47,0 (К-42) и 56 % (К-18). Сравнение воздействия исходных алкалоидов и их синтетических дериватов показывает, что если на модели штамма рака шейки матки (РШМ-5) колхицин и колхамин не проявили выраженного ингибирующего действия на синтез нуклеиновых кислот: в ТД 0,1—1 мкг/мл они подавляли синтез ДНК на 10—13 %, а синтез РНК в этих дозах алкалоиды стимулировали. Вещества, полученные на их основе, в силу резко сниженной токсичности, в ТД подавляли синтез ДНК клеток опухоли на 48, 66 и 91 %, а синтез РНК на 28, 93 и 79 %. На костномозговых клетках исходные алкалоиды подавляли синтез ДНК в дозах 0,1—1 мкг/мл до 35—48 %, а их новые дериваты ингибировали синтез ДНК в ТД соответственно на 27—58 %. Если на синтез РНК алкалоиды в указанных дозах оказывали стимулирующее действие (до 46—48 % стимуляции), то К-18, К-42 и К-48 ингибировали синтез РНК до 28, 58, 38 %.

Таким образом, новые препараты обладают более выраженным алкилирующим действием в сравнении с исходными алкалоидами на опухолевые клетки. Время воздействия исследуемых соединений на клетки в данном эксперименте было кратковременным, а клеточный цикл клеток костного мозга и опухолевых составляет примерно 21 час, поэтому ингибирующее действие веществ на синтез нуклеиновых кислот не может быть связано с блокадой клеточного деления в стадии митоза, и в данном случае можно говорить о воздействии веществ непосредственно на G- и S-периоды, где проходит синтез РНК и ДНК.

Действие колхицина и колхамина на синтез нуклеиновых кислот в опухолевых и в костномозговых клетках

О. Ю. Баленков, З. М. Еникеева
РОИЦ МЗ РУз, Ташкент

При изучении механизма противоопухолевого действия новых противоопухолевых соединений, полученных на основе колхицина и колхамина, на синтетические процессы нуклеиновых кислот в нормальных и опухолевых клетках, мы столкнулись с разноречивыми данными в литературе относительно характера воздействия колхицина и колхамина на синтез нуклеиновых кислот и зависимости эффекта от доз препаратов (Никольская И. С., Радзинская Л. И., 1987, Доброхотов В. Н. и др. 1983). В этой связи целью исследования было изучение воздействия этих алкалои-



РАЗДЕЛ 1

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ («ПЕТРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»)

дов в широком диапазоне концентраций (от 0,01 до 100 мкг/мл) и таком времени воздействия исследуемых соединений на клетки (10 и 40 минут), которое не может быть связано с блокадой клеточного деления в стадии митоза, поскольку клеточный цикл клеток костного мозга и опухолевых составляет примерно 21 час, и в данном случае можно говорить о воздействии веществ непосредственно на G- и S-периоды, где проходит синтез РНК и ДНК. На модели штамма рака шейки матки (РШМ-5) колхицин проявил следующее действие на синтез НК: в дозе 100 мкг/мл он подавлял синтез ДНК до 40 %, в ТД (ТД колхицина на мышах—0,2 мг/кг) 0,1-1 мкг/мл его воздействие на синтез ДНК было до 10 %. Синтез РНК опухоли в этих дозах он стимулировал, а в дозах 10—100 мкг/мл вызывал незначительный эффект в 6—13 %. Колхамин был более активен и подавлял синтез ДНК в дозе 100 мкг/мл до 60 %, в ТД 0,1—1 мкг/мл его воздействие на синтез ДНК было до 18 %. Синтез РНК на опухоли РШМ-5 в малых дозах колхамин также стимулировал, в дозах 10, 100 мкг/мл его действие было соответственно 13 и 30 %. Экспериментальные данные показали, что на клетках костного мозга по включению НЗ-тимидина колхицин в концентрациях от 1 до 100 мкг/мл значительно ингибирует синтез ДНК (от 35 до 77 % относительно контроля). Однако в ТД 0,1-1 мкг/мл его активность равна 15—35 %. Колхамин подобен колхицину по влиянию на синтез ДНК костного мозга: в концентрациях от 0,01 до 100 мкг/мл он ингибирует синтез ДНК (от 17 до 75 % относительно контроля), в ТД 0,1—1 мкг/мл его активность несколько выше и равна 32—48 %. На клетках костного мозга по включению НЗ-уридина, колхицин и колхамин в малых дозах (0,01 и 0,1 мкг/мл) в первые 10 мин начинают стимулировать синтез РНК (до 14—18 % стимуляции), и в дальнейшем эта стимуляция усиливается, достигая 48,0 и 46,0 % в дозе 1,0 мкг/мл. Более высокие дозы алкалоидов снижают стимуляцию синтеза РНК.: доза 10 мкг/мл до 31—42 %, доза 100 мкг/мл до 4—12 %. Таким образом, на использованной в нашем эксперименте модели опухолевого перевивного опухолевого штамма мышей рака шейки матки (РШМ-5) колхицин не проявил выраженного ингибирующего действия на синтез ДНК. Так, в первые 10 мин колхицин в дозе 100 мкг/мл практически не оказывают заметного влияния, затем проявляется некоторое торможение процесса— до 40 %, со снижением дозы эффект близок к контрольному уровню. На синтез РНК в опухолевых клетках РШМ-5 колхицин практически не показал какого-либо значимого эффекта: в дозе 100 мкг/мл наблюдалась ингибиция включения НЗ-уридина на 13 %, а в меньших концентрациях— даже стимуляция этого процесса. Колхамин по своему воздействию на синтез нуклеиновых кислот в клетках костного мозга и в опухолевых клетках РШМ-5 в целом сходен с таковым у колхицина. ингибирующее влияние на включение НЗ-тимидина в клетках РШМ-5 у колхамина более выражено: однако оно проявляется при концентрации 100 мкг/мл, тогда как ТД колхамина равно 2 мг/кг.

Уровень метаболитов эстрогена в крови, моче и опухолевой ткани у перименопаузальных и постменопаузальных больных раком молочной железы

В. А. Бандовкина, Е. М. Франциянц, Ю. С. Шатова, М. И. Верескунова, Л. П. Кучкина
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава
России

Поскольку молочная железа и матка являются гормонозависимыми органами, считается, что различные половые гормоны и/или их метаболиты, на разных этапах жизни женщины могут влиять на риск возникновения в них злокачественных новообразований. Цель исследования: изучить уровень 2-гидрокси- и 16-гидроксиэстрогена, а также их соотношение в биологических жидкостях и опухолевой ткани у перименопаузальных и менопаузальных больных раком молочной железы.

Были обследованы больные раком молочной железы: 7 женщин в перименопаузе — менструальный цикл отсутствует менее 1 года, средний возраст $48 \pm 3,3$ и 20 женщин в постменопаузе, менструальный цикл отсутствует более 5 лет, средний возраст $63,6 \pm 1,8$ лет. Уровень 2-гидрокси и 16-гидроксиметаболитов определяли в крови, моче и опухолевой ткани ИФА методом Эстромет 2/16. В качестве группы сравнения были обследованы 20 здоровых женщин аналогичного возраста, а также исследованы условно интактная ткань молочной железы, полученная в результате хирургической редукции у неопухолевых больных. Статистическая обработка полученных данных была осуществлена с помощью компьютерного пакета программы «Statistica 6,0», оценка достоверности произведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Проведенные исследования крови показали, что у женщин больных раком молочной железы, вне зависимости от длительности менопаузы, уровень 2-гидроксиэстрогена был снижен в 1,5—1,6 раз, а 16-гидроксиэстроген повышен в 2 раза по сравнению с физиологической нормой. В результате изменений в уровнях метаболитов соотношение 2ОН/16ОН снизилось в 2,7—3 раза, по сравнению со здоровыми женщинами.

Уровень метаболитов эстрогена в моче у перименопаузальных пациенток превышал норму в 2,5 раза — 2ОН и в 3,7 раз — 16ОН. В результате коэффициент соотношения был снижен в 1,5 раз. У постменопаузальных больных раком молочной железы по уровню гидрокси-метаболитов эстрогена в моче произошло деление на подгруппы: у 60% женщин уровень 2ОН-эстрогена был снижен в 1,6 раз, в то время как у остальных 40% — превышал норму в 2 раза. У 75% пациенток концентрация 16ОН-эстрогена превышала показатели у здоровых женщин — в 2,7 раза, тогда как у 25% — не отличалась от физиологической нормы. Несмотря на такое деление у всех постменопаузальных женщин, больных раком молочной железы, коэффициент соотношения 2ОН/16ОН был ниже нормы: у 55% в 1,3 раза, а у 45% — в 3,5 раза.

Опухолевая ткань молочной железы у больных РМЖ, вне зависимости от длительности менопаузы, характеризовалась крайне высоким метаболизмом эстрогена, что выразилось в повышении в 6,4—6,7 раз 2ОН эстрогена и в 9,7—10 раз 16ОН-эстрогена. У 2-х перименопаузальных женщин 16ОН-метаболит превышал норму более, чем в 26 раз. При этом коэффициент соотношения 2ОН/16ОН был снижен в 1,5—1,8 раз, по сравнению с физиологической нормой.

Таким образом, проведенные исследования выявили однонаправленные изменения в метаболизме эстрогена у больных раком молочной железы вне зависимости от возраста, как в биологических жидкостях (кровь и моча), так и непосредственно в опухолевой ткани, что может служить диагностическим критерием для выявления данной патологии.



**Изучение «острой» токсичности и кумуляции
противоопухолевого препарата из соевой муки,
обогащенного изофлавонами**

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ

ОНКОЛОГИЯ

(«ПЕТРОВСКИЕ

ЧТЕНИЯ»)

Ю.В. Береснева¹, Ф.А. Ибрагимов¹, Н.Л. Выпова¹, Ю.Ю. Ассесорова², А.А. Юсупова²,
М.В. Береснева³¹ *Институт биоорганической химии АН РУз, Ташкент;*² *Республиканский онкологический научный центр МЗ РУз;*³ *Национальный Университет им. Мирзо Улугбека*

Исследования последних лет показали, что связанные с соевым белком изофлавоны — генистеин, даидзеин и глицитеин — обладают антиканцерогенным профилактическим и лечебным эффектом [Singh A.V. et al, 2006, Wood C.E. et al, 2006].

В Институте биоорганической химии АН РУз получена стандартизированная комбинация полипептидов из соевой муки с молекулярной массой 12,5 — 79,0 кДа, богатая изофлавонами. Соевый белок, вводимый в монорезиме, оказывает выраженное противоопухолевое действие на штамме Саркома 180 (С180) (торможение роста опухоли (ТРО) по массе до 71,0% и по объему до 78,2%). Однако введение соевого белка в комплексной терапии с 5-фторурацилом усиливает противоопухолевое воздействие на 22% — 26%. При этом показатель ТРО достигает 92,7% по массе и 96,9% по объему.

Целью данного исследования было изучение «острой» токсичности и кумуляции полученного препарата.

Общее действие и «острую» токсичность субстанции соевого белка, обогащенного изофлавонами, определяли на мышах при однократном пероральном введении. Для определения параметров «острой» токсичности был использован метод Литчфилда и Уилкоксона. Препарат вводили перорально в дозах 40000, 5000, 6000, 8000, 10000 мг/кг. Каждая доза вещества исследовалась на 6 животных. Наблюдение вели в течение 14 дней.

При пероральном введении субстанции соевого белка, богатого изофлавонами, мышам в дозах 5000 — 10 000 мг/кг наблюдалось угнетение дыхания, которое проходило через 4 — 5 часов. Гибели животных на протяжении всего эксперимента не наблюдали. Средняя летальная доза LD50 для субстанции соевого белка, обогащенного изофлавонами, при однократном пероральном введении составила более 10 000 мг/кг. Таким образом, субстанция соевого белка, обогащенного изофлавонами, относится к V классу практически нетоксичных соединений.

Изучение кумуляции субстанции соевого белка, богатого изофлавонами, было проведено по методу Lima и другим, позволяющим оценить не только кумуляцию, но и привыкание. В задачу исследования входило — выявление возможного кумулятивного свойства у субстанции соевого белка, обогащенного изофлавонами. Опыты были поставлены на 10 мышах обоего пола массой 20 ± 2 г. Препарат вводили перорально.

Исследование кумуляции субстанции препарата показало, что общее состояние и поведение опытных животных не отличались от интактных групп. Гибели среди подопытных мышей не было, что позволяет сделать вывод об отсутствии кумулятивного свойства у субстанции препарата. Коэффициент кумуляции равен 1.

Гормонально-метаболические особенности и маркеры повреждения ДНК у постменопаузальных женщин онкологических больных с впервые выявленным сахарным диабетом: роль семейности диабета

Л.М. Берштейн, Д.А. Васильев, Т.Е. Порошина, И.Г. Коваленко, А.Г. Иевлева,
Е.Н. Имянитов, Е.В. Цырлина
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Заболевание сахарным диабетом 2 типа (СД2) повышает, хотя и в разной степени, риск развития некоторых злокачественных новообразований. Не менее важно, что сочетание рака и СД2 существенно снижает выживаемость онкологических больных, дополнительно характеризуя медицинскую и социальную значимость этой проблемы. Наличие СД2 в семье нередко причисляется к числу факторов, способствующих его еще большему распространению. Между тем, вопрос о том, меняется ли онкологическая заболеваемость у больных диабетом, имеющих родственников с СД2, и за счет каких механизмов, находится, по сути, на начальных этапах своего изучения.

К настоящему исследованию привлекались постменопаузальные женщины, часть из которых характеризовались впервые выявленной СД2/нарушенной толерантностью к глюкозе, а у других недавно было выявлено и злокачественное новообразование (ЗН+СД2), по большей части, в гормонозависимых тканях. Группе с сочетанием рака и нарушением углеводного обмена были свойственны более высокие значения массы тела, инсулинемии, эстрадиолемии, концентрации ИЛ-6 в сыворотке и активности глиоксалазы I (компонента системы детоксификации предшественника условно-мутагенных соединений метилглиоксаля) в мононуклеарах крови, а также большая величина предсказательного диабетического балльного индекса (преимущественно, за счет избытка массы тела и несколько большей частоты артериальной гипертензии). В то же время, та часть группы ЗН+СД2, которая имела родственников, страдавших диабетом, характеризовалась тенденцией к более низким значениям индекса массы тела, общего и висцерального жира, окружности талии, инсулинемии, гликированного гемоглобина и ИЛ-6 в крови, вязкости эритроцитарных мембран, процента комет в мононуклеарах и к более высокой активности глиоксалазы I в последних в сравнении с больными, неотягощенными семейностью по диабету. Эти результаты по своей направленности оказались, в своем большинстве (за исключением, в частности, уровня 8-гидроксидезоксигуанозина /8-OHdG/ в сыворотке, снижавшегося у больных семейным СД2 по сравнению с несемейным независимо от наличия злокачественного новообразования), противоположны тем, которые выявились при сравнении аналогичных подгрупп больных СД2, не имеющих онкопатологии. Заслуживает внимания, что, по полученным данным, частота носительства миморного аллеля G гена 8-оксогуанингликозилазы OGG1, вовлеченной в репарацию повреждений ДНК, в группах ЗН+СД2 и СД2 [всех, с семейной отягощенностью по диабету и без таковой] была равна, соответственно, 17,2%, 17,5% и 17,0%, с одной стороны, и 26,7% ($p > 0,1$), 20,0% ($p > 0,4$) и 32,4% ($p > 0,07$), с другой. Делается вывод о том, что наличие семейности по диабету может различным образом реализоваться в популяции диабетиков с большей или меньшей предрасположенностью к развитию злокачественных опухолей, механизмы чего, в том числе генетической природы, нуждаются в дальнейшем изучении.



Клинико-морфологическая характеристика и рецепторный фенотип больных раком молочной железы, страдающих и не страдающих диабетом: значение возрастного и семейного фактора

Л. М. Берштейн, Д. А. Васильев, Е. А. Туркевич, И. М. Коваленко, Г. А. Дашян
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Рост эпидемии сахарного диабета (по данным ВОЗ, суммарное число больных в 2012 г. превысило 340 млн. человек) ставит вопрос о ее последствиях для онкологической заболеваемости и смертности. Накопленные данные свидетельствуют о том, что наличие диабета 2 типа (СД2) с бóльшим постоянством отражается не столько на риске развития злокачественных новообразований, сколько на снижении показателей выживаемости онкологических больных. Причины этого феномена, как предполагается, разнообразны и нуждаются в изучении применительно к отдельным локализациям опухолей. В настоящей работе к анализу были привлечены сведения о 263 больных раком молочной железы (РМЖ), в течение 2009—2012 гг. обследовавшихся и лечившихся на онкомамологическом отделении (рук.— проф. В. Ф. Семиглазов) НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова. При этом, по данным лаборатории эндокринологии и материалам архива Института, 161 больная страдала СД2, у 102 пациентов признаков этого заболевания не имелось. Подбор для сравнительного анализа больных РМЖ без признаков диабета производился «вслепую» на основании двух признаков: сходства первой буквы фамилии и пребывания в клинике в то же время, что и включенная в анализ больная РМЖ, страдающая диабетом. Больные с сочетанием РМЖ и СД2 оказались достоверно старше ($62,3 \pm 0,7$), чем больные без диабета ($53,4 \pm 0,9$). На этом фоне в группе больных с СД2 были достоверно более высоки экспрессия рецепторов эстрогенов, ЭР ($6,01 \pm 0,24$ vs $5,03 \pm 0,34$) и рецепторов HER-2/neu ($1,01 \pm 0,08$ vs $0,69 \pm 0,1$) в опухоли и, в то же время, отмечалась невыраженная тенденция к снижению доли трижды-негативных новообразований ($12,0 \pm 2,7\%$ vs $16,9 \pm 4,1\%$). При достоверном снижении величины индекса N, описывающего состояние регионарных лимфоузлов ($0,79 \pm 0,08$ vs $1,13 \pm 0,07$), заболевание у больных СД характеризовалось, тем не менее, заметной тенденцией к более низкой степени дифференцировки опухоли, G (t по Стьюденту 1,85) и повышению частоты обнаружения отдаленных метастазов, M (t=1,75). Различий между двумя сравниваемыми группами по индексу массы тела, содержанию в опухоли рецепторов прогестерона, наибольшему размеру опухолевого узла и соотношению протоковых и дольковых форм РМЖ обнаружено не было. При сопоставлении группы «РМЖ+СД» с подгруппой «РМЖ без СД в возрасте 50 лет и старше» возрастные различия в пользу первой существенно уменьшились, но остались достоверными ($62,3 \pm 0,7$ vs $59,9 \pm 0,9$; t= 2,15); экспрессия HER-2/neu и ЭР у больных СД2 была, по-прежнему, более высокой, однако, в случае ЭР теперь только на уровне тенденции (t=1,75). Существенно, что бóльшая частота отдаленных метастазов достигла у больных СД2 в этом случае уровня статистической значимости (t=3,08) и, напротив, не отмечалось—в противоположность данным на всю группу—тенденции к меньшей выраженности у них вовлечения лимфоузлов. У больных группы «РМЖ+СД», имевших родственников с сахарным диабетом 2 типа (n=22), единственным отличием среди всех изучавшихся параметров от обследовавшейся в тот же временной период группы без случаев семейного диабета (n=61) явилось достоверное уменьшение размера опухоли

($19,7 \pm 2,2$ мм vs $25,5 \pm 1,9$ мм, $t=2,0$). Таким образом, больным с сочетанием рака молочной железы и диабета свойственно (особенно, в постменопаузальном периоде) более частое выявление HER-2/неу-позитивных вариантов новообразования и признаков отдаленного метастазирования, в то время как наличие диабета в семье эту ситуацию, как минимум, дополнительно не отягощает.

Часовые пояса, продолжительность жизни и рак

М. Ф. Борисенков

ФГБУН «Институт физиологии Коми» НЦ Уро РАН, Сыктывкар

В настоящее время ведутся интенсивные исследования, направленные на проверку гипотезы «циркадианной деструкции» (Stevens, 2005), согласно которой факторы, нарушающие функцию циркадианной системы, оказывают канцерогенное действие. Показано, что сменный режим труда, частые дальние перелеты на самолете, световое загрязнение, мутации часовых генов повышают риск развития гормонозависимых опухолей, что согласуется с гипотезой «циркадианной деструкции». Однако список факторов, вызывающих циркадианную деструкцию, постоянно пополняется. Одним из таких факторов, возможно, является увеличение размеров часовых поясов. На значительной территории часового пояса время по солнечным и социальным часам не совпадает. Это является причиной задержки фазы биологических часов у людей, проживающих вблизи западной его границы и, как следствие, повышения доли лиц, подверженных внешнему десинхронозу, получившему название «социальный джетлаг» (СДЛ) (Wittmann et al., 2006; Roenneberg et al., 2007). Чем больше размер часового пояса, тем больше расхождение между солнечными и социальными часами и выше вероятность возникновения СДЛ. Существуют страны, в которых размер часовых поясов увеличен в два (Россия) и даже в четыре раза (Китай), по сравнению со стандартной величиной, равной 15 градусам долготы принятой в остальных странах. Целью настоящего исследования является выяснение возможной связи между положением региона проживания в часовом поясе и размером часового пояса с СДЛ, продолжительностью жизни, заболеваемостью и смертностью от злокачественных новообразований. Проанализировали влияние положения региона проживания в часовом поясе на степень выраженности СДЛ у 5000 жителей 11 населенных пунктов (5 городов и 6 сел) Европейского севера России. В анализе контролировали влияние таких факторов, как широта, тип населенного пункта, пол, возраст, продолжительность сна, месяц рождения, фотопериод при рождении. Провели также анализ влияния положения региона проживания в часовом поясе на продолжительность жизни, заболеваемость и смертность от рака населения 59 регионов Европейской части России и продолжительность жизни населения 31 региона Китая. В анализе контролировали влияние таких факторов, как широта места проживания, уровень экономического развития, потребление электроэнергии и рождаемость. Использовали метод множественной линейной регрессии. В результате исследований показано, что СДЛ достоверно чаще встречается у жителей населенных пунктов, расположенных вблизи западной границы часового пояса. Заболеваемость и смертность от рака отдельных локализаций и продолжительность жизни достоверно зависят от положения региона проживания в часовом поясе. Рак головного и спинного мозга, молочной железы, тела матки и предстательной железы достоверно чаще выявляется



и является причиной смерти жителей регионов, расположенных вблизи западной границы часового пояса, а продолжительность жизни выше у населения, проживающего вблизи восточной его границы. С увеличением размера часового пояса увеличивается западно-восточный градиент продолжительности жизни. Таким образом, бесконтрольное увеличение размеров часовых поясов является потенциально канцерогенным фактором.

Анализ прижизненной заболеваемости у самцов крыс в различных режимах

А. В. Букалёв¹, И. А. Виноградова², Т. Н. Хилков², Ю. П. Матвеева²

¹ ГБУЗ республики Карелия, Республиканская больница им. В. А. Баранова;

² Петрозаводский государственный университет

Известно, что нарушение биоритмов организма приводит к развитию и дальнейшему прогрессированию дисхроноза. На северо-западе России (Республика Карелия, РК) наблюдается своеобразный фотопериодизм, проявляющийся длинным световым днем в весенне-летний период и короткой продолжительностью дня в осенне-зимний период. Естественное нарушение циркадианного ритма в виде сезонных колебаний освещенности изучено еще недостаточно. В нашей работе было исследовано влияние различных световых режимов (постоянное освещение—LL; постоянная темнота—DD; стандартный режим освещения—LD; 12 ч. С/12 ч. Т.; естественное освещение РК—NL) на динамику прижизненной заболеваемости у самцов крыс. Целью нашей работы явилось сравнительное изучение прижизненной заболеваемости крыс в различных условиях освещения, включая естественный световой режим в РК. В работе было использовано 500 крыс-самцов. В возрасте 25 дней животные были разделены на 4 группы и содержались в различных световых режимах. 1-ая группа крыс находилась в условиях режима LD; 2-ая группа находилась в условиях NL, учитывались особенности годовой фотопериодичности РК; 3-я группа крыс содержалась при режиме LL; животные 4-ой группы находились в условиях DD. У 3% самцов, находящихся в режиме LD, в возрасте 6 месяцев были обнаружены риниты; в 9 месяцев у 1,8% самцов встречались конъюнктивиты и кератиты; в 15 месяцев у 5,3%—пневмонии и у 1,8%—отиты. Катаракта и инфекции мочевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта у крыс-самцов в данном режиме освещения не были диагностированы. У самцов крыс, находящихся в LL освещении, в возрасте двух лет чаще встречались такие заболевания как риниты, отиты, пневмонии, конъюнктивиты и кератиты. В отличие от особей предыдущей группы данные заболевания проявлялись в более раннем возрасте: отиты, конъюнктивиты и кератиты—в возрасте 6 месяцев; пневмонии—в 12 месяцев. В условиях LL у самцов в возрасте двух лет были диагностированы: катаракта (23,1% крыс), инфекции мочевыводящих путей (3,4% особей) и ЖКТ (15,4% особей). Данные заболевания впервые были обнаружены в 15—18 месяцев. В NL режиме освещения у самцов риниты, конъюнктивиты и кератиты впервые были диагностированы в том же возрасте, что и у самцов в режиме LD, но количество животных с данными заболеваниями было большим, чем в стандартном режиме освещения. Так воспалительные заболевания глаз в возрасте 9 месяцев встречались у 3,1% особей (в режиме LD—1,8%), риниты в возрасте 6 месяцев—у 14,3% особей (в режиме LD—3%). Пневмонии впервые были обнаружены у самцов в этом режиме на 3 месяца раньше, чем у самцов в режиме

LD. В возрасте двух лет эти крысы чаще болели пневмониями, ринитами, воспалительными заболеваниями глаз, отитами. У самцов в режиме NL в 24-месячном возрасте, так же как и в режиме LL, были диагностированы катаракта, инфекции ЖКТ и мочевыводящих путей (17,8%; 13,1%; 2,6% особей, соответственно), которых не наблюдалось в режиме LD. В условиях полной темноты самцы крыс болели реже и данные заболевания у них были обнаружены в меньшем проценте случаев. Конъюнктивиты и кератиты впервые были диагностированы в возрасте 18 месяцев (14,3%), риниты—в возрасте 6 месяцев (1,9%). Практически не различалось количество крыс, имеющих пневмонию в NL и DD режимах освещения; более низкая заболеваемость пневмониями, кератитами и конъюнктивитами, косвенно указывает на стабильное состояние иммунной системы крыс.

Противоопухолевые и антиметастатические эффекты импульсно-периодического рентгеновского излучения на модели опухолевого роста мышей

М.А. Булдаков¹, Л.Ю. Ларкович², И.А. Климов¹, Н.В. Чердынцева¹, М.А. Большаков², В.В. Ростов³

¹ ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск;

² Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск;

³ Институт сильноточной электроники СО РАН, Томск

Проблема побочного действия высоких доз ионизирующего излучения остается одним из важнейших вопросов в терапии злокачественных опухолей. Для решения этой проблемы в настоящее время используют различные режимы фракционирования дозы, позволяющие значительно уменьшить дозу за сеанс, однако значение суммарной очаговой дозы остается достаточно высоким. Другим подходом является использование радиосенсибилизаторов и радиопротекторов для снижения радиорезистентности опухоли к действию излучения. В наших предыдущих исследованиях было показано, что импульсно-периодическое рентгеновское излучение (ИПРИ) способно на 95% ингибировать пролиферативную активность опухолевых клеток мышей *in vitro* и на 30—50% *in vivo*, при этом суммарная поглощенная доза не превышала 0,6Гр.

В настоящей работе была проведена оценка влияния ИПРИ на первичную опухоль и на процесс метастазирования в зависимости от поглощенной дозы на модели солидной опухоли у мышей. В работе использовались клетки карциномы легких Льюис, поддерживаемые на мышах линии C57Bl6 методом внутримышечной трансплантации в заднюю правую лапу. Облучение опухолевого узла проводилось локально. В качестве источника рентгеновского излучения использовалась установка «Синус-150», разработанная и сконструированная в Институте сильноточной электроники СО РАН, г.Томск, (длительность импульса 4 нс; энергия электронов 160 кЭв). Суммарная поглощенная доза составляла 0,12Гр (группа №1), 0,2Гр (группа №2) и 0,5Гр (группа №3). Все экспериментальные группы животных облучались на 6-е и 9-е сутки после трансплантации опухоли.

Начиная с 6-х суток после начала облучения во всех экспериментальных группах наблюдалось статистически значимое снижение объема опухолевого узла. Максимальный эффект отмечался в группе с наименьшей суммарной очаговой дозой. Так,



облучение карциномы легких Льюис с суммарной дозой 0,12Гр приводило к торможению роста опухоли на 69% по отношению к группе контроля, дозой 0,2Гр—на 56%, дозой 0,5Гр на 46%. При исследовании антиметастатического действия ИПРИ отмечалась иная зависимость эффекта от дозы. Наиболее высокий показатель торможения роста метастазов (учитывающий площадь метастазов в легких) отмечался в группе №3 и составил 72%. Наименьшее торможение роста метастазов отмечалось в группе №2 (58%). В группе №1 этот показатель не превышал 68%. Индекс ингибирования метастазирования (учитывающий количество метастазов в легких) был наибольшим в группах с суммарной поглощенной дозой 0,12 и 0,5Гр (84—85%), в то время как в группе №2 (0,2Гр), он не превышал 67%. Следует отметить, что для достижения таких же противоопухолевых эффектов при использовании неимпульсных рентгеновских излучений необходимо использовать дозы в диапазоне 10—20Гр.

Таким образом, противоопухолевый эффект ИПРИ может быть увеличен за счет использования различных режимов облучения. В случае использования импульсно-периодического режима воздействия не удастся зафиксировать линейную зависимость ингибирующего эффекта от поглощенной дозы.

Ассоциация полиморфных маркеров генов биотрансформации ксенобиотиков с риском развития опухолей разной локализации у жителей московского региона

А. М. Бурденный¹, В. И. Логинов², Т. П. Казубская³, Э. А. Брага²

¹ Учреждение РАН «ИБХФ им. Н.М. Эмануэля», Москва;

² ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва;

³ ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Рак легкого (РЛ) и молочной железы (РМЖ) являются наиболее часто диагностируемыми онкологическими заболеваниями в мире, с очень высоким показателем смертности (Jemal et al., 2010). В России ежегодно умирают от этих двух видов опухолей более 100000 человек (Чиссова и др., 2012). Важную роль в патогенезе этих видов рака наряду с онкогенами и генами онкосупрессорами играют гены-модификаторы, эффект которых во многом определяется средовыми факторами. Способность адаптироваться к повреждающим внешним факторам определяется генетически запрограммированной системой биотрансформации индивидуума (Garte et al., 2001; Gresner et al., 2007). Особый интерес среди них представляют гены, кодирующие ферменты второй фазы трансформации ксенобиотиков— GSTT1, GSTM1, GSTP1. При “нулевых генотипах” генов GSTM1 и GSTT1 и генотипе Val/Val гена GSTP1, происходит инактивация ферментов кодируемых этими генами, что в свою очередь приводит к повышению концентраций токсичных метаболитов в клетках (Lo H.W. & Ali-Osman F., 2007). Рядом исследований в других популяциях показано, что полиморфизмы генов GSTM1, GSTT1, GSTP1 служат фактором риска развития РМЖ и РЛ (Timofeeva et al., 2010; Ramalhinho et al., 2012). Поэтому целью нашего исследования являлось изучение делеционных полиморфизмов генов GSTM1 и GSTT1 и Ile/Val-полиморфизма 105 кодона гена GSTP1 и оценка частоты встречаемости комбинированных полиморфизмов этих генов у больных с РМЖ и РЛ у жителей москов-

ского региона. В исследовании приняли участие 140 пациенток с РМЖ, 88 пациенток с РЛ и 138 онкологически здоровых женщин. Обнаружена повышенная частота предрасполагающих аллелей и генотипов этих полиморфных маркеров у больных РМЖ и РЛ. Обнаружена достоверная ассоциация нулевых генотипов генов GSTT1 и GSTM1 с риском развития РМЖ (OR=1,89, OR=1,65, соответственно), а также нулевого генотипа гена GSTT1 с РЛ (OR=3,28). Обнаружена достоверная ассоциация нулевого генотипа гена GSTT1 и аллеля Val полиморфного маркера Ile105Val гена GSTP1 с риском развития РМЖ у женщин моложе 50 лет (OR=2,33, OR=2,31, соответственно). Следует также отметить, что риск развития РЛ у лиц старше 60 лет, имеющих нулевой генотип по гену GSTT1, повышен в 6 раз (OR=6,03). В отличие от рака молочной железы большинство случаев возникновения рака легкого (80-90%) обусловлено курением. Нулевой генотип гена GSTT1 встречался почти 3 раза чаще у курящих пациенток, чем у некурящих, а риск развития РЛ увеличивался в 5 раз по сравнению с некурящими, (OR=5,13), что согласуется с данными других авторов (Cabral et al., 2010). При анализе сочетаний предрасполагающих генотипов генов GSTM1, GSTT1 и GSTP1, было показано, что комбинация нулевых генотипов генов GSTM1 и GSTT1 связана с риском развития (OR=3,18) и РЛ (OR=3,15). Мы также показали, что сочетание трех генотипов встречается 7,5 раза чаще у больных РМЖ, при этом относительный риск развития составил 16,42 (OR=16,42). В целом, результаты работы свидетельствуют о важной роли генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в развитии рака молочной железы и рака легкого. Выявленные особенности могли бы быть использованы при разработке современных методов прогнозирования, профилактики и лечения рака молочной железы и рака легкого.

Внеклеточная низкомолекулярная ДНК в диагностике процесса апоптоза

И. Н. Васильева

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

Внеклеточная низкомолекулярная ДНК (НМ ДНК), состоящая из 150–180 пар нуклеотидов, появляется в результате протекания в клетках процесса апоптоза при различных патологиях, в том числе у онкологических больных. Цель работы — определение содержания внеклеточной НМ ДНК в качестве диагностического показателя протекания процессов апоптоза в организме у лабораторных животных и больных с различными патологиями. НМ ДНК выделяли из плазмы крови методом фенольной депротенинизации, фракционный состав оценивали методом электрофореза в полиакриламидном геле, и НМ ДНК клонировали и секвенировали. В опытах на крысах, подвергавшихся тотальному гамма-облучению всего тела в различных дозах, выявлено, что НМ ДНК появляется в плазме крови через несколько часов после облучения и ее количество пропорционально зависит от дозы. Через 5 часов после облучения в дозах от 2 до 100 Гр содержание НМ ДНК составляет от 12 до 338 нг/мл. Клонирование НМ ДНК крыс, облученных в дозах 8 и 100 Гр, показало, что обогащение нуклеотидами С+G и особенности первичной структуры характеризуют способность НМ ДНК к образованию стабильных нуклеосом. Скрининг по банку данных показал, что все фрагменты клонированной ДНК принадлежат различным участкам генома грызунов. НМ ДНК, выделенная после облучения в принципиаль-



но различных дозах 8 и 100Гр различается не только количественно, но и по содержанию динуклеотидов CpG и CpT, что указывает на ее происхождение из различных участков генома. У больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения наблюдалось увеличение содержания НМ ДНК в плазме крови в течение 3 дней после начала острого периода с различной динамикой выделения при ишемическом и геморрагическом типах. Через 3 часа после начала острого периода у пациентов с геморрагией содержание НМ ДНК было максимальным и составило 81 нг/мл, что было статистически достоверно выше, чем у пациентов с ишемией— 43 нг/мл. При ишемии пик содержания НМ ДНК (78 нг/мл) наблюдался через 1 сутки после начала заболевания. У больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в период ремиссии впервые отмечено снижение уровня НМ ДНК плазмы крови до 8 нг/мл, тогда как у больных хроническим необструктивным бронхитом содержание НМ ДНК было статистически достоверно выше и составило 23 нг/мл, такие же уровни НМ ДНК выявлены в плазме крови и у практически здоровых людей. Следовательно, у больных ХОБЛ в патогенезе болезни отмечается подавление процессов апоптоза. Можно провести аналогию с онкологическими больными, у которых часто выявляют уменьшение процессов апоптоза. Полученные в эксперименте и клинике данные свидетельствуют о четкой закономерности образования и особенностей структуры внеклеточной НМ ДНК, позволяющей использовать количественное определение НМ ДНК в плазме крови как показатель апоптоза при различных патологиях. Определение внеклеточной НМ ДНК может найти широкое применение в онкологии: как показатель эффективности новых противоопухолевых препаратов, тестируемых на лабораторных животных с перевиваемыми опухолями; для выявления лиц со сниженными процессами апоптоза, как возможного фактора повышенного риска возникновения злокачественных опухолей; в качестве показателя лечебного патоморфоза и мониторинга эффективности лечения у онкологических больных, проходящих лучевую и химиотерапию.

Экспериментальный канцерогенез печени, вызванный ортоаминоазотолуолом (ОААТ) у мышей в постнатальном онтогенезе

В. К. Верин, Г. Н. Титова, Э. Н. Мерабишвили, Г. Ф. Филимонова, В. В. Иванов, Б. И. Вереникина, Р. И. Волкова
БГОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» МЗ РФ», Санкт-Петербург

С красителями человек постоянно сталкивается в повседневной жизни, так как красители примешивают к пищевым продуктам, используют для окрашивания одежды, вносят в косметические средства. Канцерогенный краситель ОААТ используется в основном как индуктор экспериментальных опухолей. В данном эксперименте ОААТ вводился ежедневно через рот с помощью зонда в масляном растворе в количестве 45—50 мл на 1 кг веса животного. Опыт ставился на беспородных белых мышах, которым с одномесячного возраста вводился вышеуказанный канцероген. Имелись контрольные группы (интактные мыши и мыши, получавшие с 1-месячного возраста подсолнечное масло). У мышей опытной группы после 3—4 месяцев введения ОААТ печень приобретала белесоватый, иногда серовато-зеленый или темно-бурый цвет, позднее ее края становились зазубренными. Первые опу-

холевые узлы появлялись через 5 месяцев после начала эксперимента, а к 12-му месяцу они имелись в 90,4% случаев. Часто вся ткань пораженной печени имела бугристую поверхность и состояла из большого количества различных по величине (от 0,4 до 2,5 см в диаметре) и по цвету (чаще белесоваты реже желтоватые и буроватые) опухолевых узлов. Вес печени опытных животных на начальных этапах эксперимента мало отличался от веса печени контрольных групп. Вес пораженного органа значительно превышал вес печени мышей контрольных групп. В процессе экспериментального канцерогенеза печени мышей сначала наблюдались дистрофические изменения в сочетании с пролиферативной реакцией. В дальнейшем при некоторой стабилизации дистрофических явлений в печени нарастала диффузная гиперплазия клеточных элементов, которая постепенно усиливалась и приводила к развитию опухолевых узлов. Полученные в эксперименте опухоли печени принадлежали к гепатоцеллюлярным, холангиоцеллюлярным или к гепатохолангиоцеллюлярным. Введение подсолнечного масла в течение длительного времени приводило к появлению в печени клеток с гиперхромным ядром, к увеличению в цитоплазме гепатоцитов жировых вакуолей, к уменьшению в них гликогена, но опухолевые узлы не были обнаружены.

Экспериментальный канцерогенез печени, вызваны диметиламиноазотолуолом (ДАБ) у беспородных белых крыс в постнатальном онтогенезе по данным ряда поколений

В. К. Верин, Г. Н. Титова, Э. Н. Мерабишвили, В. В. Иванов, Р. И. Волкова, Б. И. Вереникина, Л. С. Чижикова
БГОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» МЗ РФ», Санкт-Петербург

Опыт ставился на 305 беспородных белых крысах. Канцероген вводился ежедневно через рот с помощью зонда в масляном растворе в количестве 45—50 мг на 1 кг веса животного (имелись контрольные группы). Применялся метод влажных мазков для определения течки, что позволяло установить день спаривания и определить срок беременности. Самки, находившиеся в опыте, получали ДАБ в течение периодов беременности и лактации. Новорожденные животные содержались с матерями до одномесячного возраста, затем они отсаживались и начинали получать то тот же канцероген, что и родители. Первое поколение составляли животные, родившиеся от родителей, которым давали канцероген в половозрелом возрасте. Второе поколение составляли крысы, родившиеся от разных родительских пар первого поколения. Третье поколение составляли животные, которые происходили от родительских пар второго поколения.

У крыс, которым канцероген вводился в половозрелом возрасте не менее одного года, частота образования опухолей печени составила 73%. Частота опухолей печени через год у крыс первого поколения—82%, во втором поколении—88%, в третьем—89%.

Материал исследовался систематически с применением общегистологических и некоторых гистохимических методик. Выяснилось, что ДАБ обладает трансплацентарным действием и вызывает в печени новорожденных животных изменения дистрофического и некробиотического характера. Печень одномесячных животных



также имела дистрофические и некробиотические изменения, что, вероятно связано с поступлением канцерогена с материнским молоком. Гепатоцеллюлярные опухоли образовывались из дифференцирующихся гепатоцитов, а холангиоцеллюлярные опухоли — из пролиферирующего эпителия внутривнутрипеченочных желчных протоков. Изменения клеток Купфера и соединительной ткани в процессе экспериментального канцерогенеза носят неспецифический характер. Наблюдалось учащение и ускорение развития опухолей печени крыс на протяжении трех последующих поколений.

Новый механизм опухолиПромоторного действия канцерогенов окружающей среды

М. С. Волков, В. А. Кобляков

НИИ Канцерогенеза ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» РАМН, Москва

Развитие опухоли под действием химических веществ состоит из двух стадий: инициации и промоции. Стадия инициации обусловлена наследуемыми изменениями в генетическом аппарате клетки. Стадия промоции реализуется в результате негенотоксического действия, стимулирующего избирательную пролиферацию инициированных клеток и блокирование в них апоптоза. Большую группу веществ, обладающих канцерогенными свойствами, составляют соединения, взаимодействующие в цитоплазме с Ah рецептором. Активированный этим взаимодействием Ah рецептор попадает в ядро, где функционирует как транскрипционный фактор. К лигандам Ah рецептора относятся флавоны, хлорированные углеводороды, а также полициклические ароматические углеводороды (ПАУ). Механизм иницирующего действия канцерогенных ПАУ хорошо известен, механизм же промоции изучен недостаточно. Предполагается, что стадия промоции реализуется благодаря активации цитоплазматического Ah рецептора. Однако имеются литературные данные, согласно которым эффекты, связанные с промоцией, могут реализовываться в системах, в которых Ah рецептор отсутствует или он не активен. В данной работе мы исследовали действие лигандов Ah рецептора таких, как канцерогенные ПАУ (бензо/а/пирена, 7,12-диметилбенз/а/антрацена, 3-метилхолантрена), флавоны (бета-нафтофлавоны), хлорированные углеводороды (ароклор 1254) на пролиферацию клеток, на экспрессию в клетках транскрипционного фактора NF-kB. В качестве клеточных моделей были использованы клетки гепатомы Нер G2, в которых экспрессируется Ah рецептор, и клетки гепатомы 27, в которых отсутствует экспрессия Ah рецептора. Стимуляция пролиферации в клетках гепатомы Нер G2 была слабее, чем в клетках гепатомы 27. Другой лиганд Ah рецептора — бета-нафтофлавоны также стимулировал пролиферацию более эффективно в клетках гепатомы 27 по сравнению с клетками гепатомы Нер G2. В то же время ароклор 1254 угнетал пролиферацию в обоих типах клеток. Чтобы выяснить, по какому сигнальному пути происходит стимуляция пролиферации при действии канцерогенных ПАУ и флавонов, мы сравнивали стимуляцию пролиферации в среде со стандартным содержанием сыворотки (10 %) и в среде с низким содержанием сыворотки (0,5 %). Действительно, в среде с низким содержанием сыворотки эффект стимуляции пролиферации был более выражен, чем в среде со стандартным уровнем сыворотки, что указывает на то, что стимуляция пролиферации при действии лигандов Ah рецептора происходит по тому же пути,

что и стимуляция при действии ростовых факторов. Для доказательства этого мы исследовали уровень активной, фосфорилированной формы ERK1/2 при действии бензо/а/пирена. Было показано, что канцерогенные ПАУ вызывают увеличение фосфорилированной формы ERK1/2. Важным элементом регуляции клеточной пролиферации является активация транскрипционного фактора NF-κB, который принимает участие как в передаче митогенного, так и антиапоптотического сигналов. Было показано, что NF-κB более эффективно активируется в клетках гепатомы 27, чем в клетках гепатомы Hep G2 канцерогенными ПАУ и бета-нафтофлавоном. Ароклор 1254 практически не влиял на активности NF-κB. В культуре клеток, находящихся в среде с низким содержанием сыворотки (0,5%), активация NF-κB было выше, чем в среде с нормальным содержанием сыворотки (10%). Активация NF-κB предполагает усиление антиапоптотической защиты клеток, что является необходимым элементом промоции. Таким образом, лиганды Ah рецептора канцерогенные ПАУ и бета-нафтофлавоны, в отличие от хлорированных углеводородов, вызывают изменения функционирования клеток, характерные для опухолевой промоции. Этот процесс не связан с функционированием Ah рецептора и реализуется по неизвестному механизму.

Работа поддержана грантами РФФИ — 12-04-31676 и 13-04-00282а.

Информативность FISH-анализа клеток осадка мочи для мониторинга рецидивов рака мочевого пузыря

И. Е. Воробцова, И. С. Колесникова, Д. А. Тимофеев, М. И. Школьник, М. В. Одинцова, Г. М. Жаринов
ФГБУ Российский Научный Центр Радиологии и Хирургических Технологий Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Общепринятым методом выявления рецидивов рака мочевого пузыря (РМП) является цистоскопическое обследование пациентов, осуществляемое через определённые интервалы времени после лечения. Опыт различных отечественных и зарубежных клиник показывает, что установленному протоколу наблюдения следует не более 40% больных, что обусловлено как субъективными (болезненность, травматичность процедуры), так и объективными (инфекция, гематурия, сужение уретры) причинами. Это диктует необходимость поиска неинвазивных методов диагностики рецидивов РМП, пригодных для систематических повторных обследований больных.

Цель работы: оценить информативность FISH-анализа слущенных уротелиальных клеток осадка мочи для выявления рецидивов РМП при использовании набора флуоресцентных ДНК-зондов UroVysion (Abbott Molecular, USA): к центромерным участкам 3,7 и 17 хромосом и к локусу 9p21.

Выборка пациентов состояла из 63 человек в возрасте от 32 до 87 лет, обследованных в интервале от 1 до 36 месяцев после лечения первичной опухоли. До цистоскопии у больных забирали образцы мочи, готовили препараты слущенных клеток, гибридизовали с набором ДНК-зондов UroVysion, анализировали под флуоресцентным микроскопом, оценивая случаи как положительные или отрицательные в соответствии с общепринятыми критериями.

Результаты цистоскопии и UroVysion теста совпали в 87% случаев. Рецидивы были выявлены у 30% выборки, у 6 пациентов при отрицательном результате цистоскопии результат UroVysion теста был положительным. У одного больного цистос-



копически рецидив был обнаружен лишь через 36 месяцев, тогда как UroVysion тест показал наличие опухоли на год раньше. У FISH-положительных пациентов было определено и количество (%) генетически аномальных уротелиоцитов на препарате. Выявлена положительная корреляция между стадией (pT), степенью злокачественности (G) опухоли и долей аномальных клеток. Это позволяет косвенно оценить гистологический профиль рецидивирующей опухоли при отсутствии повторных биопсий и выделить группы больных с высоким/низким риском прогрессии опухоли.

На группе из 30 пациентов, обследованных цистоскопически и с помощью теста UroVysion, оценивали также возможность диагностики РМП при использовании FISH ДНК-зонда, Vysis AURKA Spectrum Gold (Abbott Molecular, USA), специфичного к локусу 20q13, где локализован ген Auroга-киназы. Его гиперэкспрессия за счёт увеличения копияности наблюдается при разных опухолях и, в частности, при РМП. Препараты перегибридизовывали с зондами AURKA и анализировали под флуоресцентным микроскопом, подсчитывая количество сигналов в каждой из 100 проанализированных клеток. При отсутствии (по данным цистоскопии и UroVysion теста) опухоли у пациентов количество сигналов AURKA на клетку составило $2,03 \pm 0,01$ (1,96—2,14), а доля генетически аномальных клеток с количеством сигнала больше $2x$ — $2,18 \pm 0,34$ (0—8). У больных РМП те же показатели составили $2,90 \pm 0,18$ (2,20—3,71) и $34,13 \pm 7,23$ (12—84) соответственно. Совпадение результатов AURKA теста с данными цистоскопии и UroVysion наблюдалось в 93,5% случаев, что свидетельствует о возможности замены дорогостоящего набора UroVysion на значительно более дешёвый AURKA при мониторинге рецидивов РМП.

Модулирующее влияние rs1625895 гена TP53 на риск развития неходжкинских злокачественных лимфом

Е. Н. Воропаева¹, Т. И. Поспелова², М. И. Воевода¹

¹ ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН, Новосибирск;

² ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Проведенные в настоящее время популяционные исследования указывают на связь между наличием в семейном анамнезе гемобластозов и риском развития неходжкинских злокачественных лимфом (НХЗЛ). Считается, что эта предрасположенность может быть обусловлена врожденным полиморфизмом генов (Thiagalingam S. A., Cancer Res. 2006; 66(15):7379-85). В гене TP53 описаны более 40 полиморфизмов, которые могут приводить к синтезу белка p53 с измененными структурными и функциональными характеристиками. Среди них rs1625895, который заключается в замене G13494A в 6 интроне. Цель исследования: изучить распределение частот аллелей и генотипов rs1625895 гена TP53 у пациентов с НХЗЛ и установить их ассоциацию с риском развития заболевания. Было проведено исследование rs1625895 в гене TP53 у 239 пациентов с НХЗЛ (из них 117—с индолентными вариантами и 122—с агрессивными вариантами заболевания) и лиц контрольной группы. Установлено статистически значимое увеличение частоты аллеля G и гомозиготного генотипа G/G изучаемого полиморфизма среди пациентов с лимфомами в сравнении с контролем (87,3% и 76,2% при агрессивных, а также 87,2% и 76,9% при индолентных НХЗЛ против 77,5% ($p=0,002$) и 61,8% ($p=0,01$)).

в группе контроля, соответственно). Выявлено, что у лиц имеющих генотип G/G, риск развития НХЗЛ был в 2 раза выше общепопуляционного (OR=2,06; [95 % ДИ 1,24; 3,42] для индолентных и OR=1,98; [95 % ДИ 1,20; 3,26] для агрессивных вариантов заболевания). Также показано наличие статистически значимого снижения риска развития индолентных НХЗЛ у лиц, имеющих гетерозиготный генотип G/A (OR=0,56; [95 % ДИ 0,33;0,96]). В проведенном исследовании получены данные, свидетельствующие об ассоциации rs1625895 с предрасположенностью к развитию НХЗЛ, а также необходимости дальнейших исследований для определения биологического механизма и клинического значения того или иного генотипа rs1625895 гена TP53 при лимфомах.

Исследования токсикологии и общей фармакологии колхоламина (К-19)

Н. Л. Выпова, У. Махкамов, З. М. Еникеева
РОНЦ МЗ РУз, Ташкент

По результатам работы по изучению острой токсичности и противоопухолевой активности нового разрабатываемого в РОНЦ МЗ РУз препарата К-19 полученные данные о том, что К-19 относится к малотоксичным соединениям, обладает высокой активностью при парентеральном и пероральном введении и не менее активен на 2-х штаммах опухолей, чем препараты аналогичного тубулининтерактивного действия таксол и этопозид. В этой связи проводилось доклиническое изучение общей токсикологии, общей фармакологии, а также специфической токсикологии, что позволило сделать следующее заключение. Токсикологическое исследование К-19 при внутрибрюшинном применении в течение 15 дней с последующим восстановительным периодом в течение месяца, проведенное на 40 белых беспородных крысах обоего пола массой 150 ± 15 г, которым ежедневно, один раз в день 7 дней в неделю, внутрибрюшинно вводили К-19 в течение 15 дней в дозах 10, 20 и 40 мг/кг, показало, что при ежедневном внутрибрюшинном многократном введении препарат К-19 не влияет на поведение и динамику веса животных. К-19 не оказывает токсического действия на функцию почек. В дозе 40 мг/кг он обратимо влиял на АЛТ печени, а также на патоморфологию органов и тканей животных. К-19 при хроническом внутрибрюшинном введении крысам в дозах 10; и 20 мг/кг на 20—30% ускорял процесс свертывания крови, за счет ускорения тромбопластинообразования. Через один месяц восстановительного периода все эти показатели изменялись в пределах физиологической нормы. Субстанция препарата К-19 существенно не влияет на сердечно-сосудистую систему, дыхание, центральную и периферическую нервную системы. Все выше перечисленные данные позволяют сделать вывод о том, что препарат не оказывает токсического действия на организм животных. Исследование кумулятивного свойства субстанции препарата показало, что препарат обладает слабыми кумулятивным действием (коэф. кумуляции = 0,75). Изучение общей фармакологии К-19 показало, что на фоне К-19 рефлекторная возбудимость и судорожная готовность отсутствовали полностью. К-19 в дозе 5 мг/кг при в/в введении обладал прессорным действием. Препарат обладает седативным действием. Возможно, применение К-19 будет сочетаться с мышечной слабостью.



Коммерциализация научных проектов в онкологии— роль ИЦ «Сколково»

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ
ОНКОЛОГИЯ
(«ПЕТРОВСКИЕ
ЧТЕНИЯ»)

Ш.Х. Ганцев¹, А.Б. Полетаев², О.В. Гринько³, К. Умезава⁴, М. Шварц⁵, А. Бредберг⁶,
Д. Хисматуллин⁷, Р.А. Амиров¹, О.В. Крылов⁸

¹ Научно-исследовательский институт онкологии Башкирского государственного медицинского университета, Уфа

² Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН, Москва

³ Агентство стратегических инициатив, Москва

⁴ Лаборатория скрининга новых лекарственных препаратов, Университет Айчи, Токио, Япония

⁵ Институт биоинжиниринга и исследований в области рака, Лозанна, Швейцария

⁶ Отделение медицинской микробиологии, Университет Лунд, Мальмо, Швеция

⁷ Лаборатория биомеханики и биотранспорта, Университет Тюлейн, Новый Орлеан, США

⁸ Медицинский исследовательский центр «Иммункулус»8, Москва

Коммерциализация научных проектов в медицине и онкологии является злободневной, но не решенной проблемой. Причем эта ситуация прослеживается не только в России, но и во многих странах с развитой экономикой. С этой целью, по инициативе руководства нашей страны, стартовал проект ИЦ Сколково, целью которого было определение возможностей, конкурентоспособности, прибыльности научных проектов Российских ученых. Не детализируя структуру, другие особенности Сколковских возможностей, приведем некоторые данные по кластеру «Биомед». В конкурсах принимали участие более 1000 проектов. Из них по тематике «Онкология»—более 500 проектов. Экспертизу прошли около 60 проектов по тематике «Онкология». Российские онкологические учреждения представлены следующим образом: Москва—5, Санкт-Петербург—2, Уфа—1. В командах участниках кластера БиоМед представлены специалисты следующих стран—США, Япония, Швейцария, Германия, Швеция. Среди них имеются ученые мирового уровня, Нобелевские Лауреаты. Наши разработки, получившие поддержку ИЦ Сколково, касаются двух направлений: диагностики и лечения рака.

1. Разработка неиндивидуализированного метода специфической иммунотерапии злокачественных солидных опухолей.

2. Разработка и практическое внедрение нового метода ранней диагностики злокачественного опухолевого процесса.

3. Создание нового метода лечения рака молочной железы на основе препаратов, полученных путем стимуляции и индукции неоплазматического генеза.

4. Создание технологии лечения различных форм онкологических заболеваний, используя новый NF-kB ингибитор.

Эти исследования выполняются на нескольких базах: теоретические разработки, лабораторные исследования в Москве, Токио, Мальмо, Новом Орлеане. Клиническая часть этих исследований выполняется в Башкирском клиническом онкологическом диспансере (Уфа). Исходя из этого опыта, мы видим перспективы придания Башкирскому клиническому онкологическому диспансеру статуса Международного центра по разработке, экспертизе новых методов диагностики и лечения рака в качестве подразделения кластера БиоМед ИЦ Сколково.

На наш взгляд, ИЦ Сколково вносит неоценимый вклад в развитие медицинской науки, онкологии в частности, меняет мировоззрение ученых, создает необходимую базу для продвижения прорывных технологий, стирает межгосударственные границы и др.

Оценка мутационного статуса гена K-RAS у пациентов с колоректальным раком

И. Г. Гатауллин, М. Г. Гордеев, Р. К. Шакиров, Е. Ю. Ратнер
ГОУ ДПО КГМА Минздрава России;
ПФ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Казань

В общей структуре онкологической заболеваемости отмечается характерная тенденция роста числа больных колоректальным раком. Несмотря на относительную случайность мутагенеза в соматических тканях, охарактеризован ряд генов, мутации в которых тесно связаны с развитием рака толстой кишки, одним из которых является ген K-RAS. Частота мутаций K-RAS носит популяционный характер и варьирует от 27% во Франции и до 53% в Германии.

Цель исследования: Изучить частоту мутации в гене K-RAS у пациентов с колоректальным раком, проанализировать ассоциацию мутантного статуса с клинико-морфологическими характеристиками опухоли. Материалы и методы исследования: В исследование включены 65 больных колоректальным раком, получивших комбинированное лечение в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ». Пациентам был проведен генетический анализ на наличие мутации в гене K-RAS. Для генетической части исследования использовали гистологически верифицированные образцы ткани толстой кишки, полученные в ходе эндоскопии или оперативного вмешательства.

Результаты исследования: Частота мутации в 12—13 кодонах гена K-RAS выявлена у 16 пациентов из 65 больных колоректальным раком, что составляет 25%. Получен противоречивый результат при анализе ассоциации мутантного статуса гена с возрастом, полом и национальностью пациентов, а также со степенью инвазии стенки кишки и метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. У больных с мутацией в гене K-RAS чаще, чем при диком типе, выявляется низкодифференцированная аденокарцинома. Опухоли толстой кишки с мутантным типом гена K-RAS более склонны к развитию отдаленных метастазов в печень, чем опухоли с диким типом—31% против 14% соответственно, которые чаще имеют множественный характер. Годичная летальность у пациентов при мутированном типе гена K-RAS выше (19%), чем при диком типе (6%).

Заключение: мутация в гене K-RAS является независимым значимым прогностическим фактором. Стоит включить генетические исследования в стандарт обследования больных колоректальным раком в качестве предиктивных маркеров для оценки течения и прогноза заболевания.



Исследование влияния экотоксикантов на содержание тестостерона в сыворотке крови экспериментальных животных в условиях модельной канцеросистемы

М. С. Гильдиева¹, А. А. Абдувалиев², У. Б. Хусниддинова³, Л. М. Шарафетдинова³

¹ Республиканский онкологический научный центр МЗ Республики Узбекистан, Ташкент;

² Межвузовская научно-исследовательская лаборатория Ташкентской медицинской Академии;

³ Национальный Университет, Ташкент

Ключевым и конечным этапом синтеза эстрогенов является конверсия андростендиона до эстрона и конверсия тестостерона до эстрадиола, катализируемая ферментом ароматазой (эстрогенсинтетазой). Интерес к данному ферменту обусловлен его способностью влиять на локальный уровень эстрогена в ткани молочной железы. В большинстве опухолей молочных желез (до 70%) уровни эстрогена модулируют рост опухоли и зависят от активности ароматазы. Таким образом, активность фермента является маркером активности канцерогенных процессов. Локальное образование эстрогенов в гормонозависимых тканях следует рассматривать как важный детерминирующий фактор эстроген-индуцированного канцерогенеза, а повышенная активность ароматазы в опухоли может являться неблагоприятным прогностическим критерием при злокачественных новообразованиях.

Целью настоящего исследования явилось изучение действия экотоксикантов на изменение содержания тестостерона в сыворотке крови экспериментальных животных.

Экспериментальным животным было проведено введение в течение 30 дней экотоксикантов NaNO₃ (1,2 мг/кг, группа I), KNO₂ (30 мг/кг, группа II), совместное введение NaNO₃ + KNO₂ — группа III, группу IV составили контрольные животные, которым было проведено введение растворителя (физиологический раствор) в объеме и режимах опытных групп.

Использование NaNO₃ вызвало значительное увеличение содержания тестостерона в сыворотке крови до уровня $62,0 \pm 4,34$ нмоль/л. Введение экспериментальным животным KNO₂ не привело к статистически достоверному отличию содержания гормона по сравнению с контрольной группой IV. Совместное использование NaNO₃ + KNO₂ продемонстрировало, как и в случае с группой I, значительное увеличение уровня тестостерона — $63,0 \pm 4,41$ нмоль/л.

Заключение. Введение экспериментальным животным NaNO₃ в дозе 1,2 мг/кг индуцирует нарушение катаболизма андростероидов, что приводит к повышению уровня содержания тестостерона в сыворотке периферической крови. Это может служить демонстрацией сигнального пути индукции канцерогенеза экотоксикантами.

Особенности регуляции деятельности естественных киллеров при раке молочной железы

М. С. Гильдиева¹, А. А. Абдувалиев²

¹ Республиканский онкологический научный центр МЗ Республики Узбекистан, Ташкент;

² Межузовская научно-исследовательская лаборатория Ташкентской медицинской Академии

Иммунобиологический надзор в организме обеспечивается чрезвычайно гетерогенными механизмами, реализуемыми цитотоксическими эффекторными клетками. Эта система находится под строгим регуляторным контролем и обладает высокими компенсаторными возможностями. Особое место в этой системе занимают естественные киллерные клетки (ЕКК), являющиеся «первой линией обороны» против роста опухоли. Отмечено, что уровень активности ЕКК в большой степени зависит от генетических факторов, чем от внешних влияний.

Целью данной работы было изучение количественного содержания ЕКК и их активности у больных раком молочной железы с отягощенным семейным онкологическим анамнезом — синдром «раковая семья» — и у пациентов со спорадической формой.

Анализ показал, что как в группе пациентов с отягощенным онкологическим анамнезом (I), так и в группе пациентов со спорадическим раком молочной железы (II) наблюдается повышение содержания ЕКК $1,3 \pm 1,0$ в I группе; $19,12 \pm 0,5$ — во второй группе; $9,5 \pm 0,1$ — у здоровых; ($p < 0,05$).

Средняя активность ЕКК у 83% больных I группы была снижена до 38,3% и только у одной больной была близка к норме (51,6%). У большинства больных этой группы наряду со снижением ЕК-активности были выявлены существенные нарушения и в других звеньях иммунной системы.

У пациентов II группы индивидуальный показатель ЕК-активности значительно варьировал, поэтому больные были разделены на 2 подгруппы (IIa и IIb). В IIa подгруппу вошли больные, у которых ЕК-активность не превышала максимальных значений здоровых женщин и составила 50,8%, в подгруппе IIb ЕК-активность составила 76,3%, что можно объяснить более выраженным региональным метастазированием.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что у больных из «раковых семей» количественное содержание ЕКК незначительно отличалось от здоровых, но наблюдалось снижение их активности. У пациентов со спонтанным опухолевым процессом выявлено увеличение как количества ЕКК, так и повышение их активности, а также увеличение количества ЕКК с проявлением нормальной активности.



Исследование цитогенетического (мутагенного) действия производных трополоновых алкалоидов дэкоцина, К42 и К48

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ

ОНКОЛОГИЯ

(«ПЕТРОВСКИЕ

ЧТЕНИЯ»)

М. С. Гильдиева, Р. А. Якубова, З. М. Еникеева
РОНЦ МЗ РУз, Ташкент,

Несмотря на то, что клиническая онкология располагает большим рядом эффективных препаратов, однако, их выраженный общетоксический эффект, быстро развивающаяся резистентность организма к ним, а также разнообразие форм онкологических заболеваний диктует необходимость расширения арсенала действующих препаратов. Почти все цитостатики — выраженные мутагены, что ведет к определенным последствиям после их применения. Так, однократное введение циклофосфана вызывает у мышей длительно сохраняющиеся явления дезорганизации клеточного состава костного мозга, сопровождающиеся цитогенетическими нарушениями. Несомненно, нахождение препаратов, обладающих выраженным противоопухолевым эффектом и не обладающих мутагенным эффектом — большая удача для разработчика. На основе трополоновых алкалоидов разработаны новые препараты дэкоцин, К-42 и К-48, которые находятся на стадии предклинических (К-42 и К-48) или перешли на стадию клинических (дэкоцин) испытаний. Целью исследования был цитогенетический анализ клеток костного мозга после 8-кратного введения препаратов в терапевтических дозах, который позволяет оценить величину и характер мутагенной активности исследуемых соединений по таким критериям как количество хромосомных aberrаций, колхициновых митозов (к-митозов) и по наличию полиплоидных клеток. После воздействия дэкоцина на животных процент клеток с хромосомными aberrациями был равен 3,36%, количество к-митозов было вдвое выше, чем у колхицина, взятом в качестве контроля. Количество полиплоидных клеток в группе с дэкоцином было в 2,5 раза больше, чем в контроле. В группе с воздействием К-42 практически отсутствовали хромосомные aberrации в клетках (0,35%); количество к-митозов здесь было в 3,18 раза меньше, чем в контрольной группе (0,80%) и в 5,24 раза меньше, чем в группе с воздействием колхицином (3,33%). Количество полиплоидных клеток в группе К-42 было незначительным — 0,67%. В группе животных, на которых воздействовали соединением К-48, процент хромосомных aberrаций был близок к уровню контрольной группы и группы с воздействием колхицина (0,67%). Количество к-митозов было в 1,42 раза меньше, чем в контрольной группе и в 2,34 раза меньше, чем в группе животных, которым вводили колхицин (6,67%). При этом в группе с К-48 полиплоидные клетки практически не наблюдались (0,33%). Вторым отличием действия колхицина на костномозговые клетки от контрольной группы было увеличение в 2,3 раза количества клеток с к-митозами до 22,67%. Из 3-х рассматриваемых параметров при воздействия колхицина только уровень хромосомных aberrаций был на уровне контроля. Главным отличием в цитогенетическом действии веществ К-42 и К-48 от колхицина явилось резкое снижение количества клеток с к-митозами и полиплоидией.

Таким образом, изучение влияния препаратов на мутагенность методом цитогенетического анализа показало, что соединения К-42 и К-48 в терапевтических дозах не проявляют мутагенных свойств в отношении клеток костного мозга, свойственных для колхицина (к-митозы — 5,50%, полиплоидия — 22,67%). Воздействие Дэкоцина на клетки костного мозга характеризуется более выраженной мутагенностью: более выраженная полиплоидия — 43,33%, сопровождается и более энергичным

повреждением активно пролиферирующих клеток с наличием 3,36 % хромосомных aberrаций и 9,12% к-митозов, свойственных для тубулининтерактивных реагентов. Отсутствие мутагенности К-42 и К-48- веществ с выраженными алкилирующими свойствами нам бы хотелось объяснить их способностью вызывать индукцию КОЕс от 20 до 40 единиц.

Обследование женщин, страдающих раком эндометрия, на инфекции, передающиеся половым путем

Д. С. Глякин, А. В. Самойлова, А. Г. Гунин

ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова», Чебоксары

В последние десятилетия заболеваемость раком эндометрия в России занимает первое место среди злокачественных опухолей женской половой сферы. Ведущую роль в этиологии и патогенезе этого заболевания занимает гормональная концепция. Однако, все чаще проводятся исследования, изучающие иные, негормональные, патогенетические механизмы заболевания. По нашему мнению, представляет интерес вопрос о взаимоотношениях таких двух частых процессов в патологии человека, как воспаление и опухолевый рост. Общим направлением нашей работы является изучение роли хронических заболеваний органов малого таза в развитии рака эндометрия. Одним из этапов исследования является обследование пациенток, страдающих раком тела матки на инфекции, передающиеся половым путем (ИППП). На первом этапе было произведено выявление антител IgG к хламидиям, микоплазмам, уреоплазмам, ВПГ 2-го типа и ЦМВИ в крови 95 пациенток с раком эндометрия. Контрольную группу составили 90 женщин той же возрастной группы без данного заболевания. По всем видам ИППП отмечалась тенденция к увеличению частоты обнаружения IgG у пациенток с раком эндометрия по сравнению с контрольной группой (IgG к хламидиям: в основной группе—21,1%, в контрольной—12,2%; к микоплазмам: 38,9% и 26,6%; к уреоплазмам: 28,4% и 22,2%; к ВПГ 2: 24,2% и 18,8%; к ЦМВИ: 94,7% и 90%). Также изучалась зависимость между выявлением антител ИППП и степенью дифференцировки опухоли. Отмечено, что данные антитела чаще выявляются у пациенток с раком средней и низкой степени дифференцировки. Достоверное отличие обнаружено в группе хламидий и микоплазм. (IgG к хламидиям: при высокой степени дифференцировки— 15%, при низкой— 31,6%; к микоплазмам: 30% и 63,2%). Следующим этапом проводилось выявление возбудителей ИППП в тканях эндометрия. Для этого аспираты эндометрия, полученные методом Пайпел-биопсии, исследовались на хламидии, микоплазмы, уреоплазмы методом ПЦР (обследованы 60 пациенток основной группы, и 50 женщин контрольной группы). Данные исследования показали, что у женщин с раком эндометрия в эндометриальных тканях чаще встречаются все три вида исследуемых возбудителя, чем у женщин группы сравнения (в основной группе хламидии выявились в 8,3% случаев, микоплазмы— 11,6%, уреоплазмы— 15%; в контрольной группе хламидии выявились в 6% случаев, микоплазмы—8%, уреоплазмы—8%). Статистический анализ показал, что достоверное отличие между группами наблюдается при выявлении уреоплазм ($p < 0,05$). Сохранилась закономерность выявления возбудителей ИППП в тканях с меньшей степенью дифференцировки (выявление хламидий при высокой степени дифференцировки—20%, при низкой—40%; микоплазм—14,3%



и 28,6%, уреплазм—11,1% и 22,2%). Таким образом, возбудители ИППП и антитела IgG к ним чаще выявлялись у женщин, страдающих раком эндометрия, чем в контрольной группе, а также у пациенток со средней и низкой степенью дифференцировки опухоли. Следовательно, воспалительные процессы в эндометрии, особенно их хронические формы, содержат в себе некий онкогенный потенциал и могут являться как фоном, так и отягощающим фактором при развитии рака тела матки.

Работа поддержана РФФИ (12-04-00005; 12-04-31605).

Опыт применения ЛАК-терапии с ронколейкином в комплексном лечении рака яичника

Л. Ю. Голотина, Е. Ю. Златник

ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Разработка новых методов биотерапии онкологических заболеваний является одним из приоритетных направлений современной медицины. Применение иммунотерапии с помощью ЛАК-клеток в комплексном лечении рака яичников может способствовать улучшению его эффективности.

Нами предпринято изучение возможности использования аутологичной лимфы больных раком яичника для генерации ЛАК-клеток и проведения химиотерапии.

Лимфу грудного протока больных местно-распространенным и генерализованным раком яичника (350—400 мл) инкубировали с 2×10^6 МЕ ронколейкина (РЛ) 24—48 часов в полной культуральной среде в присутствии 5% CO₂. До и после культивирования изучали цитотоксическую активность лимфоцитов (НК-клеток) против клеток-мишеней K562 в цитотоксическом тесте, а также продукцию ими IL-2. ЛАК-терапию проводили на аутологичной лимфе в сочетании с аутолимфохимиотерапией (АЛХТ) 8 больным генерализованным раком яичника в неoadъювантном режиме: 1 млн. РЛ+1000 мл аутологичной лимфы, инкубация, затем внутривенное капельное введение. Неoadъювантную АЛХТ проводили по схеме CAP.

Результаты исследований показали, что экстракорпоральная обработка лимфы больных раком яичника РЛ приводит к повышению экспрессии на лимфоцитах рецептора CD8+, увеличению спонтанной и митоген-индуцированной РБТЛ, продукции IL-2, стимуляции функциональной активности НК-клеток, а также возрастанию чувствительности клеток-мишеней к действию эффекторов естественной цитотоксичности. У больных в динамике лечения с помощью АЛХТ+ЛАК на 25—30% повышалась исходно низкая функциональная активность Т- и В-лимфоцитов. Предлагаемое лечение в предоперационном периоде позволило улучшить состояние больных распространенным раком яичника, уменьшить степень распространенности опухолевого процесса, перевести больных из неоперабельного в операбельное состояние. У 5 больных констатирован положительный эффект (продолжительность жизни более 1 года). При дальнейшем наблюдении выявлено, что 2 больных прожили более 5 лет, периодически проходя химиотерапию по поводу рецидивов. Несмотря на то, что полученные данные еще малочисленны, они убедительно демонстрируют перспективу применения такого варианта использования ронколейкина в лечении больных раком яичника.

Влияние наночастиц железа на эффективность термохимиотерапии и выраженность эндотоксемии при лечении экспериментальных опухолей крыс

И. А. Горошинская, П. В. Светицкий, П. С. Качесова, Л. А. Немашкалова, А. П. Светицкий, И. В. Аединова
ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ, Ростов-на-Дону

Одной из важнейших задач современной онкологии является разработка эффективных методов консервативного лечения распространенных, нерезектабельных злокачественных опухолей. Для усиления химиолучевой терапии используется гипертермия. Однако исходная или приобретенная термотолерантность снижает эффект противоопухолевого лечения. Для повышения эффективности термохимиотерапии (ТермХТ) видится перспективным сочетание ее с интратуморальным введением наночастиц (НЧ) металла. Изучение возможностей положительного противоопухолевого синергизма ТермХТ и НЧ обусловило необходимость проведения экспериментальных исследований.

Исследование проведено на 26 крысах-самцах массой 220—250 г с лимфосаркомой Плисса. Животные были разделены на 3 группы: 1-я (8 крыс) — паратуморальное введение метотрексата в дозе 0,2 мг/кг с последующим локальным нагревом опухоли (42—43°С) электромагнитным излучателем с частотой 12,7 МГц в течение 10 мин; 2-я (8 крыс) — интратуморальное введение взвеси НЧ железа (диаметр частиц 30—70 нм) в количестве 1,25 мг/кг за 15 мин до проведения ТермХТ в том же режиме; 3-я контрольная группа (10 крыс) — животные с лимфосаркомой Плисса без воздействия. Животным 1 и 2 групп проведено по 5 сеансов ТермХТ с интервалом 48 часов. Животных декапитировали на 7 сутки после пятого воздействия. Критериями оценки противоопухолевого влияния служили масса опухоли (М), объем опухоли (V); процент торможения роста опухоли (ТРО%), индекс эффективности (ИЭ). Для оценки токсического действия определяли интегральные биохимические показатели эндогенной интоксикации: коэффициент интоксикации (КИ = МСМ254/ЭКА × 1000) и индекс токсичности (ИТ = ОКА/ЭКА - 1), где МСМ254 — содержание молекул средней массы, ОКА — общая концентрация альбумина, ЭКА — эффективная концентрация альбумина в плазме крови.

После окончания воздействий ТермХТ у животных первой группы в 25% случаях наблюдалась полная регрессия опухоли и в 25% случаях — значительное торможение ее роста (V ср. менее ¼ V ср. в контрольной группе). Средние значения объема и массы опухоли на момент забоя составили: 33,63 см³ и 36,5 г. В то же время у животных контрольной группы V ср. составило 60,0 см³, М ср. — 65,7 г. Процент торможения роста опухоли в первой группе по массе опухолевого узла (Тm%) был равен 44,32%, по объему опухоли (Тv%) — 43,36%, индекс эффективности воздействия — 1,8. При этом противоопухолевый эффект ТермХТ сопровождался наличием токсических реакций, о чем свидетельствовали значения интегральных показателей эндогенной интоксикации, которые достоверно не отличались от значений в контрольной группе.

Проведение ТермХТ в сочетании с введением НЧ железа привело к полной регрессии опухоли в 40% случаев и к значительному торможению роста опухоли в остальных 60%, средний объем опухоли составил 7,86 см³, средняя масса — 9,11 г, Тm% — 86,13%, Тv% — 86,76%, индекс эффективности — 7,2. Изучение биохимических показателей эндогенной интоксикации в плазме крови крыс, получавших



сеансы ТермХТ в комбинации с НЧ железа, выявило достоверное снижение КИ и ИТ по сравнению со значениями в первой группе на 43,2% и 41,4% соответственно. Таким образом, интратуморальное введение НЧ железа усиливает противоопухолевый эффект ТермХТ и способствует меньшей токсичности применяемого способа воздействия.

Иммуноферментный метод количественного определения свободных легких цепей иммуноглобулинов и перспективы его использования в диагностике и мониторинге моноклональных гаммапатий

И. В. Грязева, В. Б. Климович, М. П. Самойлович, А. В. Созина*

ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ, Санкт-Петербург;

*ГБОУ «СПбГМУ имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ», Санкт-Петербург

Моноклональные свободные легкие цепи (СЛЦ) иммуноглобулинов (Ig) являются маркерами множественной миеломы (ММ) и других моноклональных гаммапатий. Международная Рабочая группа по миеломе в 2008 году рекомендовала включить количественное определение сывороточных СЛЦ в дополнение к ранее принятым показателям для диагностики и мониторинга гаммапатий.

В норме СЛЦ в крови содержатся в низких концентрациях в присутствии 1000-кратного избытка связанных легких цепей, входящих в состав интактных Ig. Поэтому выявление СЛЦ требует чувствительных методов и высокоспецифичных иммунореагентов. На сегодня в лабораторной практике имеется дорогостоящий иммунонефелометрический метод определения СЛЦ (FREE-LITE), основанный на использовании поликлональных антител и имеющий порог определения 1-3 мкг/мл, что не позволяет выявлять СЛЦ в ряде биологических образцов без дополнительного концентрирования. Более высокий уровень чувствительности, специфичности и стандартизации может обеспечить использование моноклональных антител (МКАТ), однако ранее реагенты с необходимой совокупностью свойств не были известны.

С помощью гибридной технологии нами созданы четыре семейства МКАТ, распознающие детерминанты: 1) свободных λ -цепей, 2) свободных κ -цепей, 3) общие для свободных и связанных в Ig λ -цепей, 4) общие для свободных и связанных в Ig κ -цепей. На основе этих реагентов разработаны двухдетерминантные системы ИФА для количественного определения κ - и λ -СЛЦ. Специфичность систем изучена путем добавления в растворы очищенных СЛЦ 1000-кратного избытка молекул нативных Ig. Чувствительность определения СЛЦ в системах составляет 0,005 мкг/мл для κ -цепей и 0,003 мкг/мл — для λ -цепей. Интервал рабочих концентраций для κ - и λ -цепей находится в пределах 0,01 — 0,5 мкг/мл. Измерение нормальных значений в сыворотке крови и моче проводили в образцах, полученных от 30 здоровых лиц в возрасте от 25 до 75 лет. Концентрация свободных κ -цепей в сыворотке составила — $6,7 \pm 2,1$ мкг/мл, в моче — $4,2 \pm 3,8$ мкг/мл, λ -цепей — $4,7 \pm 2,0$ мкг/мл и $1,6 \pm 1,0$ мкг/мл, соответственно. Соотношение концентраций свободных κ - и λ -цепей (κ/λ -соотношение) считается высокочувствительным и информативным показателем для оценки поли- или моноклональной природы СЛЦ. В образцах донорской сыворотки оно составляло $1,56 \pm 0,5$, в моче — $2,2 \pm 1,7$.

Для апробации систем на клиническом материале были исследованы 34 парных образца сыворотки крови и мочи от больных ММ с продукцией моноклональных Ig. В 87,5% сывороток и в 75% образцов мочи от пациентов с продукцией иммуноглобулинов κ -типа значения κ/λ -соотношения были повышенными и составляли от 5,2 до 256 в сыворотке и от 9,3 до 1212 в моче. У пациентов с продукцией иммуноглобулинов λ -типа значения κ/λ -соотношения были сниженными в 78% сывороток (от 0,5 до 0,0016) и в 50% образцов мочи (от 0,2 до 0,01).

Разработанные на основе МКАТ иммунометрические системы для определения свободных κ - и λ -цепей обладают высокой специфичностью и чувствительностью и позволяют проводить исследования в лабораториях, обладающих оснащением для иммуноферментного анализа.

Канцерогенез легких, индуцируемый уретаном у мышей SHR в условиях постоянного освещения

Е. А. Губарева, А. В. Панченко

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

Установлено, работа в ночное время является канцерогенным фактором. В экспериментах также было показано увеличение частоты развития опухолей под воздействием постоянного освещения. Мелатонин—гормон эпифиза, продуцируемый в ночное время, обладает различными биологическими эффектами, в частности ингибирует канцерогенез. Данные о взаимосвязи химического канцерогенеза, нарушений светового режима и введения мелатонина весьма немногочисленны. Целью работы была оценка влияния режима освещения, введения экзогенного мелатонина на канцерогенез легких, индуцированный уретаном у мышей. Опыты проведены на 120 самцах аутбредных мышей SHR в возрасте 3 мес. массой тела 25—30 г. Всем животным внутрибрюшинно однократно был введен уретан, растворенный в 0,9% стерильном растворе NaCl (1 г/кг). Затем мышей разделили путем рандомизации на 4 группы по 30 животных. 1 и 2 группы были помещены в условия 12 часовой смены дня и ночи (LD), а 3 и 4 группы—в условия постоянного освещения (LL). Группы 2 и 4 со следующего дня после введения канцерогена получали раствор мелатонина (Sigma, США) в питьевой воде (MT, 20 мг/л) в ночные часы (с 20:00 ч. до 08:00 ч.). Эксперимент был остановлен через 45 недель после введения канцерогена. Всех животных вскрывали. Под лупой подсчитывали число и размеры опухолевых узлов в легких. На основании измерения опухолевых узлов в легких было выделено 3 группы новообразований: малые (≤ 1 мм), средние (1,1—2 мм) и крупные (> 2 мм). Опухолевые узлы, а также ткани и органы, подозрительные на наличие новообразований, иссекали и фиксировали в 10% нейтральном формалине. После традиционной гистологической обработки кусочки органов заливали в парафин, готовили срезы толщиной 3 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. Выявленные новообразования классифицировали согласно рекомендациям МАИР. Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием критериев Манна-Уитни и Хи-квадрат с помощью пакета прикладных программ «Statistica 8.0». Количество эффективных животных (доживших до первого случая обнаружения опухоли легкого) составило: в группе LD—27, LD+MT—23, LL—28 и LL+MT—24. Частота животных с опухолями легкого составила 100% в группе LD, 91% в группе



LD+MT, 89% в группе LL и 96% в группе LL+MT. Среди опухолей легкого были выявлены аденомы тубулярного и трабекулярного строения и аденокарциномы, чаще всего папиллярного строения. Достоверных отличий в частоте доброкачественных и злокачественных опухолей легкого выявлено не было. В группе LD частота аденом/аденокарцином легкого составила 48%/52%, в группе LD+MT—48%/43%, в группе LL—36%/53%, в группе LL+MT—50%/46%. Множественность опухолей в группах достоверно не отличалась. При этом среднее число опухолей у животных с опухолью составило в группе LD $15 \pm 2,75$, в группе LD+MT— $11,3 \pm 1,45$, в группе LL— $12,4 \pm 1,36$ и в группе LL+MT— $13,9 \pm 1,76$. Статистически значимые отличия были получены при анализе частоты опухолей различного размера. Частоты опухолей малого и среднего размеров не отличались между группами. Опухоли крупного размера чаще выявлялись в группе LL (21,1%, $p=0,0245$ по сравнению с группой LD—14,6%). Введение экзогенного мелатонина не влияло на частоту крупных опухолей в группе стандартного освещения (LD+MT—11,4%), а при постоянном освещении существенно уменьшало их частоту (LL+MT—8,8%, $p < 0,001$, по сравнению с группой LL). Полученные данные указывают на то, что постоянное освещение промотирует индуцированный уретаном канцерогенез, а введение экзогенного мелатонина уменьшает этот эффект. Различия в частоте обнаружения крупных опухолей могут отражать как латентный период возникновения новообразований после воздействия канцерогена, так и скорость их роста.

Оценка мультитаргетности низкомолекулярных индукторов апоптоза

М.А. Гуреев¹, П.Б. Давидович¹, В.Г. Трибулович^{1,2}, Н.А. Барлев^{1,3},
А.В. Гарабджиу¹, Мелино Дж.¹

¹ СПбГТИ (ТУ), НИЛ «Молекулярная фармакология»;

² ФГБУ НИИ Гриппа;

³ ФГБУН ИИЦ РАН

Низкомолекулярные индукторы апоптоза—препараты, направленные на взаимодействие с основными регуляторами запрограммированной клеточной смерти. На сегодняшний день, одними из актуальных путей промотирования апоптоза, является ингибирование белков MDM2, MDM4—участвующих в регулировании p53—зависимого пути апоптоза и Bcl-2, Bcl-xL—от которых зависят процессы митохондриального пути запрограммированной клеточной смерти.

По недавно опубликованным литературным данным, известно, что препараты серии Nutlin способны запускать механизм не только p53—зависимого апоптоза, путем ингибирования MDM2, но и взаимодействовать с Bcl-xL, так же, стимулируя процесс апоптоза.

Мы предположили, что разработанные в нашей лаборатории, ингибиторы MDM2 могут синергически воздействовать сразу на несколько мишеней, и таким образом, наиболее эффективно индуцировать процессы апоптоза. В наши исследования были включены как известные классы ингибиторов MDM2 (цис-имидазолиновые производные (серия Nutlin), спиро-оксиндолы, терфенильные производные, изоиндолиновые производные и другие), так и те, что разработаны у нас. В качестве мишеней были выбраны белки MDM2, MDM4, Bcl-2 и Bcl-xL.

Результаты проведенного виртуального скрининга показали, что многие соединения действительно обладают сродством к выбранным мишеням. Расчетные значения констант связывания показывают, что разработанные нами соединения, в разной степени, укладываются в концепцию мультитаргетности и способны ингибировать множественные мишени, что даст возможность успешно конкурировать с лучшими зарубежными образцами. В данный момент, препараты подготавливаются к испытаниям на клеточных культурах.

Работа выполнена при поддержке гранта Правительства РФ №11.G34.31.0069 от 21.10.2011.

Оценка влияния адъювантного химиолучевого лечения на функциональное состояние клеточного иммунитета у больных раком желудка

Ф.Р. Джабаров, Л.Я. Розенко, И.А. Новикова, И.А. Жужеленко
ФГБУ «РНИОИ МЗ РФ», Ростов-на-Дону

Способность опухоли подавлять функциональную активность клеток системы иммунитета — известный факт. При этом применение многокомпонентных схем адъювантного лечения с использованием химио — и/или лучевого воздействия приводит к угнетению иммунного статуса. Цель: Оценить состояние клеточного иммунитета (КИ) у больных раком желудка (РЖ) в процессе адъювантного химиолучевого лечения (АХЛЛ). В исследование включены 60 больных РЖ (Т3-4N1-2M0), составившие по характеру адъювантной терапии 2 группы по 30 человек в основной и в контрольной. В основной группе через 2-3 недели после выполнения операции проводилась АХЛЛ. Дистанционная гамма-терапия (ДГТ) выполнялась на ложе удаленной опухоли и пути регионарного метастазирования, РОД по 1,2Гр 2 раза в сутки с интервалом 4—5 часов между сеансами, расщепленным курсом с 2х недельным перерывом, до СОД 40 изо Гр. В основной группе перед каждым этапом ДГТ эндолимфатически вводилось по 5 мг метотрексата и 1 раз в 4 дня лечения внутривенно по 50 мг/м² оксалиплатина, разведенного ex tempore в 250,0 мл 5% раствора озонированной глюкозы. В контроле больные после оперативного вмешательства получали 4—6 курсов системной химиотерапии по схеме оксалиплатина по 85 мг/м², 5-фторурацила по 400 мг/м², лейковарина по 20 мг/м².

Перед началом, в процессе, а также в конце лечения проводился анализ КИ по стандартным методикам с использованием приборов Lyse-Wash assistant, проточный цитометр FACSCantoII (Becton Dickinson, USA). Популяционный и субпопуляционный состав Т- и NK-лимфоцитов крови оценивали с использованием моноклональных антител CD3+, CD4+, CD8+, CD16+56+. Установлено, что относительное содержание CD3+ — Т-лимфоцитов в основной группе после окончания АХЛЛ составило 67,9±3,2%, содержание Т-хелперов (CD3+ CD4+) — 37,8±2,3%, Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+ CD8+) — 27,7±2,6%, В контрольной группе относительное содержание CD3+ — Т-лимфоцитов при проведении системной химиотерапии составило 75,9±4,1%, содержание Т-хелперов (CD3+ CD4+) — 41,7±3,1%, Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+ CD8+) — 34,2±4,1%. Достоверной разницы в показателях относительного содержания CD3+, CD3+CD4+ и CD3+CD8+ лимфоцитов в основной и контрольной группах не получено. Иммунорегуляторный индекс в основной



группе после проведения АХЛЛ лечения равен $1,4 \pm 0,1$, тогда как в контрольной этот показатель несколько ниже и составляет $1,2 \pm 0,1$. Относительное содержание НК-лимфоцитов (CD16+56+), участвующих в противоопухолевом иммунитете, после завершения терапии в основной и контрольной группах было повышенным, с наибольшим их содержанием в основной группе — $27,1 \pm 3,3\%$, тогда как в контрольной группе относительное содержание CD16+56+ НК-лимфоцитов составило $21,5 \pm 3,8\%$. Общий уровень лимфоцитов в периферической крови у больных после проведения АХЛЛ был несколько выше и составил $23,2 \pm 3,1\%$, тогда как в контрольной группе их отмечалось $22,1 \pm 2,9\%$. Таким образом, проведенный анализ исследования относительного содержания Т- и НК-клеточных лимфоцитов в периферической крови у больных основной и контрольной групп выявил однонаправленные изменения данных с тенденцией к нормализации в обеих группах. Из полученных данных следует, что использование АХЛЛ с применением нетрадиционных способов химиотерапии у больных РЖ не вызывает угнетения состояния КИ в сравнении со стандартной системной химиотерапии. Это с учетом существенного улучшения 2-х-летней выживаемости больных, свидетельствует о целесообразности адьювантного химиолучевого компонента.

USP7 предохраняет стабильность генома регулируя накопление белка митотического контроля Bub3

С. Джовиназзи¹, В. М. Морозов¹, В. С. Рейнхольд³, А. М. Ишов^{1,2}

¹ Онкоцентр и Факультет Биологии Клетки, Университет Флориды, Гейнсвилль, Флорида, США;

² Лаборатория Молекулярной Фармакологии, Санкт-Петербургский Государственный Технологический Институт;

³ Группа Биоинформатики Генома, Национальный Институт Рака, Бетесда, США

В течение последнего десятилетия убиквитин-специфичная протеаза7 (УСП7, USP7) привлекает внимание исследователей, как один из регуляторов клеточного цикла, связанного с участием этого фермента в регуляции стабильности белка p53. Дерегулирование активности USP7 также связано с раком, что обуславливает внимание к USP7 как к возможной фармакологической мишени при выборе стратегий борьбы с онкологическими заболеваниями. Выявление новых субстратов USP7 и внутриклеточных процессов, регулируемых этим ферментом, должно расширить наши знания при выборе стратегий борьбы с онкологическими заболеваниями.

Ранее мы обнаружили, что что повышенная экспрессия USP7 приводит к усилению ответа на обработку химиотерапевтическим реагентом таксолум, что указывает на USP7 как маркер при выборе индивидуальной химиотерапии при лечении онкологических пациентов. Результаты, представленные в данном исследовании демонстрируют новую, p53-независимую функцию USP7 в поддержании стабильности генома. Нокаутирование USP7 приводит к митотическим нарушениям, накоплению микроядер и нестабильности кариотипа в клеточных линиях злокачественного и нормального происхождения. Эти нарушения опосредованы снижением уровня белка Bub3, который является компонентом митотического чекпойнта (spindle assembly checkpoint). Мы показали, что белок Bub3 является партнером белок-белкового взаимодействия и потенциальным субстратом USP7. Снижение уровня Bub3

в результате нокаутирования USP7 приводит к повышению частоты митотических нарушений и хромосомных aberrаций, таких как хромосомные мосты и отставание выравнивания хромосом в метафазе, что соответствует ранее описанной функции Bub3. *In silico* анализ панели клеточных линий NCI-60 подтверждает наши результаты: низкий уровень экспрессии USP7 коррелирует с геномной нестабильностью, одной из причин и характеристик рака. Таким образом, наши данные указывают на USP7, как на регулятор геномной стабильности, что позволяет предположить новую функцию USP7 как белка-супрессора опухолевого роста. В комбинации с ранее обнаруженным нами участием USP7 в ответе на химиотерапию таксолом, наши результаты указывают на необходимость дифференциального подхода при разработке стратегий клинического применения ингибирования USP7 в качестве химиотерапии для лечения онкологических пациентов.

Изучение воздействия препаратов на иммунную систему препаратов дэкоцина, К42 и К48

З.М. Еникеева, О.Ю. Баленков, Д.А. Алиева, Н.А. Агзамова, А.А. Ибрагимов
РОНЦ МЗ РУз, Ташкент

Большинство противоопухолевых препаратов, применяемых для лечения онкологических больных, оказывают заметное иммунодепрессивное действие, поэтому характеристика каждого нового противоопухолевого препарата обязательно включает изучение его влияния на иммунологические реакции организма. Ранее было показано (З.М. Еникеева, 2001), что производные алкалоидов колхицина (дэкоцин и К-48) и колхамин (К-42), проявляют высокую противоопухолевую активность, а также, что препарат К-48 после лечения животных-опухоленосителей в терапевтической дозе не снижает, а несколько увеличивает количество АОК. В этой связи целью исследования было изучение иммуномодулирующих свойств новых производных колхицина. Изучение проводилось на мышах линии BALB/C, которым перевивался штамм аденокарциномы толстого кишечника (АКАТОЛ). После перевивки штамма животным ежедневно 8-кратно вводили препарат в изучаемых дозах, после чего животных иммунизировали эритроцитами барана и изучали количество АОК по методу Egne и Nordin. Изучение воздействия соединений на численность АОК проводили при внутрибрюшинном (в/бр) и пероральном (p/os) введении у животных-опухоленосителей. Дэкоцин изучался в ТД (18 мг/кг), К-42 при в/бр введении в дозе 12 мг/кг, при p/os действие препарата изучалось в дозе 40 мг/кг, К-48 изучался при в/бр в дозе 100 мг/кг, при p/os действие препарата изучалось в дозе 250 мг/кг, а также в дозе 1 мг/кг. per os и внутрибрюшинно. Действие препаратов сравнивали с колхаминем в ТД 2 мг/кг. Одновременно определяли противоопухолевое действие препаратов в этих дозах (ТРО по массе опухолей). В опытах учитывали массу животных, массу опухоли и селезенки, количество спленоцитов и число АОК. Полученные результаты показали, что Дэкоцин (ТРО равен 62%) значительно снижает численность АОК в селезенке до 4.000 ± 340 , по сравнению с контрольной группой (7.000 ± 280) с небольшим угнетением массы селезенки. Колхамин (ТРО=29%) одновременно снижает количество АОК до 4.600 ± 430 единиц и количество спленоцитов, одинаково с Дэкоцином. При действии К-42 (в/бр в дозе 12 мг/кг ТРО= 90%), количество АОК снижалось вдвое по сравнению с контролем (до 3.400 ± 201), уменьшалась масса се-



лезенки и количество спленоцитов, а p/os в дозе 40 мг/кг ($TPO=72\%$) увеличивалось число АОК до 9.000 ± 420 , но снижалась масса селезенки, количество спленоцитов было на уровне контроля. При в/бр изучении препарата К-48 в дозе 100 мг/кг был получен $TPO 92\%$ с резким увеличением числа АОК до 17.000 ± 720.0 и спленоцитов. В дозе 1 мг/кг в/бр TPO достоверно был 63% , при более значительном увеличении числа АОК до 25.000 ± 800.0 , а введенный p/os в этой же дозе, вызвал такое же TPO , при этом он увеличивал числа АОК до 20.000 ± 700 . Доза К-48 250 мг/кг, введенная p/os вызывала 71% TPO и количество АОК $13.000\pm 680^*$, однако способствовала увеличению всех остальных параметров. Дозы, изученные нами при введении К-42 и К-48 p/os , были далеки от максимально переносимых ($1/50$ и $1/38$ от LD_{50}), и в этой связи вызывали меньший противоопухолевый эффект по сравнению с дозами, введенными внутрибрюшинно. Наиболее интересными в данном опыте оказались дозы К-48 в/бр и p/os — 1 мг/кг, которые не вызывали токсического действия, проявляли при этом высокий иммуностимулирующий эффект, при достоверной росттормозящей активности опухолей. Исходя из полученных результатов при изучении иммуномодулирующего действия данных соединений можно сделать вывод: Дэкоцин является иммуносупрессором, препарат К-48 обладает выраженным иммуностимулирующим действием при различных способах его введения, а препарат К-42 проявляет иммуностимулирующую активность при введении p/os . Это объясняется значительной способностью К-48 и К-42 к индукции КОЕс.

Изучение влияния препаратов К-48, К-42 и Дэкоцина на уровень КОЕс

З.М. Еникеева, О.Ю. Баленков, Д.А. Алиева, Н.А. Агзамова, А.А. Ибрагимов,
З.Ш. Аскарлова
РОНЦ МЗ РУз, Ташкент

Полипотентные стволовые клетки обладают способностью к длительному самоподдержанию, дифференцировке в разных направлениях и свойством давать образование колоний в селезенке летально облученных мышей. Каждая такая колония представляет собой клон — потомство одной клетки — колониеобразующей единицы в селезенке (КОЕс). Из одной начавшей дифференцировку стволовой клетки может образовываться около 1 млн. зрелых эритроидных и 100 тыс. гранулоцитов и макрофагов.

Колониеобразующие единицы селезенки (КОЕс) обладают свойствами стволовых кроветворных клеток. Целью настоящей работы было изучение стимуляции после лучевого воздействия пула стволовых кроветворных клеток (СКК) с помощью производных трополоновых алкалоидов (К-48, К-42 и дэкоцина) с выраженной противоопухолевой активностью и резко сниженной токсичностью, известно, К-48 и К-42 способствовали увеличению количества АОК после проведенного лечения, примененных в различных концентрациях. В настоящем исследовании необходимо было сравнить действие К-48 как с действием близкого по строению деривата (К-42), так, обладающего существенно иным строением (дэкоцином), так и с исходными алкалоидами.

Опыты проведены на беспородных мышцах-самцах, полученных из вивария опытного завода «Нихол». Мышей облучали на радиотерапевтической установке «Агат»

гамма-лучами Со-60 в дозе 8—8,5 Гр, мощность дозы 1,1 Гр.мин. Препараты вводили до облучения, однократно в дозах 1 мг/кг и ТД внутрибрюшинно, а также в дозе 1 мг/кг перорально. В результате проведенного эксперимента было обнаружено, что после воздействия летальной дозы облучения у интактных животных колониеобразующая способность повышается и в селезенке образуется в среднем 4,0 единицы колоний, в то время как у мышей, не подвергнутых облучению было 2,6. К-48 оказался самым активным среди рассматриваемых соединений по стимулирующему воздействию на вес кроветворного органа (селезенки) и численность КОЕс. Уже в дозе 300 мг/кг, составляющей 1/3 от ЛД₅₀ К-48 практически вдвое увеличивал вес селезенки и численность КОЕс до 15,2 единиц, в ТД (100 мг/кг) количество КОЕс составляло 43,8 единиц, в дозе 1 мг/кг этот показатель переходил в сливной рост колоний, при этом вес селезенки в 2,5 раза превосходил контрольный уровень. Влияние К-48, примененного в дозе 1 мг/кг перорально схоже с его действием в дозе 100 мг/кг при внутрибрюшинном введении, однако с той разницей, что он не способствовал резкому увеличению массы селезенки, при этом следует учитывать, что эта доза является 1/10000 от ЛД₅₀. Величина КОЕс при применении К-42, вещества, близкого по строению к К-48, в дозе 1 мг/кг была 12,8, в ТД 12 мг/кг—29 единиц. Величина КОЕс при применении Дэкоцина в дозе 1 мг/кг равна 7,2, в ТД 18 мг/кг Дэкоцин вызывает увеличение КОЕс до 5,2 единиц. Колхицин и колхамин оказались сходными по своему действию: в ТД при действии природных алкалоидов численность КОЕс составляла 40—45 абсолютных единиц, а в дозе 1/3 ЛД₅₀—15 единиц с резким одновременным увеличением веса селезенки по сравнению с облученным контролем. На наш взгляд, если исходные алкалоиды, являясь радиомиметиками, способны увеличить численность КОЕс более, чем облучение, то значительная способность К-48 и К-42 к индукции КОЕс объясняется их структурными особенностями, вызывающими более значительную защитную реакцию с изменением интенсивности процессов пострадиационного восстановления, что на уровне организма приводит к снижению токсичности, отсутствию мутагенности, положительным влиянием на иммунитет и гемопоэз., а также возможностью коррекции К-48 в дозе 1 мг/кг гемо- и иммунопоэза после радио- и химиотерапии.

Новые схемы интраперитонеальной полихимиотерапии канцероматоза брюшной полости на моделях перевиваемых асцитических опухолей

А.А. Жабин, В.Г. Беспалов, А.Н. Стуков, О.А. Беляева, Я.Г. Муразов, А.Л. Семёнов, Г.С. Киреева, В.А. Аристова, Ю.А. Мочалина
ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Канцероматоз брюшины и органов брюшной полости наиболее часто встречается при распространенном раке яичников и органов желудочно-кишечного тракта. Лечение включает в себя циторедуктивные операции и системную химиотерапию. Для увеличения эффективности лечения изучается интраперитонеальное введение химиопрепаратов, позволяющее создать значительно более высокие концентрации цитостатиков в брюшной полости, чем при их внутривенном введении. Цель исследования—разработка и изучение эффективности новых схем интраперитонеальной полихимиотерапии на моделях перевиваемых опухолей, вызывающих канцероматоз



РАЗДЕЛ 1

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ («ПЕТРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»)

брюшины и асцит. Противоопухолевые эффекты препаратов и схем полихимиотерапии оценивали по увеличению продолжительности жизни (УПЖ)—средней или медианы—в сравнении с контрольными животными, не получавшими лечения. Крысам самкам Вистар ($n=38$) перевивали внутрибрюшинно опухоль яичника, через 48 часов вводили внутрибрюшинно однократно в максимально переносимых дозах (МПД) диоксадэт или цисплатин: 1,5 и 4,0 мг/кг массы тела, соответственно; в комбинации диоксадэт и цисплатин вводили в дозах, составляющих половину от МПД. УПЖ при монотерапии диоксадэтом составило 63%; цисплатином—48%; при полихимиотерапии диоксадэт+цисплатин—107% ($p < 0,05$). Мышам самкам SHR ($n=40$) перевивали внутрибрюшинно асцитную опухоль Эрлиха, через 48 часов вводили внутрибрюшинно однократно в МПД диоксадэт или гемцитабин: 5 и 25 мг/кг, соответственно; в комбинации диоксадэт+гемцитабин препараты вводили в тех же дозах. УПЖ при монотерапии диоксадэтом составило 32%; гемцитабином—41%; при полихимиотерапии диоксадэт+гемцитабин—95% ($p < 0,01$). Мышам самкам DBA/2 ($n=31$) перевивали внутрибрюшинно лимфоцитарную лейкемию P388, через 24 часа вводили внутрибрюшинно однократно в МПД диоксадэт или гемцитабин: 5 и 25 мг/кг, соответственно; в комбинации диоксадэт и гемцитабин вводили в дозах, составляющих половину от МПД. УПЖ при монотерапии диоксадэтом составило 38%; гемцитабином—53%; при полихимиотерапии диоксадэт+гемцитабин—133% ($p < 0,001$). Таким образом, найдены новые схемы интраперитонеальной полихимиотерапии диоксадэт+цисплатин и диоксадэт+гемцитабин, которые на трех моделях перевиваемых асцитических опухолей у лабораторных грызунов оказывают синергический или потенцирующий противоопухолевый эффект в сравнении с монотерапией каждым из препаратов. При введении диоксадэта, цисплатина и гемцитабина в комбинациях в половинных дозах от МПД отмечена меньшая токсичность и лучшая переносимость по сравнению с введением препаратов в МПД в монорежиме. Введение диоксадэта и гемцитабина в комбинации в МПД не сопровождалось повышением токсичности. Синергизм и потенцирующий эффект новых комбинаций цитостатиков обусловлен различиями в механизмах их действия. Диоксадэт, образуя электрофильный карбониевый ион, алкилирует внутриклеточные молекулярные структуры, включая ДНК, происходит поперечное связывание ДНК и нарушается ее стабильность; диоксадэт не обладает фазоспецифичностью и блокирует деление опухолевых клеток в фазах клеточного цикла, на которые не действуют гемцитабин и цисплатин. Гемцитабин образует нуклеотиды, которые ингибируют рибонуклеотидредуктазу и включаются в ДНК, прекращая репарацию ДНК, в результате гемцитабин ингибирует репарацию повреждений ДНК, вызываемых диоксадэтом. Диоксадэт выводит из строя синтезированные белки, ответственные за ключевые метаболические реакции, энергетический обмен и репарацию ДНК, а цисплатин препятствует их синтезу *de novo*.

Исследование диагностической значимости спектральных характеристик пульсовой волны у онкоторакальных больных

Г.В. Жукова, Н.Ю. Михайлов, С.А. Зинькович, Л.Х. Гаркави, Н.М. Мащенко,
Е.А. Ширнина
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ,
Ростов-на-Дону;
Южный научный центр РАН, Ростов-на-Дону

В связи с актуальной проблемой разработки систем эффективной экспресс-диагностики состояния онкологических больных и необходимостью профилактики кардиореспираторных осложнений, возникающих при оперативном лечении рака легкого, проводили поиск параметров сигнала пульсовой волны (ПВ), отражавших развитие выраженных функциональных нарушений в сердечно-сосудистой, дыхательной и регуляторных системах организма онкоторакальных больных. Параллельно проводили аналогичные исследования у пациентов кардиологических стационаров (ИБС, стенокардия, инфаркт миокарда, ГБ II и III ст.). При анализе квазипериодических сигналов применяли имитационные модели, а также статистические и нейросетевые подходы. Для устранения влияния на вариабельность амплитуды гармоник ПВ тремора рук испытуемого и человека, регистрирующего сигнал, было использовановейвлет сглаживание с применением базиса Daublet. При формировании баз данных для различных вариантов математического и статистического анализа учитывались многочисленные параметры индивидуальных сигналов ПВ, динамика общих неспецифических адаптационных реакций организма (Selye Н., 1936, 1970; Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А., 1979, 1990), а также результаты клинико-лабораторных исследований.

В результате исследования впервые были разработаны подходы к анализу ПВ в области высоких частот (от 1 до 50 Гц), к оценке связи спектральных характеристик ПВ с ритмом сердца, а также их информативности и значимости при определении характера различных общих неспецифических адаптационных реакций организма в условиях физиологической нормы и при развитии патологических процессов. Были определены особенности использования дискретного преобразования Фурье для изучения формы ПВ и ее связи с возрастом человека. При этом была выявлена статистически значимая отрицательная связь между возрастом обследованных людей и величиной коэффициента вариации амплитуды одной из гармоник ПВ.

У онкоторакальных больных так же, как и у кардиологических больных, преобладали адаптационные реакции стресс и напряженные антистрессорные реакции низких и очень низких уровней реактивности. Для группы относительно здоровых людей, у которых не было выявлено онкологических заболеваний и выраженных нарушений в деятельности сердечно-сосудистой системы, были характерны антистрессорные реакции средних уровней реактивности. В ходе исследований удалось определить 12 комплексных амплитудно-частотных параметров ПВ, позволивших разделять обследованные категории пациентов на кластеры в зависимости от характера патологического процесса (злокачественные опухоли легких, состояние после инфаркта миокарда). Также были выявлены информативные спектральные характеристики ПВ у больных со злокачественным процессом в легких для оценки изменений состояния организма под влиянием хирургического лечения. Эффективность работы определяется возможностью получения значимой информации о состоянии



онкоторакальных больных на основе относительно небольшого числа параметров сигнала пульсовой волны, зарегистрированных на данном этапе исследований только с помощью одного датчика.

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ**ОНКОЛОГИЯ****(«ПЕТРОВСКИЕ****ЧТЕНИЯ»)**

iTRAQ масс-спектрометрический анализ протеасом и ассоциированных с ними белков в трансформированных клетках

Ю.Я. Зайкова¹, А.С. Цимоха¹, А. Боттрилл², Н.А. Барлев^{1,2,3}

¹ *ФГБУН Институт цитологии РАН, Россия;*

² *Университет города Лестер, Великобритания;*

³ *Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)*

Убиквитин-протеасомная система (УПС) осуществляет программированный протеолиз и процессинг различных регуляторных белков, участвующих во множестве клеточных процессов, включая регуляцию транскрипции, репарацию ДНК, продвижение клетки по клеточному циклу, иммунный ответ, апоптоз. Поэтому нарушения в УПС вызывают, в частности, накопление в клетке онкобелков, что приводит к реализации их онкогенного потенциала и, как следствие, к образованию новых очагов опухолевого роста. Протеолитическим «ядром» УПС является 26S протеасома, функции которой, согласно последним литературным данным, не ограничиваются лишь регулируемым протеолизом. Известно, что протеасомы также обладают эндорибонуклеазной и геликазной активностями. Кроме того, протеасомы ассоциированы со множеством регуляторных белков, а также с малыми некодирующими РНК. Согласно недавним исследованиям нашей лаборатории, с PSMA3 ($\alpha 7$) субъединицей 20S протеасомы связываются *in vitro* белки, вовлеченные в регуляцию транскрипции, репарацию ДНК, различные аспекты метаболизма РНК, белки цитоскелета, УПС и шапероны. В последнее годы исследований протеасом в литературе появились данные об их присутствии во внеклеточном пространстве. Показано, что протеасомные белки присутствуют в составе экзосом. Биологические функции внеклеточных протеасом до сих пор неясны, однако, были выявлены различия в количестве экспортируемых из клеток в плазму протеасом при опухолевой трансформации клеток. Предполагается, что накопление протеасом в межклеточном пространстве связано, прежде всего, с необходимостью «расчистки территории» — избавление от накапливающихся во внеклеточном пространстве белков и активация секретлируемых клеткой белков-предшественников, а также процессинг антигенов, чтобы избежать возможности появления новых очагов воспалительных процессов. В настоящей работе впервые проведен iTRAQ масс-спектрометрический анализ различных популяций протеасом (внутри- и внеклеточных) и выявлены посттрансляционные модификации субъединиц 26S протеасом. Обнаружены новые сайты убиквитинилирования и ацетилирования протеасомных субъединиц $\alpha 2$ (K196), $\alpha 4$ (K189 и K234), $\alpha 6$ (K217) и Rpn6 (A2). Обнаружено, что в составе внеклеточных протеасом присутствует стандартный набор из субъединиц 26S протеасомы, а также PA200 регулятор, который, как полагали ранее, локализуется лишь в ядре клеток. Получен первичный скрининг белков, взаимодействующих с протеасомами. Показано, что с протеасомами ассоциированы белки, участвующие в таких основных

клеточных процессах, как транскрипция, репарация ДНК, трансляция, белки цитоскелета и УПС. Методом иммуноблотинга подтвердили взаимодействие протеасом с девятью белками, выбранными из полученного белкового скрининга случайным образом. Анализ выявленных белков, ассоциирующихся с протеасомами, является отправной точкой в дальнейших исследованиях белков ко-регуляторов как секретируемых протеасом клетками, так и апоптотических процессов в клетке.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 12-04-01397) и в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009—2013 годы (№ 8280 и № 8787).

Структура генов NPM/NCL и экспрессия B23/C23 при метастатической меланоме

Е. Г. Зенит-Журавлева, А. А. Лушникова, Д. А. Понкратова, И. В. Цыганова, И. Н. Михайлова, Е. А. Черемушкин, Е. М. Трещалина, Н. Т. Райхлин
ФБГУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» РАМН, Москва

Введение. Меланома кожи (МК)—гетерогенная группа неоплазий, для которых характерна неконтролируемая клональная пролиферация клеток в результате множественных генетических и эпигенетических нарушений. В последнее время классификация МК, основанная на клинических и гистологических критериях, дополнена молекулярно-генетическими характеристиками, позволяющими персонализировать и улучшить результаты лечения МК. Соматические мутации гена BRAF—наиболее частая молекулярно-генетическая патология при МК, наблюдаемая в 40–88% случаев МК и 74—82% случаев меланоцитарных невусов. До 90% всех мутаций гена BRAF при МК составляет активирующая точечная мутация в экзоне 15—V600E BRAF, однако клинический ответ на терапию ингибиторами BRAF не превышает 8 мес. и проблема альтернативных лечебных подходов при МК весьма актуальна. Нуклеолин/C23 и нуклеофозмин/B23 составляют до 70% ядрышковых аргирофильных белков (АБ), выполняя множество регуляторных и транспортных функций, включая контроль клеточной пролиферации. Данные о структуре генов NCL/NPM, кодирующих C23 и B23, соответственно, при МК отсутствуют, однако известно об изменении уровня экспрессии B23/C23 в метастатических МК.

Материал и методы. С помощью ПЦР с последующим электрофорезом ПЦР-продуктов в ПААГ и прямым их секвенированием изучена структура генов NCL/NPM в 23 образцах метастатических узлов (OpУ), 2 ксенографтах МК (К) и 1 первичной МК+ OpУ. В 7 образцах CM путем ПЦР и секвенирования была проанализирована мутация V600E BRAF. Уровень экспрессии B23/C23 определяли с помощью иммуногистохимического (ИГХ) окрашивания срезов опухолей с использованием коммерческих моноклональных антител и программы MatLab 7.0.

Результаты. Выделено несколько типов изменений в структуре генов NCL/NPM: (1) две одновременных нуклеотидных замены (NS) IVS5-31G/A+IVS6+42G/A в гене NPM—у 13/23 (56%) П и в 1/2 К; (2) NS IVS8-63A/G в гене NPM—у 9/23 (39%) П+2 NS из группы (1); (3) 1 NS IVS2 + 31G/A в гене NCL; (4) герминальная делеция p.D255del GAT (с.763-765GAT)+ полиморфизм pE149E в гене NCL+ интронный вариант гена NCL у 1 П с 4 рецидивами МК. Соматическая мутация V600E BRAF



РАЗДЕЛ 1

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ («ПЕТРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»)

и мутация K600E BRAF+AGT/AAA BRAF были выявлены у 3/7 и у 1/7 П с 2—5 рецидивами, соответственно. Мутация V600E BRAF у 1П сочеталась с NS группы (1)+NSгруппы (2) в гене NPM; мутация V600E BRAF у другого П сочеталась с аналогичными изменениями гена NPM, за исключением IVS6-39A/G. Плотность ИГХ-окрашенных B23/C23 была достоверно выше на срезах К в фазе экспоненциального роста МК ($p < 0,05$). При этом наблюдалось нерегулярное распределение белков в нуклеоплазме большинства опухолевых клеток и более регулярное—в фазе медленного роста К.

Заключение. У 17/23 П с МК впервые обнаружены определенные типы изменений генов NCL/NPM, у 4/7 этих П—соматические мутации гена BRAF. Эти генетические изменения и нерегулярное распределение белков C23/B23 с высокой плотностью в нуклеоплазме, по-видимому, связано с частым метастазированием и прогрессией МК.

Действие наночастиц коллоидного серебра на культуры опухолевых и немалигнизированных клеток

Е. Ю. Златник¹, П. В. Светицкий¹, Г. И. Загора¹, В. А. Коган²

¹ ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт» Минздрава России;

² Южный Федеральный Университет, Ростов-на-Дону

Цитотоксическое действие металлических наночастиц может быть реализовано как непосредственно, так и при действии электромагнитных излучений, индуцирующих гипертермию. Коллоидное серебро применяется в медицине в виде наружного средства. Поскольку современные технологии позволили получить его наноформу, представляется интересным изучение ее действия на биологические свойства клеток, в частности, на их пролиферацию.

Нами исследовано возможное цитотоксическое действие наночастиц серебра (НЧ Ag) в качестве моносредства на опухолевые и немалигнизированные клетки человека.

Из НЧ Ag, представляющих собой частицы коллоидного серебра сферической и веретенообразной формы размером 200—300 нм, готовили водную суспензию, которую хранили при 4°C и применяли в виде рабочего разведения на физиологическом растворе 1:100 (концентрация 34 мкг/мл) после тщательного встряхивания. Опыты по оценке цитотоксической активности НЧ Ag ставили *in vitro* с культурой клеток эритромиелома человека K562, а также со свежевыделенными лимфоцитами онкологических больных. Культуру в концентрации 2,75 × 10⁵/мл, рассеивали на пластиковые чашки Петри. В опытные пробы добавляли по 20 мкл взвеси НЧ Ag на 200 мкл культуры, в контрольные—равный объем стерильного физиологического раствора. Затем пробы культивировали при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в течение 24 часов в полной среде, после чего подсчитывали количество погибших клеток K562 по окрашиванию трипановым синим. Кроме того, ставили аннексиновый тест, позволяющий определить апоптотическую и некротическую гибель, с клетками K562, с клетками костного мозга (ККМ) и лимфоцитами крови больных, а также с лимфоцитами, выделенными из селезенок мышей.

Результаты показали, что под действием НЧ Ag наблюдается двукратное повышение процента погибших клеток K562 (31,0 ± 5,88% против 15,7 ± 0,84% в контроле).

Инкубация с НЧ Ag вызывает также аналогичное повышение процента погибших ККМ ($38,0 \pm 10,5\%$ против $12,7 \pm 1,68\%$ в контроле). ККМ оказались более чувствительными к НЧ Ag, чем зрелые лимфоциты, выделенные из крови и селезенки, усиления гибели которых после инкубации с НЧ Ag в данном тесте не наблюдалось. Результаты аннексинового теста показали, что опухолевые клетки погибают путем как апоптоза, так и некроза с преобладанием последнего. Так, количество клеток K562, окрашивающихся пропидиум иодидом, при действии НЧ Ag возрастает в 3 раза, тогда как количество клеток, экспрессирующих маркер апоптоза аннексин V, увеличивается только на 20% по сравнению с контролем. Количество ККМ, погибших путем апоптоза под влиянием инкубации с НЧ Ag, повышается с $8,3 \pm 1,26\%$ в контрольных пробах до $15,0 \pm 2,52\%$ в опытных, а количество ККМ, погибших путем некроза, возрастает с $0,3 \pm 0,03$ до $9,7 \pm 0,1\%$ соответственно (различия везде статистически достоверны, $P < 0,05$). Гибель зрелых лимфоцитов, выделенных из селезенки, при действии НЧ Ag реализуется преимущественно путем апоптоза: количество клеток, экспрессирующих аннексин V, возрастает с $6,3 \pm 0,42\%$ в контрольных пробах до $8,67 \pm 0,84\%$ в опытных, что, хотя и статистически достоверно ($P < 0,05$), но менее значительно, чем при действии на клетки K562 и ККМ.

Таким образом, показано, что НЧ Ag в отсутствии гипертермии *in vitro* вызывают гибель опухолевых клеток, клеток костного мозга и зрелых лимфоцитов. Если опухолевые и костномозговые клетки погибают преимущественно путем некроза, то в зрелых лимфоцитах стимулируется апоптоз.

Влияние производных трополоновых алкалоидов К19, К20 и Дэковина на активность Pdr5p и межнуклеосомную деградацию модельных клеток *S.cerevisiae*

А.А. Ибрагимов, З.М. Еникеева, О.Ш. Касымов, З.Ш. Аскарлова
РОНЦ МЗ РУз, Ташкент

В последнее время дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* считаются лучшей моделью для изучения биологии клеток млекопитающих, в частности белков, играющих ключевую роль в сохранении популяции клеток от повреждающих факторов. Например, на клетках дрожжей *S. cerevisiae* были анализированы механизмы действия цитотоксинов: камптохецина—ингибитор топоизомеразы I и II; иммуносупрессантов циклоспорина-A и рапамицина—блокирующие функцию T-лимфоцитов; вортманнина—являющимся ингибитором фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K); верапамила, резерпина, цефалоспоринов, являющихся модуляторами трансмембранного белка Pgp и т.д. Цель исследования заключалась в исследовании влияния новых производных трополоновых алкалоидов К-19, К-20 и дэковина, на модулирование активности лекарственного транспортера Pdr5p и межнуклеосомную деградацию модельных клеток *S.cerevisiae*. Для проведения эксперимента были получены модели резистентных клеток к каждому противоопухолевому препарату. Концентрации исследуемых противоопухолевых препаратов: 350 мкг/мл К-19, 56 мкг/мл К-20 и 417 мкг/мл дэковин; в качестве сравнения коммерческие противоопухолевые препараты в концентрациях 15 мкг/мл этопозид и 1,8 мкг/мл доксорубин. Рост клеток каждого исследуемого варианта анализировали в чашках Петри на твердой среде для дрожжей *S. cerevisiae*, на интактной полной и в параллельном варианте на средах, со-



державших соответствующие концентрации противоопухолевого препарата. Уровень модулирования активности лекарственного транспортера Pdr5p анализировали по количеству роста колоний клеток под воздействием данного исследуемого препарата против контрольного варианта. Для анализа межнуклеосомной деградации ДНК, в эксперименте препараты ДНК были выделены из этих же модельных клеток, растущих в присутствии исследуемых препаратов на твердой среде в чашках Петри. На интактной среде рост резистентных клеток к К-19, К-20, дэковину, этопозиду и доксорубину был ниже на 56 %, 65 %, 44 %, 60 % и 56 % соответственно, в сравнении с контрольным вариантом. На средах в присутствии соответствующего препарата, рост резистентных клеток для К-19 на 20 %, для К-20 на 10 %, для дэковина на 25 % и для доксорубина на 40 % были ниже контроля, а в варианте с этопозидом рост клеток был равен контролю. После электрофоретического разделения (2 %-й агарозный гель в ТАЕ буфере, 60 В, 4 ч.) исследуемых препаратов ДНК, выделенных из соответствующих вариантов модельных клеток, наблюдается различие по уровню и размеру фрагментации ДНК в виде лестницы. После воздействия К-19, К-20 и дэковина на электрофореграмме наблюдается схожая картина фрагментации ДНК на мелкие фрагменты в пределах 200 пар нуклеотидов (п.н.). Однако при сравнении этих трех вариантов дэковин более значительно способствует фрагментации ДНК до 80 %. Аналогичные результаты межнуклеосомной деградации и фрагментации ДНК в пределах 200—600 п.н. получены при применении этопозиды и доксорубина, однако с заметной фрагментацией под воздействием доксорубина. Полученные результаты свидетельствуют о том, что каждый из исследуемых новых противоопухолевых препаратов специфично преодолевает лекарственную устойчивость посредством модулирования активности лекарственного транспортера Pdr5p и собственной избирательностью воздействия на механизмы межнуклеосомной деградации ДНК, в частности, активации топоизомеразы I и II, которые ответственны за восстановление целостности структурной организации ДНК в нуклеосоме.

Изучение влияния Дэкоцина, КЯ42 и КЯ48 на активность топоизомераз I, II и межнуклеосомную деградацию опухолевых клеток Акотон

А.А. Ибрагимов, О.Ш. Касымов, З.М. Еникеева, З.Ш. Аскарлова
РОНЦ МЗ РУз, Ташкент

Как известно, одним из фенотипов развития лекарственной устойчивости, при химиотерапии опухолевых клетках, связано с ДНК—топоизомеразами I и II, ферментами регулирующие топологию ДНК. В этом эксперименте было исследовано влияние разрабатываемых в РОНЦ противоопухолевых препаратов дэкоцина, К-42 и К-48 на активность топоизомераз I, II и межнуклеосомную деградацию ДНК интактных опухолевых клеток Акотон рака тонкой кишки. Для получения клеток в логарифмической фазе роста, клетки культивировали, в среде RPMI-1640 с добавлением 5 % эмбриональной телячьей сыворотки, 2мМ L-глутамин, 100 ЕД/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, при 37°C, 5 % CO₂. Титр живых клеток анализировали в камере Горяева с использованием реагента трипан-синий. При необходимости суспензию клеток хранили при -20°C. В качестве известных инги-

биторов топоизомераз I и II были использованы доксорубицин и этопозид, соответственно. In vitro летки опухоли по 30 млн/мл для каждого варианта культивировали 1 ч. и 4 ч. в присутствии данного противоопухолевого препарата—20 мкг/мл дэкоцин, 12 мкг/мл К-42, 50 мкг/мл К-48, 1,8 мкг/мл доксорубицин и этопозид в дозе 15 мкг/мл. По общепринятой методике выделенные препараты ДНК разделяли в 1,5% агарозном геле при 60 В, 4 ч. После окрашивания геля в растворе бромистого этидия, визуальные результаты ДНК фотографировали через проходящие лучи УФ. За 100% был взят уровень фрагментации ДНК под воздействием этопозид. Под воздействием этого препарата ДНК фрагментируется в большей степени на мелко расщепленные фрагменты с молекулярной массой от 100 пар нуклеотидов (п. н.) до 20 тысяч пар нуклеотидов (т. п. н.). На электрофореграмме агарозного геля фрагменты проявляются в виде шлейфа. Уровень фрагментации ДНК под воздействием доксорубицина также фрагментируется в пределах от 100 п. н. до 18 т. п. н. В вариантах при 1 ч. экспозиции, под воздействием дэкоцина ДНК фрагментирована до 100%. В этом случае фрагменты фрагментированной ДНК имеют молекулярную массу от 300 п. н. до 15 т. п. н. Фрагментация ДНК в виде лестнице наблюдается в пробах при применении К-42, где ДНК фрагментирована в пределах 90—95% и расщеплена на фрагменты от 1,5 до 18 т. п. н. Под воздействием К-48 геномная ДНК фрагментирована до 90% с молекулярной массой фрагментов в пределах от 300 п. н. до 18 т. п. н. В параллельном варианте инкубации клеток в течение 4 ч. в присутствии исследуемых препаратов наблюдается заметная деградация нуклеосомы в пределах 95%. Т.е. под воздействием дэкоцина, К-42 и К-48 нативность геномной ДНК фрагментирована до 100% в виде лестницы с молекулярной массой фрагментов от 3,0 до 23,1 т. п. н. Таким образом, в этом эксперименте показано, что исследуемые противоопухолевые препараты дэкоцин, К-42 и К-48 специфично ингибируют активность обоих топоизомераз I и II опухолевых клеток Акатон. Следует отметить, что исследуемые противоопухолевые препараты обладают таким же высоким уровнем в ингибировании топоизомераз в сравнении с известными их ингибиторами доксорубицином и этопозидом.

Выделение и характеристика внеклеточной ДНК плазмы крови женщин при раке молочной железы

Д.А. Кадырова, Д.Г. Абдугафурова, Д.А. Пулатов, Н. Авезов
Институт биоорганической химии АН РУз, Ташкент;
Республиканский научный онкологический научный центр МЗ РУз

Рак молочной железы (РМЖ)—наиболее распространенная форма злокачественных заболеваний у женщин и в качестве причины онкологической смертности уступает только раку легкого. Проблема ранней диагностики развития опухолевого процесса, первичной профилактики РМЖ, с целью повышения эффективности лечения остается актуальной проблемой. Для решения данной проблемы необходимы надежные и простые методы детекции опухолевого процесса, которые позволили бы выявлять опухоль на доклинических стадиях. Одна из диагностических перспектив связана с использованием в качестве биомаркера внеклеточную ДНК (вкДНК), которая может быть обнаружена в плазме (сыворотке) крови онкологических больных на ранних стадиях.



Основной целью данной работы является проведение сравнительного количественного и качественного анализа вкДНК в плазме крови женщин при РМЖ. Разработан метод количественной оценки вкДНК в плазме/сыворотки онкологических больных. Для количественного определения вкДНК было использовано свойство этидия бромида к флюоресценции. Преимуществом этидия бромида является простота метода окраски и чувствительность к малым количествам ДНК в пробе. При добавлении этидия бромида в плазму крови интенсивность его флюоресценции пропорциональна количеству вкДНК плазмы крови. Концентрация вкДНК плазмы онкологических больных раком молочной железы варьировала от 70,5 до 112,5 нг/мл, и в среднем составляла 89,5 нг/мл. Содержание вкДНК плазмы пациентов при раке молочной железы увеличивается в среднем на 57%, по сравнению с контролем. Показано достоверное увеличение концентрации вкДНК у больных РМЖ. При РМЖ происходит не только количественное изменение во вкДНК плазмы, но и качественные нарушения, т. е. происходит фрагментация ДНК, и появляются низкомолекулярные нуклеосомные ДНК. Была проведена качественная оценка вкДНК плазмы/сыворотки онкологических больных, страдающих РМЖ. Анализ молекулярной массы вкДНК проводили методом электрофореза в 2% агарозном геле. Было показано, что при РМЖ происходит фрагментация внеклеточной ДНК, появляются низкомолекулярные фрагменты, размером 2,0; 0,6; 0,4 и 0,2 т.п.н. На основании полученных данных, можно прийти к выводу, что оценка количественных и качественных нарушений вкДНК в плазме больных при РМЖ может помочь в прогнозе течения заболевания и в мониторинге эффективности лечения.

Роль хромосомных нарушений в развитии рака молочной железы

Д.А. Кадырова, Д.Г. Абдугафурова, Д.А. Пулатов,
*Институт биоорганической химии АН РУз, Ташкент;
Республиканский онкологический научный центр МЗ РУз*

В настоящее время наблюдается высокая частота заболеваемости и смертности от рака молочной железы (РМЖ) женщин. Такие нарушения генетического аппарата клеток, как хромосомные aberrации и эпигенетические аномалии, являются факторами, приводящими к геномной нестабильности. Структурные aberrации хромосом относятся к тому типу генетических нарушений, которые, несомненно, вносят свой вклад в многофакторный процесс онкогенеза. Нестабильные хромосомные aberrации—дицентрики, кольца, фрагменты—приводят к гибели клеток, стабильные—транслокации, инсерции сопровождают процесс образования опухолей. Хромосомные аномалии являются одними из ранних генетических нарушений, приводящих к индукции нестабильности генома клетки и, как следствие, к её злокачественной трансформации. Основной целью является изучение роли хромосомных нарушений в развитии геномной нестабильности при раке молочной железы. Были выявлены особенности цитогенетических нарушений, обуславливающих развитие геномной нестабильности при РМЖ. С этой целью был проведен цитогенетический анализ лимфоцитов периферической крови женщин при РМЖ. В изученных препаратах культуры клеток на стадии метафазы у здоровых женщин перестройки составили от 0,47 до 0,56%. Незначительное повышение этих нарушений наблюда-

лось у 2 больных (0,66 и 0,88%), у остальных больных женщин— от 1,06 до 3,44% (почти в 7 раз выше контроля). Из общего количества aberrаций были обнаружены следующие: концевые одиночные делеции встречаются у 7 из 20 больных женщин, и не встречаются у здоровых женщин; изолюкусные делеции хромосом встречаются у 4 из 20 больных; гэпы встречаются у 3 больных женщин. На основании данных цитогенетического анализа лимфоцитов крови женщин, страдающих РМЖ, число общих хромосомных перестроек намного выше, чем у здоровых женщин. На основе цитогенетического анализа можно придти к выводу, что появление в организме клеток с хромосомными aberrациями, клеток со стабильными нарушениями в хромосомах в виде делеций и инсерций считается признаком процесса опухолеобразования. В результате генетических нарушений происходит инициация геномной нестабильности, что приводит к ускорению процессов малигнизации и к развитию опухолевого процесса.

Изучение aberrантного метилирования ДНК при раке молочной железы

Д.А. Кадырова, Д.А. Пулатов, Д.Г. Абдугафурова
Институт биоорганической химии АН Руз, Ташкент;
Республиканский научный онкологический центр МЗ Руз

Известно, что такие нарушения генетического аппарата клеток, как хромосомные aberrации и эпигенетические аномалии, являются факторами, приводящими к геномной нестабильности. Паттерн метилирования в неопластических клетках значительно изменяется по сравнению с нормальными клетками, тотальное деметилирование сопровождается увеличением активности ДНК-метилтрансферазы и локальным гиперметилированием CpG-островков. Механизм локального гиперметилирования не вполне ясен. По-видимому, важную роль в этом процессе играет повышение метилтрансферазной активности. Основной целью является изучение роли эпигенетических нарушений в развитии рака молочной железы (РМЖ) у женщин. Для того чтобы понять причину одновременного гиперметилирования и гипометилирования ДНК при РМЖ была изучена активность ДНК-метилтрансферазы в ДНК нормальных и опухолевых клеток. С этой целью из плазмы крови здоровых женщин и при РМЖ была выделена вкДНК. Для метилирования молекулы вкДНК были обработаны ферментом ДНК— метилтрансферазой. Инкубационная смесь объемом 120 мкл, содержала 5 мкг ДНК, 20 мкл 3HSAМ, 50 мкл (2 ЕД.) метилтрансферазы. Пробы инкубировали в течение 18 часов, при температуре 37°C. Было показано, что при РМЖ активность метилтрансферазы повышается на 58%, по сравнению с нормой. Считается, что повышение метилтрансферазной активности является не причиной, а следствием образования опухоли, т.е. отражением увеличения числа пролиферирующих клеток (активность фермента коррелирует со скоростью синтеза ДНК). Молекулярные механизмы усиленной экспрессии ДНК-метилтрансферазы в опухолевых клетках не выяснены. По-видимому, это может быть компенсаторной реакцией клетки на общее деметилирование. Повышение активности метилтрансферазы существенно влияет как на профиль метилирования ДНК, так и на локальное гиперметилирование.



Определение генотипа чувствительности к химиотерапии по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 при раке молочной железы и Неходжинской лимфоме

Д.А. Кадырова, Д.Г. Абдугафурова, Д.А. Пулатов, А.А. Ибрагимов
*Институт биоорганической химии АН РУз, Ташкент;
Республиканский онкологический научный центр МЗ РУз*

Известно, что неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой группу заболеваний с поражением лимфатических узлов. Причиной развития заболевания являются мутации в ДНК лимфоцитов. Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее распространенная форма злокачественных заболеваний и является одной из основных причин смертности у женщин. Лечение лимфом и РМЖ заключается в проведении интенсивной химиотерапии. Основным препятствием к применению химиотерапевтических препаратов остается их высокая токсичность. Возможное развитие побочных эффектов является наиболее частым основанием для отказа от многих лекарственных препаратов, применяемых при лечении целого ряда онкологических заболеваний. Для повышения качества жизни больных и улучшения эффективности лечения является проведение перед началом терапии генетического теста, который с высокой достоверностью предскажет вероятность развития и выраженность побочных эффектов у каждого пациента. Основной целью данной работы является проведение генотипирования по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 онкологических больных при РМЖ и НХЛ. Проведено генотипирование по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 среди здоровых доноров (20) и онкологических больных РМЖ (20) и НХЛ (15). Выявлены генотипы ТТ — устойчивый, СТ — среднеустойчивый и СС — чувствительный к действию лекарственных препаратов. Результаты генотипирования показали разные варианты генотипов в каждой группе доноров. Генотип ТТ составляет 30 % среди здоровых; 33 % — РМЖ; 50 % — НХЛ. Генотип СТ составляет 40 % — здоровые, 16,6 % — РМЖ, 16,6 % — НХЛ. Генотип СС составляет 30 % — здоровые, 50 % — РМЖ и 33 % — НХЛ. На основании полученных данных можно прийти к выводу, что выявление генетических особенностей у пациентов по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 поможет разработать индивидуализированные схемы химиотерапии, что повысит выживаемость больных.

Возможности генетических технологий в диагностике и выборе тактики ведения наследственных форм опухолей у детей

Т.П. Казубская¹, В.М. Козлова¹, Ф.А. Амосенко¹, О.В. Бабенко², В.Г. Поляков¹

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН;

² ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва

Характер развития и течения злокачественных новообразований у детей обуславливает высокую значимость ранней диагностики и своевременного лечения. Цель исследования, показать значение и возможности использования молекулярной диа-

гностики в генетическом консультировании ретинобластомы (РБ) и медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ). Материал для исследования включал 295 детей с ретинобластомой и 68 больных МРЩЖ. Для диагностики наследственных форм использовались клинико-генеалогический, цитогенетический и молекулярный методы. РБ—внутриглазная опухоль, наследственные и спорадические формы которой—результат мутации гена RB1. Установлено, что ранний возраст развития заболевания, билатеральное поражение, характер роста опухоли (мультицентрический—67%), «трилатеральная» РБ и наличие РБ в семье являются клиническими признаками наследственных форм РБ. Семейная РБ диагностирована у 10,9 % детей, двусторонние формы—у 37,8 %. Опухоли с наследственной предрасположенностью выявлены у 49 % больных. ДНК-диагностика гена RB1 выявила герминальные мутации у 63,8 % детей с унилатеральной и у 16,6 %—с билатеральной РБ, подтвердив наследственный характер РБ. Установлено, что дети с герминальной мутацией гена RB1 имеют высокий риск развития вторых первичных опухолей. Из 16 родственников этих больных молекулярный анализ выявил 3 носителя мутации в гене RB1. Выявление ребенка-носителя герминальной мутации RB1 позволяет проводить лечение на ранней стадии с большей возможностью органосохранного лечения. Пренатальная диагностика в семьях 4-х больных РБ позволила появиться на свет 2 здоровым детям. С ДНК-диагностикой гена RB1 пациентам с РБ стало возможным планировать семью. Особая роль в диагностике наследственных форм МРЩЖ принадлежит молекулярным исследованиям мутаций в гене RET. Наследственный МРЩЖ идентифицирован у 24,9 % больных, структура которого включала множественные эндокринные неоплазии 2 типа (МЭН2): МЭН2А (7,4%), МЭН2Б (11,7%), синдром семейного МРЩЖ (СМРЩЖ) (4,4%) и МРЩЖ как компонент нейрофиброматоза 1 типа (1,4%). При синдроме МЭН2А билатеральное развитие феохромоцитом обнаружено в 50 % семей. При синдроме МЭН2Б особенности фенотипа позволяют заподозрить синдром в возрасте до 1 года. Если основные признаки заболевания не распознаются рано, то диагноз устанавливается с выявлением МРЩЖ. Феохромоцитомы при этом синдроме поражали 60 % больных. Синдром СМРЩЖ включает поражение родственников только сайт-специфическим МРЩЖ. ДНК-диагностика гена RET выявила у 12 пациентов с МЭН2А мутацию в 634-м кодоне. Среди родственников больных МЭН2А обнаружило 8 бессимптомных носителей герминальных мутаций гена RET в возрасте от 3,5 до 42 лет. Из 9 семей с МЭН2Б, у 6 больных выявлена одна и та же мутация в кодоне 918. Все случаи в семьях с МЭН2Б оказались «de novo». При СМРЩЖ обнаружена мутация в кодоне 620. Установлено, что клинический полиморфизм МЭН2 обусловлен разным положением точковой мутации в одном из цистеиновых кодонов гена RET, что позволяет дать более точный прогноз манифестации, течения заболевания, планировать оперативное лечение. Профилактическая тиреоидэктомия выполнена у двух пациентов (3,5 и 9 лет). У 6 бессимптомных носителей RET-мутации при тиреоидэктомии выявлены очаги МРЩЖ без mets. Пренатальная диагностика проведена в трех семьях пациентов с МЭН2А и СМРЩЖ, в одной из семей с МЭН2А родился здоровый ребенок. Молекулярная диагностика открывает возможность ранней диагностики, профилактики, своевременного лечения, прокладывает путь к индивидуальному клинико-генетическому ведению пациентов.



Патоморфологическая динамика экспериментальных неоплазий при коррекции мелатонином и мексидолом**ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ
ОНКОЛОГИЯ
(«ПЕТРОВСКИЕ
ЧТЕНИЯ»)**

П. М. Канаев, О. Н. Дерябина, Н. А. Плотникова
ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», Саранск

Важная особенность опухолевого роста — изменение уровня свободно радикальных реакций, которое проявляется в повышенной антиоксидантной активности опухолевой ткани, с одной стороны, и истощении антиоксидантной системы защиты организма-опухоленосителя, с другой. Большое внимание в последнее время отводится исследованию производным 3-оксипиридина (мексидол) и биологических эффектов мелатонина. Целью нашего исследования явилось изучение динамики патоморфологической картины в ткани первичного опухолевого узла перевиваемой карциномы Льюиса при коррекции антиоксидантами. Эксперимент выполнен на 40 мышцах-самках линии C57Bl/6 массой 20—22 г. Суспензию клеток карциномы легкого Льюиса (106 клеток в растворе Хенкса) перевивали внутримышечно в область бедра. Животные были распределены на 4 группы. 1 группа — интактный контроль, 2 группам — карцинома Льюиса, 3 группа — фармакологическая коррекция опухолевой ткани мелатонином (45 мг/кг, в/м), 4 группа — фармакологическая коррекция опухолевой ткани мексидолом (50 мг/кг, в/м). У животных всех экспериментальных групп (кроме интактных) в месте имплантации суспензии клеток развивались опухолевые узлы карциномы Льюиса. При микроскопическом исследовании первичных опухолевых узлов у мышей I группы ткань неоплазий была представлена скоплением крайне полиморфных клеток. Значительная часть клеток была занята ядром с крупными ядрышками и конденсированными зернами хроматина. Обнаруживались также гигантские полиморфные клетки. В отдельных опухолевых клетках наблюдались фигуры митоза. У животных II группы в ткани карциномы Льюиса опухолевые клетки характеризовались плотным расположением, выраженным атипизмом и полиморфизмом, со смещением ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону увеличения размеров ядер. Строма опухоли была выражена недостаточно, с немногочисленными гиперемированными капиллярами. В опухолевой ткани выявлялись множественные массивные очаги некроза с перифокальными воспалительными инфильтратами. В ткани перевиваемых неоплазий у мышей III группы при микроскопическом исследовании узлов опухолевые клетки имели преимущественно округло-овальную форму, небольшие размеры, встречались клетки с сегментированными ядрами, состоящими из 3—4 фрагментов. В опухолевых узлах выявлялись гигантские клетки с округлыми и бобовидными ядрами. Отмечалось рыхлое расположение клеток, в отдельных участках опухолевая ткань имела ячеистое строение. Фигуры митоза выявлялись редко. Строма опухоли представлена тонкопетливой соединительнотканной сетью, с участками склероза. В ткани карциномы обнаруживались обширные очаги некроза. Воспалительно-клеточная реакция выражена умеренно. Гистологическая картина ткани опухолей мышей IV группы была представлена рыхло расположенными, округлыми клетками. Заметно снижался полиморфизм опухолевых клеток. В строме неоплазий выявлялись отдельные небольшие очаги некроза. При коррекции опухолевого роста антиоксидантами отмечался менее выраженный полиморфизм опухолевых клеток, уменьшалось количество гигантских клеток и фигур митоза. Обращало на себя внимание рыхлое расположение клеток карциномы в первичном опухолевом узле, а также наличие мелкоочаговых некрозов. Полученные экспериментальные данные подтверждают онкостатический эффект антиоксидантов (мексидол) и препаратов с антиоксидантным эффектом (мелатонин).

Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия канцероматоза брюшины диоксадэтом у крыс с перевиваемым раком яичника

Г.С. Киреева, О.А. Беляева, В.Г. Беспалов, А.Н. Стуков, К.Ю. Сенчик, В.А. Аристова, Ю.А. Мочалина

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

Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия (ГИПХ) используется в комбинации с хирургическим вмешательством в лечении запущенных форм злокачественных опухолей органов брюшной полости и малого таза: яичника, толстой кишки, желудка и других локализаций. Интраперитонеальная химиотерапия позволяет создавать высокую локальную концентрацию лекарственных средств в брюшной полости, а гипертермия способствует повышению цитотоксичности химиопрепаратов и усиливает их проникновение в ткани. Внутривентральное (в/б) введение используемых сегодня препаратов ограничивается их не очень высокой эффективностью, выраженной токсичностью и осложнением в виде спаечного процесса. В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова был разработан отечественный противоопухолевый препарат из группы алкилирующих соединений — этилениминов — диоксадэт. Преимущество применения диоксадэта для интраперитонеальной химиотерапии связано с тем, что он обладает выраженным контактным противоопухолевым действием, не обладает склерозирующими свойствами в виде спаечного процесса. Цель исследования: изучение противоопухолевой активности диоксадэта при ГИПХ на модели асцитной опухоли яичника (ОЯ) у крыс. Эксперименты выполнены на 88 крысах самках Вистар с массой тела 200—250 г. После перевивки ОЯ крысы были рандомизированы на 5 групп: I группа — Контроль, физиологический раствор в/б (n = 19), II — Нормотермическая интраперитонеальная химиоперфузия (НИПХ) физиологическим раствором (n = 11), III — ГИПХ физиологическим раствором (n = 14), IV — Диоксадэт, 1,5 мг/кг массы тела в/б (n = 22), V — НИПХ диоксадэтом, 30 мг/кг (n = 14), VI — ГИПХ диоксадэтом, 15 мг/кг (n = 8). Все воздействия проводились однократно через 48 часов после перевивки асцитной ОЯ. Температура физиологического раствора и раствора с диоксадэтом составляла 36—37°C при нормотермии и 40,5—42°C при гипертермии. Противоопухолевые эффекты лечения оценивали по увеличению медианы и средней продолжительности жизни (СПЖ) в сутках. Достоверных различий по проанализированным показателям между контрольной группой (медиана — 9; СПЖ — 14,8 ± 1,5) и группой животных, у которых проводилась НИПХ физиологическим раствором (медиана — 16, СПЖ — 14,4 ± 2,3), не выявлено; тогда как при ГИПХ без цитостатика продолжительность жизни крыс с ОЯ увеличивалась на 111 % (медиана — 22,5; СПЖ — 29,6 ± 6,1; p < 0,01). По сравнению с контролем, в/б введение диоксадэта и НИПХ диоксадэтом увеличивали продолжительность жизни крыс соответственно на 211 % и 244 % (медиана — 28 и 31; СПЖ — 28,5 ± 3,3 и 30,1 ± 3,9; p < 0,01). Однако достоверных различий между группой животных, у которых проводилась ГИПХ физиологическим раствором (медиана — 22,5; СПЖ — 29,6 ± 6,1), и группой животных, получавших диоксадэт в/б (медиана — 28, СПЖ — 28,5 ± 3,3), не выявлено. Наиболее выраженный цитостатический эффект диоксадэт проявлял при ГИПХ: по сравнению с контролем, продолжительность жизни крыс увеличивалась на 450 % (медиана — 49,5; СПЖ — 42,7 ± 6,6; p < 0,01). Таким образом, внутривентральное введение диоксадэта сопоставимо по противоопухолевому эффекту



с гипертермией без применения цитостатиков; ГИПХ способствует значительному усилению цитостатического действия диоксидэнта и позволяет увеличить его дозу по сравнению с обычным внутривенным введением. Новый метод ГИПХ с диоксидэнтом рекомендуется для клинического изучения у больных с канцероматозом брюшины. Экспериментальные результаты позволяют предположить, что ГИПХ с диоксидэнтом позволит существенно увеличить выживаемость этой тяжелой категории больных.

Иммунный ответ на опухоль: реакция на живые или на мертвые клетки?

Е. П. Киселёва
НИИЭМ СЗО РАМН, Санкт-Петербург

В последнее время в научной литературе широко обсуждается вопрос о механизмах «стерильного воспаления» и потенциальной иммуногенности мертвых клеток. Не вызывает сомнения, что появление мертвой ткани в организме вызывает активную воспалительную реакцию, направленную на восстановление повреждения. Появилось много работ о механизмах реакции на повреждение со стороны врожденного иммунитета. В то же время реакции адаптивного иммунитета на собственные антигены повреждения изучены недостаточно, хотя хорошо известно появление аутоантител, сопровождающих многие патологические процессы. Во многих случаях эти аутоантитела имеют положительное значение и способствуют выздоровлению.

Вопросы изучения иммунного ответа на мертвую ткань касаются непосредственно и новообразований. В результате нарушений кровоснабжения в солидных опухолях спонтанно возникают ишемизированные, а затем и некротизированные области. Инвазивный рост всегда сопровождается повреждением окружающих тканей. Кроме того, массивная гибель опухолевых клеток происходит в результате цитостатической и лучевой терапии. Внимание многих исследователей привлекает вопрос: какой вклад вносят механизмы «стерильного воспаления» во взаимоотношения организма и опухоли как при ее спонтанном течении, так и в процессе циторедуктивной терапии. Поскольку опухоль происходит из собственных тканей организма, и мы не предполагаем появления в ней чужеродных антигенов, то не является ли наличие желаемой иммунологической реакции на опухолевые антигены лишь нормальным иммунологическим ответом на повреждение? Появление подобных вопросов отражает развитие новых представлений в иммунологии, связанных с изучением иммуногенности мертвых клеток, и требует специального изучения. Так или иначе, но мы теперь должны рассматривать иммунный ответ организма на живые и мертвые опухолевые клетки отдельно.

В наших исследованиях, проведенных на модели сингенной перевиваемой солидной гепатомы 22а у мышей, было показано прогрессивное увеличение зоны некроза, которая достигала 70% объема опухолевого узла на поздних фазах роста. Параллельно этому развивались инволюция тимуса, спленомегалия и гранулоцитоз. В то же время, морфометрический анализ показал, что развитие жизнеспособной части опухоли имело волнообразный характер с разной скоростью роста и количеством митозов. Воспалительный фенотип перитонеальных макрофагов также изменялся волнообразно с подъемами, которые совпадали с усилением митотической актив-

ности опухолевой ткани. Воздействие опухоли на иммунную систему представляет собой комплексный процесс, состоящий из большого числа факторов, выделяемых как живыми, так и мертвыми клетками. Мы предполагаем, что изменения функциональной активности удаленных от опухоли макрофагов в большей степени отражает состояние жизнеспособной части опухолевой ткани, в то время как инволюция тимуса, спеленомегалия и гранулоцитоз нарастают параллельно с развитием некроза и, возможно, связаны с продуктами тканевого повреждения.

Метилирование ДНК и организация доменных петель хроматина: регуляция транскрипции в прителомерном локусе хромосомы 4 в нормальных клетках и клетках карцином шейки матки

Н. П. Киселёва¹, Е. С. Васецкий², А. Н. Катаргин¹, М. Д. Федорова¹, П. А. Дмитриев²

¹ ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина, РАМН, Москва;

² Институт канцерогенеза им. Гюстава Рюсси, Вильжуиф, Франция

Эпигенетические механизмы, регулируя транскрипцию, обеспечивают образование и поддержание различного фенотипа у клеток, обладающих идентичным геномом. Метилирование ДНК, как стабильная репрессивная модификация хроматина, рассматривается в качестве ключевого игрока в подавлении транскрипции, наряду с гистоновым кодом, позиционированием нуклеосом на ДНК и образованием некодирующих РНК. Эти механизмы взаимно координированы в нормальных клетках, а нарушение их и их координации является характерной чертой опухолевых клеток. Ранее в поисках маркеров aberrантного метилирования в опухолях шейки матки мы обнаружили изменение статуса метилирования tandemного 3,3-kb повтора, локализованного в прителомерной области хромосомы 4—в локусе 4q35. Кластер повторов содержит большое количество регуляторных элементов (энхансеры, активаторы/репрессоры транскрипции, инсуляторы). Помимо кластера повторов в локусе располагаются гены TUB4q, ANT1, FRG1, FRG2. Вблизи кластера повторов находится специфический участок ДНК— S/MAR (от англ. scaffold/matrix attachment region), который в нормальных клетках обеспечивает прикрепление хроматина к ядерному матриксу и расположение в разных доменах хроматина упомянутых выше генов и повторов, с локализованными в них регуляторными элементами. Ослабление связывающих способностей S/MAR, сопряженное с изменением транскрипции этих генов, показано при некоторых патологических состояниях (миопатии). Механизмы, регулирующие связывание S/MAR с ядерным матриксом, до сих пор не были исследованы. Мы исследовали механизм связывания S/MAR (локус 4q35) с ядерным матриксом в клеточных линиях карциномах шейки матки с различным статусом метилирования повторов. Впервые было показано, что один из 4 CpG –динуклеотидов, расположенных в A/T –богатом S/MAR, метилирован на 80-100% в нормальных тканях шейки матки и сильно деметилирован в части клеточных линий карцином шейки матки. При исследовании ДНК, связанной с ядерным матриксом, были выявлены только метилированные по единичному CpG –динуклеотиду молекулы ДНК. Компьютерным анализом было показано, что уникальный CpG –динуклеотид совпадает с консенсусным сайтом связывания метил-цитозин-связывающего белка MeCP2, который является в то же время и матриксным белком, участвующим в образовании доменных



РАЗДЕЛ 1

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ («ПЕТРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»)

петель хроматина. Методом иммуно-преципитации хроматина (ChIP) с антителами к MeCP2 было показано присутствие этого белка в S/MAR in vivo. В MeCP2-преципитате хроматина преобладали метилированные по уникальному CpG –динуклеотиду фрагменты ДНК S/MAR. Таким образом, метилирование единичного CpG –динуклеотида является необходимым условием MeCP2-опосредованного связывания S/MAR с ядерным матриксом. Утрата связывания S/MAR с ядерным матриксом в результате его деметилирования в опухолевых клетках означает изменение доменной структуры локуса и, возможно, может приводить к изменению экспрессии генов, в нем расположенных. По предварительным данным уровень мРНК по крайней мере двух генов ANT1 (от. англ. adenine nucleotide translocator, митохондриальный проапоптотический белок) и FRG1 (один из компонентов сплайсосом) изменяется более, чем в 2 раза в 40—50% опухолей шейки матки по сравнению с нормальными тканями шейки матки. Таким образом, метилирование ДНК необходимо для прикрепления хроматина к ядерному матриксу, иными словами оно принимает участие в доменной организации хроматина. Обнаруженная функция ДНК метилирования, наряду с известной функцией инактивации промоторов индивидуальных генов, по-видимому, может влиять на транскрипцию протяженного участка генома.

Повышение биодоступности химиопрепаратов с помощью сканирующих магнитных полей

О.И. Кит, А.И. Шихлярова, А.Ю. Максимов, А.Н. Шевченко, Е.В. Филатова,
О.В. Тарнопольская, Т.А. Куркина, И.А. Резинькова
*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава
России*

В разных видах опухолей животных и человека регистрируются сигналы электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), что указывает на их осцилляторную активность. Нарушение биологического частотного контура опухоли с помощью специальных сканирующих электромагнитных возмущений может повлечь изменение, прежде всего, мембранного потенциала (МП) опухолевых клеток, что может повысить проницаемость мембраны к химиопрепаратам. Целью работы явилось изучение биодоступности препаратов платины (Pt) в клетки саркомы 45 под воздействием сканирующего магнитного поля (СК МП). В опытах in vitro использовали методики подкопсульного введения в выделенную опухоль Pt с одновременным воздействием СК МП. В последующем определяли проницаемость мембран флуоресцентными потенциалзависимыми зондами—анион АНС (1-анилинонафталин-8-сульфонат) и катион ДСМ (4-(п-диметиламиностирил)-1-метилпиридиний). Исследования осуществляли с помощью люминесцентного микроскопа «Axio maget. M2», Zeiss, цифровой камеры Axio Cam HR, а измерения параметров проводили, используя программное приложение Axio Vision, rel.4.8. В каждой пробе (n=10) измеряли от 100 до 500 живых клеток С-45 и анализировали яркость флуоресценции по АНС и ДСМ с максимумом и минимумом свечения, а также площадь клетки и ядра. При интерактивных измерениях регистрировали аналогичные параметры лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль. Учитывали, что противоионы АНС и ДСМ действуют противоположно: уменьшение яркости по АНС свидетельствует о возрастании мембранного потенциала, а повышение яркости по ДСМ прямо про-

порционально его увеличению. Визуализация контрольных препаратов показала, что клетки саркомы 45 с воздействием Pt без СК МП при витальной флуориметрии характеризовались слабым неинтенсивным свечением. В части клеток определялся светлый контур ядерной мембраны, ядрышки и глыбки хроматина, а также цитоплазма клеток практически не флуоресцировала. Воздействие на опухоль СК МП увеличивало мембранный потенциал живых клеток в среднем на 80 % и гиперполяризовало их. Применяемый режим СК МП являлся надпороговым воздействием и эффект гиперполяризации воспроизводился в 100 % проведенных опытов. Под влиянием этого физического фактора значительно усиливалась флуоресценция, достоверно (практически в 2 раза) возрастала яркость свечения опухолевых клеток, что отражало высокую проницаемость мембраны для цитостатика. Снижался уровень их жизнеспособности, что отразилось на морфологических признаках повреждающего влияния химиопрепарата: доминирование разрушенных клеток над целыми, резко выраженная вакуолизация цитоплазмы, разбухание ядра. Таким образом, трансляция сканирующего сигнала для повышения биодоступности лекарственных агентов в ткань опухоли представляет собой реальные перспективы повышения эффективности противоопухолевого лечения.

Изучение действия лактоферрина на рост и метастазирование перевиваемых опухолей мышей

В.А. Кобляков¹, Е.Е. Антошина^{1,2}, Т.Г. Горькова^{1,2}, И.Л. Гольдман², Л.С. Труханова^{1,2}, Е.Р. Садчикова²

¹ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН;

² Институт биологии гена РАН

Лактоферрин (ЛФ)— многофункциональный железосвязывающий гликопротеин из семейства трансферринов. ЛФ экспрессируется эпителиальными клетками желез внутренней секреции млекопитающих с последующей секрецией белка в биологические жидкости. Наиболее высокий уровень ЛФ обнаруживается в молозиве и молоке, в слезной жидкости, слюне, секрете кишечника и в тканях репродуктивных органов. Он синтезируется также в созревающих нейтрофилах на миелоцитарной стадии развития этих клеток и накапливается во вторичных гранулах нейтрофилов. Широкий спектр иммуномодулирующих свойств ЛФ обусловлен активацией НК клеток, лимфокин—активирующих киллерных клеток и макрофагов. На поверхности клеток, чувствительных к действию ЛФ, находятся рецепторы ЛФ, взаимодействие с которыми определяет иммуномодулирующие и другие эффекты ЛФ на функции клеток. Предполагается, что уменьшение случаев заболевания легочной инфекцией и онкологическими заболеваниями у детей при грудном вскармливании объясняется активацией ЛФ иммунной системы детей. Ранее было показано, что в культуре некоторых типов опухолевых клеток ЛФ стимулирует апоптоз и ингибирует пролиферацию, блокируя переход из фазы G1 в фазу S. В настоящей работе было изучено действие рекомбинантного ЛФ человека, полученного в ИБГ РАН из молока коз-продуцентов, на рост перевиваемой опухоли. В качестве опухолевых моделей были исследованы перевиваемые опухоли шейки матки мышей РШМ5 и опухоль легкого мышей Льюис. ЛФ в дозе 100 мг/кг и 200 мг/кг тормозил скорость роста опухоли РШМ5, не увеличивая продолжительности жизни животных. В отличие от контрольной



группы, в группах получавших ЛФ произошло рассасывание опухоли РШМ-5 у 6 мышей. Повторная перевивка этим мышам. Скорость роста опухоли была ниже, чем у контрольных мышей, и была значительно увеличена продолжительность жизни. Для того, чтобы выяснить связан ли опухоль—тормозящий эффект ЛФ с непосредственным действием на опухоль или обусловлен обще-организменным действием, клетки РШМ-5 были переведены в культуры и на них воздействовали ЛФ в дозе 10 и 100 мкг/мл. В исследованных дозах ЛФ не оказывал эффекта на рост клеток опухоли. ЛФ замедлял появление первых узелков опухоли Льюиса по сравнению с контролем и тормозил скорость роста опухоли при использовании вещества в дозе 200 мг/кг. Масса метастазов в легкие была ниже у мышей в группе, получавших лактоферрин в дозе 200 мг/кг по сравнению с контролем. Предполагается, что наблюдаемый ингибирующий эффект ЛФ на скорость роста перевиваемых опухолей мышей различного генеза обусловлен активацией иммунной системы и не связан с непосредственным действием ЛФ на клетки изучаемых опухолей.

Аргирофильные белки районов ядрышковых организаторов и клинкоморфологические параллели при аденокарциноме легкого

Д.С. Кобяков¹, В.В. Климачев², А.М. Авдалян⁷, И.П. Бобров³, Е.Ю. Бычкова³, А.Ф. Лазарев³

¹ МБЛПУ «Когалымская городская больница», г. Когалым;

² Кафедра патологической анатомии Алтайского медицинского университета, Барнаул;

³ Лаборатория молекулярной диагностики Алтайского филиала РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Барнаул

В настоящее время является актуальным изучение морфологических критериев, связанных с важнейшими клинкоморфологическими параметрами по системе TNM в аденокарциноме легкого— показателями T и N, стадией, размером и дифференцировкой карциномы. Аргирофильные белки районов ядрышковых организаторов (Ag-ЯОР-белки) являются общепризнанным маркером пролиферативной активности и скорости клеточного цикла. Целью работы явилось исследование количественного содержания Ag-ЯОР-белков в аденокарциноме легкого в сопоставлении с клинкоморфологическими параметрами по системе TNM. Исследованы 111 операционных материалов аденокарциномы легкого: с T1—36 (32%), T2—55 (50%), T3—20 (18%); до 3 см—53 (48%), более 3 см—58 (52%); с N0—68 (61%), N1-3—43 (39%); с I стадией—60 (54%), со II стадией—26 (23%), с III стадией—25 (23%); высокодифференцированная—19 (17%), умеренно дифференцированная—54 (49%), низкодифференцированная—38 (34%). Средний возраст пациентов составил 59 лет (от 35 до 75 лет), 82 мужчин и 29 женщин. После стандартной проводки готовили гистологические срезы толщиной 4 мкм. Для изучения Ag-ЯОР-белков срезы окрашивали азотно-кислым серебром по одностадийной методике. В каждом случае определяли площадь Ag-ЯОР-белков (в мкм²) в ядрах 100—120 случайно выбранных клеток с цифровых изображений, полученных при увеличении $\times 1000$. Компьютерный анализ изображений проводили в программе ImageJ 1.42. Находили индекс площади (ИП) Ag-ЯОР-белков—частное от деления площадей Ag-ЯОР-белков в клетке опухоли и малом лимфоците. Статистический анализ осуществляли в программе STATISTICA 6.0,

данные представляли в виде среднего и стандартного отклонения. Использовали U-тест Манна-Уитни, коэффициент корреляции рангов Спирмена (r). Достоверность полученных критериев оценивали при $p < 0,05$. В клетках аденокарциномы легкого ИП Ag-ЯОР-белков составил 6,05 (1,78). Отмечалось последовательное увеличение ИП Ag-ЯОР-белков в группах T1, T2 и T3—соответственно 5,36 (1,55), 6,24 (1,72) и 7,0 (2,03); статистически значимое отличие получено между группами T1 и T2 ($p = 0,03$), T1 и T3 ($p = 0,03$). ИП Ag-ЯОР-белков в опухоли размером менее 3 см был меньше, чем в опухоли более 3 см ($p < 0,001$)—соответственно 5,24 (1,51) и 6,76 (1,70). Найдено статистически значимое увеличение ИП Ag-ЯОР-белков в аденокарциноме легкого с наличием метастатического поражения лимфатических узлов по сравнению с опухолью без метастазов ($p = 0,03$)—соответственно 6,57 (1,77) и 5,74 (1,72). Отмечается последовательное увеличение ИП Ag-ЯОР-белков в I, II, III стадию заболевания—соответственно 5,66 (1,72), 6,43 (1,34), 6,68 (1,85); статистически значимое отличие получено только между I и II ($p = 0,04$), I и III ($p = 0,04$) стадиями. ИП Ag-ЯОР-белков был ниже в клетках высокодифференцированной аденокарциномы легкого по сравнению с умеренно ($p = 0,004$) и низкодифференцированной ($p = 0,03$)—соответственно 4,95 (1,57), 6,46 (1,82) и 6,0 (1,62). ИП Ag-ЯОР-белков коррелировал с показателем T ($r = 0,27$, $p = 0,006$), размером опухоли до 3 см и более ($r = 0,42$, $p < 0,001$), показателем N ($r = 0,22$, $p = 0,03$), стадией заболевания ($r = 0,23$, $p = 0,02$) и дифференцировкой опухоли ($r = 0,33$, $p < 0,001$). Активность ядрышковых организаторов в клетках аденокарциномы легкого связана с важнейшими клинико-морфологическими параметрами по системе TNM и может использоваться как дополнительный, объективный критерий дифференциальной диагностики этих параметров.

Эволюция путем неофункционализации опухолей и феномен опухолеспецифической экспрессии ЭВОЛЮЦИОННО НОВЫХ ГЕНОВ

А. П. Козлов

Биомедицинский центр и Санкт-Петербургский государственный университет

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. После экспрессии эволюционно новых генов, клетки опухолей дифференцируются в новых направлениях и дают начало новым типам клеток, новым тканям и органам.

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.



Будут представлены экспериментальные данные, полученные в лаборатории автора, подтверждающие нетривиальное предсказание нашей гипотезы об активации в опухолях эволюционно новых генов: данные об эволюционной новизне опухолеспецифичных EST;

О гене человека ELFN1— AS1 , возможно кодирующим 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.

Делается вывод, что экспрессия протогенов, эволюционно молодых и/или новых генов в опухолях может быть новым биологическим феноменом, предсказанным гипотезой эволюции путем неофункционализации опухолей.

Взаимосвязь вариантов генов, ассоциированных с метаболизмом варфарина и фолатов и хромосомными aberrациями, специфичными для хронического лимфоцитарного лейкоза

С. Н. Колюбаева, А. М. Иванов, Т. В. Исакова, И. А. Сухина, О. В. Дмитриева,
А. С. Поляков, С. В. Бондарчук

Федеральное государственное казенное военно-образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург

По данным Международного агентства, около 80% всех случаев злокачественных новообразований возникает в результате воздействия химических веществ, в том числе и лекарственных препаратов. Все эти вещества, чужеродные для живого организма, должны подвергаться деградации и детоксикации. В последнее десятилетие получены данные в пользу того, что эти процессы осуществляются функционально значимыми вариантами генов, кодирующих ферменты системы биотрансформации ксенобиотиков. К ним относится около 90% всех лекарственных препаратов. 1-ая фаза биотрансформации (окислительная) обеспечивается, в основном, семейством генов цитохрома P450. Основной функцией 2-й фазы биотрансформации ксенобиотиков является детоксикация за счет действия гидролаз и трансфераз. И, наконец, 3-я фаза биотрансформации связана с выведением из организма лекарственных форм. Кроме генов, отвечающих за экспрессию ферментов с широкой субстратной специфичностью, в организме имеются гены, обеспечивающие функции ферментов с узкой направленностью действия. К ним относится ген MTHFR, который кодирует фермент метилентетрагидрофолат редуктазу, участвующий в метаболизме фолатов и препаратов, близких по структуре к фолиевой кислоте. В настоящей работе были исследованы цитогенетические повреждения методом флуоресцентной *in situ* гибридизации. Для этого метода применяли ДНК-зонды фирмы АБВОТ, направленные на детекцию характерных для ХЛЛ повреждений: делеция генов ATM и P53, делеция в q плече хромосомы 13, трисомия по хромосоме 12. Исследование полиморфизма генов производили только в группе больных ХЛЛ с цитогенетическими повреждениями, предсказывающих хороший прогноз течения заболевания: del (13)(q14.3), del (13)(q34), del (13)(q14.3-34). Таким образом, у одних и тех же больных исследовали полимор-

физмы генов, ассоциированные с метаболизмом варфарина и фолатного цикла (фирма ДНК-технология), амплификацию проводили на приборе ДТ-прайм (ДНК-технология). В варфариновый цикл входит определение вариантов генов CYP2C9: C>T; CYP2C9A>C; VKORC1: 1639 G>A; CYP4F2 C>T, CYP2C9. В фолатный цикл входит определение вариантов генов MTR:2756 A>G, MTHFR: 1298 A>C, MTHFR: 677 C>T, MTRR: 66 A>G. При исследовании больных ХЛЛ с более сложными хромосомными перестройками в кариотипе чаще выявляются аллельные различия по сравнению с контрольным генотипом. Так, например, у больного с клональной транслокацией между 11 и 13 хромосомами, делецией в локусе (13) (q14-34) выявлены аллельные различия от контроля в трех генах, в отличие от тех случаев, когда при одном хромосомном повреждении (например, del (13) (q14.3) аллельные различия выявляются реже и в меньшем количестве генов.

Российская онкология— взгляд из Сколково

А.В. Комолов¹, М.Г. Уваров¹, Ш.Х. Ганцев², Р.А. Амиров²

¹ Кластер Биомедицинских технологий Инновационного Центра «Сколково», Москва;

² Научно-исследовательский институт онкологии Башкирского государственного медицинского университета, Уфа

Анализ мировых трендов развития современной онкологии свидетельствует о необходимости ее реформирования в России. Это следует из анализа результатов ранней диагностики, профилактики и лечения онкологических заболеваний в России, технической оснащенности лечебных учреждений, наличия региональных противораковых программ, а также современных международных научных публикаций, рейтинга отечественных изданий и их востребованности, качества подготовки специалистов. Это неполный перечень тех проблем, которые необходимо решать для корректировки вектора развития отечественной онкологии.

В настоящее время 37 фирм резидентов кластера БиоМед получили гранты Фонда «Сколково». При анализе научных направлений этих фирм, можно констатировать, что значительная часть работ (14), касается вопросов онкологии. Наиболее значимые из них:

1. Новые ингибиторы тирозинкиназ как потенциальные противораковые препараты;
2. Разработка и коммерциализация инновационного таргетного препарата для лечения почечно-клеточной карциномы;
3. Портфель разработок противораковых препаратов на основе оригинальной научной концепции «противотканевой химической хирургии»;
4. Модульные нанотранспортеры противораковых лекарств;
5. Разработка и внедрение в практику средств персонализированной диагностики и лечения онкологических заболеваний;
6. Инновационный таргетный препарат для лечения немелкоклеточного рака легкого и его лекарственно резистентных форм.

Эти проекты также софинансируются российскими и международными специализированными венчурными фондами, которые уверены в их глобальном успехе.

Для более эффективной реализации проектов кластера БиоМед было бы целесообразно создание исследовательских площадок-партнеров ИЦ «Сколково» в регионах России на базе существующих исследовательских платформ для предоставле-



ния компаниям-участникам ИЦ «Сколково» возможности пользоваться передовой научно-исследовательской инфраструктурой в регионах. В настоящее время, такое предложение рассматривается по Онкологическому центру Республики Башкортостан, где имеются компетентные кадры, обладающие опытом исследовательской деятельности, лечебная база, соответствующая мировым стандартам. Имеет значение, и то, что ученые республики участвуют в 4 проектах ИЦ «Сколково» по созданию противораковой вакцины, таргетных противоопухолевых препаратов и средств ранней диагностики рака с привлечением лидеров мировой онкологии из США, Швейцарии, Швеции, Японии. Создание локальных и региональных центров компетенции с международным участием, безусловно, ускорило бы процессы интеграции Российской онкологической науки в мировое сообщество, а также способствовало улучшению инвестиционного климата и улучшению результатов диагностики, лечения и профилактики онкологических заболеваний.

Молекулярно-генетическая диагностика синдрома Линча

А. В. Корнилов¹, Е. Н. Имянитов¹, И. В. Правосудов¹, Е. Н. Суспитцын¹,
В. В. Семиглазов²

¹ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

² ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России

Введение: колоректальный рак (КРР) в настоящее время занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости и смертности. Синдром Линча (наследственный неполипозный рак толстой кишки)— наиболее частая наследственная форма КРР с аутосомно-доминантным типом наследования. Синдром характеризуется ранним (до 45 лет) возрастом начала заболевания, развитием рака толстой кишки в нескольких поколениях кровных родственников, преимущественным поражением правых отделов ободочной кишки, высокой частотой развития синхронных и метасинхронных опухолей, а также возникновением других злокачественных новообразований: рака эндометрия, яичников, желудка и др. Встречаемость в популяции составляет 1:500—1:1000. В основе данного синдрома лежит наличие герминогенных мутаций в одном из генов mismatch-репарации ДНК (MMR): hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS1, hPMS2, hMSH3 и EXO1. Более 90% случаев наследственного неполипозного рака толстой кишки характеризуются наличием феномена микросателлитной нестабильности (MSI) в клетках опухоли.

Цель исследования: поиск герминогенных мутаций в генах mismatch-репарации ДНК, ответственных за возникновение синдрома Линча.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ данных о 672 первичных больных раком ободочной кишки, подвергшихся хирургическому лечению в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова в период с 1999 по 2009 год. Отобрана группа из 16 пациентов с тремя и более клиническими критериями синдрома Линча (Амстердамские критерии, критерии Бетезды). Материал исследования: образцы опухолевой ткани из первичной опухоли и/или отдаленных метастазов. После микродиссекции проведена стандартная процедура выделения ДНК из парафиновых срезов. Первым этапом генетической диагностики являлся ПЦР-тест на микросателлитную нестабильность (MSI) с использованием панели мононуклеотидных маркеров (BAT25, BAT26 и BAT40). MSI-положительные образцы были подвергнуты секвенированию

ДНК с целью поиска наследственных мутаций в генах mismatch-репарации. По данным литературы, около 70% мутаций приходится на долю генов MLH1 и MSH2, поэтому для секвенирования были выбраны именно эти гены. Исследованы кодирующие последовательности MLH1 (экзоны 1-19) и MSH2 (экзоны 1—16), а также участки интронов, содержащие сайты сплайсинга.

Результаты: у 10 из 16 пациентов тест на микросателлитную нестабильность оказался позитивным. Обнаружено 5 герминогенных мутаций у 10 пациентов с положительным тестом на MSI: MLH1 R226L (экзон 8); MLH1 R659X (экзон 17); MSH2 A636P (с. 1906 G-C, экзон 12), MSH2 N139 fsX (экзон 3), MSH2 E878fsX3 (экзон 15).

Выводы: современная молекулярно-генетическая диагностика синдрома Линча требует выполнения теста на микросателлитную нестабильность с последующим секвенированием генов mismatch-репарации у MSI-позитивных пациентов. Только в случае выявления герминогенной мутации подтверждается диагноз синдрома Линча.

Нарушения экспрессии генов, кодирующих ферменты гликолиза, при канцерогенезе

А. В. Кудрявцева¹, А. В. Снежкина¹, А. А. Дмитриев¹, Г. С. Краснов¹, Н. В. Мельникова¹, А. Ф. Садритдинова¹, Л. А. Урошлев¹, В. А. Лакунина¹, И. М. Бархатов², А. О. Степанов³, Н. Ю. Опарина¹

¹ ФГБУН «Институт Молекулярной Биологии имени В. А. Энгельгардта» Российской Академии Наук, Москва;

² Институт детской гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, Санкт-Петербург;

³ Московский Физико-технический институт (Государственный университет)

Гены «домашнего хозяйства» — необходимый компонент генома всех клеток многоклеточных организмов. Их экспрессия часто не зависит от тканевой дифференцировки, поскольку кодируемые ими продукты необходимы для нормальной жизнедеятельности клетки. К одному из наиболее древних и консервативных процессов метаболизма относится гликолиз — ферментативный процесс расщепления глюкозы в клетках, сопровождающийся синтезом АТФ. Высокая консервативность и эволюционная древность процесса позволяют рассматривать гены, кодирующие участвующие в гликолизе ферменты, в качестве наиболее вероятных генов «домашнего хозяйства». Действительно, ген, кодирующий фермент GAPDH (глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназа) — один из самых часто используемых «контрольных» генов в исследованиях экспрессии на уровне мРНК. В то же время другие гены, белки которых вовлечены в основные этапы гликолиза, согласно различным литературным данным, оказываются дифференциально экспрессирующимися: уровень мРНК отличается в ряде тканей в норме и при патологии. В настоящее время признано, что активация гликолиза при малигнизации свойственна многим опухолям, в том числе молочной железы, почки и легкого. Изменения транскриптома при канцерогенезе широко изучаются, накоплен значительный объем экспериментальных сведений, доступных для анализа в различных базах данных. Однако большинство полученных данных требуют подтверждения с помощью высокоточного метода количественной ПЦР в режиме реального времени. Нами был проведен комплексный биоинформатический анализ транскриптомных баз данных и выбран ряд генов, кодирующих ферменты метаболизма глюкозы у человека — гексокиназа 1 (HK1), фосфоглюкоизомераза Г-6-Ф (GPI),



фосфофруктокиназа (PFKP), альдолаза А (ALDOA), альфа-энолаза 1 (ENO1) и др. Методом qPCR была проведена оценка их экспрессии в образцах папиллярного рака почки и плоскоклеточного рака легкого. Экспрессия нескольких генов была оценена в образцах рака молочной железы. Исследование позволило идентифицировать для нескольких генов частые онко-ассоциированные изменения уровня мРНК в исследованных образцах—повышение экспрессии для генов PFKP, ALDOA и GAPDH при раке почки, для GPI при раке легкого и HK2 при раке молочной железы. Для нескольких генов наблюдалось как повышения, так и снижения уровня экспрессии, что свидетельствует о нарушении дерегуляции их экспрессии при раке молочной железы, почки и легкого. Стабильный уровень мРНК в исследуемых выборках был выявлен для генов HK1, ADPGK, GPI, PGK1, PKM2 при папиллярном раке почки, ADPGK, ALDOA, GAPDH, PGK1, BPGM, ENO1, PKM2 при плоскоклеточном раке легкого и ADPGK, BPGM, ENO2, GPI при раке молочной железы. Корреляций между относительными уровнями мРНК генов, кодирующих ферменты гликолиза, выявлено не было.

Таким образом, нами впервые был проведен:

- а) комплексный количественный анализ уровней мРНК
- б) одновременная оценка онко-ассоциированных изменений уровня мРНК различных генов, кодирующих основные ферменты гликолиза в некоторых карциномах.

Работа поддержана грантом Президента Российской Федерации № МК-5666.2013.4 и РФФИ № 13-04-02072.

Лечение доброкачественной гиперплазии и химиопрофилактика рака предстательной железы на экспериментальных моделях

А. А. Кужанов, В. Г. Беспалов, Я. Г. Муразов, А. Л. Семёнов, А. В. Панченко, А. Н. Ступков, О. Ф. Чепик

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

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) считается фоновым заболеванием в отношении рака предстательной железы (РПЖ). Однако ДГПЖ и РПЖ имеют ряд общих факторов риска и сходные механизмы патогенеза; в некоторых эпидемиологических исследованиях предшествующая ДГПЖ ассоциировалась с увеличением частоты РПЖ. Возможно, мужчин, страдающих ДГПЖ, следует относить в группу повышенного риска РПЖ. В связи с этим, в идеале препараты для химиопрофилактики РПЖ должны обладать лечебным действием на ДГПЖ. Цель исследования—изучение хвойного провитаминного концентрата (ХПК) в качестве средства для химиопрофилактики РПЖ и лечения ДГПЖ. У 76 крыс-самцов Вистар был индуцирован канцерогенез простаты по комбинированной двухстадийной схеме с введением в качестве инициатора канцерогена N-метил-N-нитрозомочевины (МНМ) и промотора— смеси эфиров тестостерона (омнадрен). В контрольной группе животные потребляли стандартный корм. В опытной группе, начиная через 7 дней после инъекции МНМ и до конца эксперимента, крысы получали ХПК производства Тихвинского лесохимического завода (Ленинградская область, Россия), который ежедневно замешивали в корм из расчета 2 г/кг кормовой смеси. ХПК производят путем выделения нейтральной фракции из древесной зелени хвойных пород. Действующими веществами ХПК являются фитостерины,

полипренолы, фитол, витамин Е и каротиноиды. Была также сформирована группа интактного контроля из 12 крыс, которые не подвергались никаким воздействиям. Опыт продолжался в течение 55 недель. Предстательные железы крыс подвергали стандартной гистологической обработке и морфологическому анализу. В интактном контроле у крыс не диагностирована патология простаты. В результате воздействия МНМ и омнадрена у крыс развивались множественные очаги предрака—простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) и РПЖ с высоким индексом Глисона. По сравнению с контролем, ХПК снижал частоту ПИН на 20,6% ($p > 0,05$), множественность ПИН—на 42,5% ($p < 0,05$); частоту РПЖ—на 20,6% ($p > 0,05$), множественность РПЖ—на 47,3% ($p < 0,05$). У 39 крыс самцов Вистар была индуцирована ДГПЖ по схеме: хирургическая кастрация, через 7 дней введение омнадрена подкожно по 25 мг/кг массы тела через день в течение 20 дней; 10 крыс из интактного контроля не подвергались никаким воздействиям. ХПК вводили зондом ежедневно в дозах 2,5, 400 и 1500 мг/кг, начиная с начала введения омнадрена, в течение 3 недель. ДГПЖ оценивали по объему дорсолатеральной простаты и величине простатического индекса (ПИ): масса дорсолатеральной и вентральной простаты в мг/100г массы тела. Омнадрен вызывал выраженную ДГПЖ у крыс. По сравнению с контролем (воздействие только омнадрена), ХПК в дозе 400 мг/кг снижал объем дорсолатеральной простаты на 27,1% ($p < 0,01$), ПИ дорсолатеральной простаты—на 24,7% ($p < 0,001$), ПИ вентральных долей простаты—на 26,8% ($p < 0,05$). Уменьшение параметров ДГПЖ при введении ХПК в дозе 2,5 мг/кг было менее выраженным, а в дозе 1500 мг/кг сравнимым с дозой 400 мг/кг. Таким образом, на экспериментальных моделях ХПК предупреждает развитие предрака и рака простаты и оказывает лечебное действие на ДГПЖ. ХПК рекомендуется для клинического изучения в качестве негормонального безопасного растительного средства для лечения ДГПЖ, первичной и вторичной химиопрофилактики РПЖ.

Пассивная иммунотерапия рака с использованием полиспецифических антител

В. Н. Кузнецов, К. Ю. Атабекова, Т. В. Максимова
Центральная поликлиника № 1 МСО РУз

Для решения вопроса о возможности терапевтического использования одногруппной в системе АВО плазмы крови здоровых доноров, содержащей анти-НLA анти-тела, направленные к антигенам гистосовместимости, экспрессированными на клетках опухоли реципиента, мы впервые (приоритетная справка № ДНДР 9900454.1 от 22.06.1999 года) на базе Антиракового центра проследили результаты трансфузии такой плазмы у 23 больных с IV стадией злокачественных образований. Больные были в возрасте от 12 до 72 лет (рак молочной железы—8; саркома мягких тканей—3; рак пищевода—2; ретикулосаркома—2; рак яичника—3; рак легкого—2; рак тела матки—3). У всех пациентов имели место неоперабельные местнораспространенные опухоли с наличием регионарных или отдаленных метастазов. Заготовка крови, получение плазмы и приемы ее трансфузии полностью соответствовали существующим нормативным документам. Выбор донора осуществляли по наличию в его крови анти-НLA-антител, обнаруживаемых способом иммуноферментного анализа. Каждый больной на курс лечения получил 4 трансфузии, в общей дозе не более 250 мл пе-



реливание плазмы обычно сопровождалось повышением температуры и учащением сердцебиения (не более 15—20 ударов в минуту). Эти реакции были кратковременными и проходили без дополнительного терапевтического воздействия. В ближайшие 30—40 минут после переливания плазмы большинство больных (в основном при новообразованиях наружной локализации) отмечали довольно интенсивные ощущения в зоне опухолевого процесса, которые обычно стихали через 2—3 часа после трансфузии. Наряду с показателями крови у всех больных отмечено улучшение общего состояния и уменьшение болевого синдрома. Всем больным в последующем были проведены курсы химиотерапевтического лечения с использованием препаратов, рекомендуемых для лечения соответствующей формы опухолевого процесса. В результате комплексного лечения у 7 (30,4%) отмечена регрессия опухоли более 50% от исходного размера, у 11 (47,8%) — менее 50% и у 5 (21,7%) — стабилизация опухолевого процесса. Отмечено также существенное различие между видом опухолевого процесса и выраженностью его регрессии. В частности, у 3 больных с новообразованием молочной железы, 2 с опухолью яичника, 1 с саркомой мягких тканей, 1 с саркомой мягких тканей, 1 с саркомой забрюшинных лимфоузлов и 1 с саркомой средостения после 2—3 курсов сочетанного лечения отмечено уменьшение опухоли до 60—100% от исходного размера, при наблюдении в сроки от 2 до 6 месяцев от начала лечения. Все изложенное свидетельствует о том, что плазма здоровых доноров, содержащая анти- HLA-антитела, вызывает отчетливый иммунокорригирующий эффект, а также, по-видимому, обладает циторедуктивным действием, которое выражается как в модификации чувствительности опухоли к химиотерапии, так и в усилении реакции антигенного различия.

p21/WAF1 в плоскоклеточном раке гортани

Р.Н. Кулагин¹, С.В. Петров^{1,2}, А.Р. Уткузов^{1,2}

¹ ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

² Приволжский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Казань

Канцерогенез— многоэтапный процесс накопления мутаций и других генетических нарушений, приводящих к нарушениям клеточного цикла. Ключевую роль в возникновении опухолевой клетки играют нарушения функции опухолевых супрессоров. Одним из которых является p21WAF1, который активируется «диким типом» p53, что приводит к остановке клеточного цикла. Цель нашей работы— исследовать экспрессию p21WAF1 в плоскоклеточном раке гортани и изучить ее связь с некоторыми клинико-морфологическими показателями и прогнозом заболевания. Использовались парафиновые блоки архивного материала, полученного от 117-ти больных за период с 2003 по 2007 гг., с дальнейшим изготовлением четырех ТМА-мультиблоков (технология tissue microarray) и оцифровкой микропрепаратов на сканере Mirax MIDI (Karl Ziess). Распределение по клиническим стадиям следующее: I-я—6 случаев, II—23, III—51, IV—37. Больных с опухолями, имеющими степень дифференцировки G1, было 40, G2—30, G3—47. Метастазы в регионарные лимфатические узлы отмечены в 29 случаях (24,8%). Для иммуногистохимического исследования использовалось антитело против p21WAF1 (Ab-9, разведение 1:20, LabVision Corp.). Для визуализации применяли систему детекции UltraVision с DAB Plus хромогеном

(LabVision Corp.). Экспрессия исследуемого маркера обнаружена в 64,1% (в 75-ти случаях). Пятилетняя выживаемость составила 53% (62 случая), а рецидивы обнаружены в 10,3% (12 случаев). У больных с рецидивами и с IV клинической стадией, по сравнению с I стадией, средние значения экспрессии p21WAF1 были выше ($28,9 \pm 9,4$ и $22,9 \pm 1,9$; $24,3 \pm 3,9$ и $14 \pm 6,1$ соответственно), однако без статистических различий ($p > 0,05$). Нами обнаружено, что у умерших больных (проживших менее 5-ти лет) сверх-экспрессия исследуемого маркера статистически выше ($p < 0,001$). Мы не выявили связи между локализацией опухоли в гортани, возрастом, наличием метастазов, степенью дифференцировки (G) и экспрессией p21WAF1. Таким образом, экспрессию исследуемого маркера можно рассматривать как возможный прогностический маркер в течении плоскоклеточного рака гортани.

Использование пациентов с первичными множественными опухолями для поиска рецессивных мутаций предрасположенности к раку молочной железы: роль гомозигот с.2515_2519delAAGTT гена GEN1

Е.Ш. Кулигина¹, А.П. Соколенко^{1,2}, Н.В. Митюшкина¹, Г.А. Янус^{1,2}, С.Н. Абышева¹, Т.В. Городнова¹, Е.В. Преображенская¹, Е.Н. Имянитов^{1,2}

¹ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Большинство известных раковых мутаций были открыты либо путем анализа передачи аллелей в семьях со множественными случаями онкологической патологии, либо посредством генетического тестирования случаев с семейной историей. Мы полагаем, что предпочтительное использование больных с семейной историей полностью оправдано при поиске доминантных мутаций, ассоциированных с наследственным раком, однако случаи заболевания, связанные с наличием рецессивных мутаций в гомозиготном состоянии, при таком подходе могут быть легко упущены. Напротив, пациенты со множественными новообразованиями представляют из себя выборку, значительно обогащенную наследственными случаями, обусловленными в равной степени как доминантными, так и рецессивными генами предрасположенности. Наши расчеты доказывают, что если рецессивный аллель «а» имеет частоту в популяции 0,1 и пенетрантность, равную 100%, то только у небольшой категории пациентов, составляющей менее 0,2%, может быть зарегистрирована семейная история. Для проверки наших расчетов мы исследовали частоту потенциально значимой гомозиготной мутации с.2515_2519delAAGTT в гене GEN1 в группах больных билатеральным раком молочной железы (БРМЖ), молатеральным РМЖ и здоровых женщин. Оказалось, что в выборке пациентов БРМЖ частота гомозигот по исследуемой мутации, действительно, превышает таковую в выборке здоровых контролей (11/360 (3,1%) vs. 18/1305 (1,4%); отношение шансов (OR) = 2,25 (1,02—4,75); $p = 0,031$). В подтверждение приведенных выше соображений, все пациенты с биаллельными мутациями с.2515_2519delAAGTT оказались в группе без признаков вертикальной передачи предрасположенности к РМЖ. Анализ молатеральных случаев РМЖ не показал повышенной частоты гомозигот по аллелю с.2515_2519delAAGTT (23/1851 (1,2%) vs. 18/1305 (1,4%); OR = 0,91 (0,49—1,69); $p = 0,738$), что объяснимо — мощность данного сравнения была недостаточна для выявления редкого низкопенет-



рантного генотипа. Интересно, что, как и в случае с БРМЖ, биаллельные мутации GEN1 встречались только у тех пациенток, матери которых не страдали данным заболеванием. При объединении данных по молатеральному и билатеральному РМЖ, ассоциация между гомозиготностью по аллелю с.2515_2519delAAGTT и отсутствием рака молочной железы у матери достигла формального порога статистической значимости (тест Мантеля-Ханзеля, $p=0,041$).

Таким образом, мы вынуждены признать, что полученные данные являются предварительными и не позволяют с абсолютной уверенностью говорить о решающей роли гомозиготной мутации с.2515_2519delAAGTT в развитии РМЖ. Однако проведенное исследование дает основания полагать, что изучение пациентов с первично-множественными опухолями может существенно помочь в выявлении рецессивных детерминант онкологической предрасположенности.

Взаимосвязь аргирофильных белков ядрышкообразующих районов и антигена Ki67 с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при аденокарциноме легкого

А. Ф. Лазарев¹, Д. С. Кобяков², В. В. Климачев³, А. М. Авдалян¹, И. П. Бобров¹

¹ *Лаборатория молекулярной диагностики Алтайского филиала РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Барнаул;*

² *МБЛПУ «Когалымская городская больница», Когалым;*

³ *Кафедра патологической анатомии Алтайского медицинского университета, Барнаул*

Актуальным является исследование взаимосвязи морфологических маркеров пролиферативной активности, таких как аргирофильные белки районов ядрышковых организаторов (Ag-ЯОР-белки) и антиген Ki-67, и выживаемости больных аденокарциномой легкого. Целью работы явилось исследование Ag-ЯОР-белков и антигена Ki-67 в аденокарциноме легкого в сопоставлении с клинико-морфологическими параметрами по системе TNM и выживаемостью больных. Исследованы 97 операционных материалов аденокарциномы легкого: с T1—32 (33%), T2 и T3—65 (67%); до 3 см—46 (47%), более 3 см—51 (53%); с N0—61 (63%), N1-3—36 (37%); с I стадией—54 (56%), со II и III стадией—43 (44%); высокодифференцированная—17 (18%), умеренно и низкодифференцированная—80 (82%). Средний возраст пациентов составил 60 лет (от 35 до 75 лет), 69 мужчин и 28 женщин. После стандартной проводки готовили гистологические срезы толщиной 4 мкм. Иммуногистохимическим методом определяли антиген Ki-67 (клон MIB-1). Определяли индекс метки (ИМ) Ki-67—количество положительно окрашенных клеток от общего количества подсчитанных клеток (в процентах). Медиана ИМ Ki-67 составила 20%. Случаи с ИМ Ki-67 20% и более считались с высоким ИМ Ki-67 (+Ki-67), до 20%—с низким (-Ki-67). Для изучения Ag-ЯОР-белков срезы окрашивали азотнокислым серебром по одностадийной методике. Определяли индекс площади Ag-ЯОР-белков—частное от деления площадей (в мкм²) Ag-ЯОР-белков в клетке опухоли и малом лимфоците. Среднее значение ИП Ag-ЯОР-белков составило 6,05. Случаи с индексом площади Ag-ЯОР-белков 6,05 и более считались с высоким содержанием Ag-ЯОР-белков (+Ag-ЯОР), до 6,05—с низким (-Ag-ЯОР). Определяли общую скорректированную выживаемость больных за пятилетний период после операции, использовали коэф-

коэффициент корреляции рангов Спирмена (r), метод Каплана-Мейера, логарифмический ранговый тест. Достоверность полученных критериев оценивали при $p < 0,05$. На основании полученных данных выделены четыре типа аденокарциномы легкого: 1 тип (-Ag-ЯОР/-Ki-67) — 33 (34%) случаев, 2 тип (-Ag-ЯОР/+Ki-67) — 22 (23%) случаев, 3 тип (+Ag-ЯОР/-Ki-67) — 13 (13%) случаев, 4 тип (+Ag-ЯОР/+Ki-67) — 29 (30%) случаев. С выделенными типами опухолей наблюдалась слабая корреляция основных морфологических параметров аденокарциномы легкого: показателя Т ($r=0,31$, $p=0,01$), размера опухоли до 3 см и более ($r=0,36$, $p<0,001$), показателя N ($r=0,31$, $p=0,01$), стадии процесса ($r=0,30$, $p=0,03$) и отсутствие корреляции со степенью дифференцировки опухоли. Наблюдалось последовательное уменьшение выживаемости от 1 типа опухолей ко 2, 3 и 4 типу — соответственно $46,5 \pm 10,8\%$, $33,6 \pm 10,9\%$, $15,0 \pm 11,7\%$, $6,9 \pm 5,1\%$. Статистически значимые отличия выживаемости больных получены только между 1 и 4 ($p<0,001$), 1 и 3 ($p=0,03$), 4 и 2 ($p=0,01$) типами. Исходя из полученных данных, 2 и 3 типы объединены в «промежуточный» тип, в котором содержание Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67 имели противоположные значения. Выживаемость больных с «промежуточным» типом опухолей статистически значимо отличалась от опухолей 1 ($p=0,048$) и 4 ($p=0,02$) типов и имела промежуточное значение — $24,9 \pm 9,0\%$. Таким образом, в аденокарциноме легкого активность ядрышковых организаторов и уровень антигена Ki-67 связаны с важнейшими клинико-морфологическими параметрами по системе TNM и выживаемостью больных.

Изучение значения иммуногистохимической экспрессии тимидилатсинтазы и Ki67 при аденокарциноме легкого для индивидуализации комплексной терапии

Ю.Н. Лазутин, С.П. Пыльцин, Т.О. Лаптева, С.А. Зинькович, Т.В. Цокур
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ,

В последние годы большое внимание уделяется изучению морфологических предикторов течения рака легкого в целях индивидуализации тактики комплексной терапии. В данной работе проведено сравнительное иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) экспрессии тимидилатсинтазы (ТС) и Ki-67 в зависимости от некоторых антропометрических характеристик больных, размеров первичной опухоли и степени ее дифференцировки. ИГХИ образцов опухолевой ткани проведено у 63 больных аденокарциномой легкого (АК), радикально оперированных в торакальном отделении Ростовского НИИ онкологии. В возрасте от 40 до 59 лет наблюдался 31 больной (50,2%), 60 лет и старше — 32 (50,8%), мужчин — 42 (66,7%), женщин — 21 (33,3%). I ст. — 31 (49,2%), II ст. — 16 (25,4%), IIIA ст. — 16 (25,4%). Высокодифференцированные АК выявлены в 11 (17,7%) случаях, умереннодифференцированные в 40 (63,5%) и низкодифференцированные в 12 (18,8%). ТС определялась с моноклональными антителами (4H4B1, Invitrogen, Carlsbad, CA). Ki-67 с использованием моноклональных антител (MIB-1; Immunotech SA, Марсель) Экспрессия ТС оценивалась по интенсивности окрашивания цитоплазмы опухолевых клеток в соответствии с визуальной балльной шкалой: 0 — отрицательная, 1 — низкий уровень, 2 — высокий уровень. Для Ki-67, клетки считались положительными, когда ядро было отчетливо окрашено. Индекс Ki-67 в зависимости от интенсивности экспрессии был разделен на следующие категории: $<20\%$ — низкий, $20-30\%$ — высокий,



> 30% — очень высокий. Сравнительный анализ выявил существенные половые различия не только высокой экспрессии ТС, которая у мужчин составила 73,8%, у женщин — 61,9%. ($P=0,042$), но высокого и очень высокого индекса Ki-67 54,7% против 47,6% ($P=0,044$) и 28,6% против 14,3% ($P=0,024$). Таким образом, пролиферативный потенциал аденокарциномы легкого у женщин оказался значительно ниже, чем у мужчин. При изучении ИГХ экспрессии ТС и Ki-67 в возрастных группах не выявлено достоверных различий высокой экспрессии ТС 83,8% против 56,2% ($P=0,07$), как высокого и очень высокого индекса Ki-67: 58% против 46,8% и 29% против 18,7%. Следовательно, факт отсутствия влияния возраста на пролиферативный потенциал АК легкого позволяет сделать заключение о том, что лица старшего возраста нуждаются в надежном контроле резидуальной болезни не меньше, чем пациенты более молодого возраста. Очень высокий уровень ТС — 38 (82,6%) и Ki-67 — 30 (65,2%) зарегистрирован у больных с размерами первичной опухоли T2. При анализе уровней ИГХ экспрессии ТС и Ki-67 при различной степени дифференцировки аденокарциномы легкого, отмечено, что как при умереннодифференцированной аденокарциноме, так и при низкодифференцированной преобладают высокие показатели обоих предикторов: ТС — 33 (87,5%), Ki-67 — 28 (70%). Таким образом выраженность ИГХ экспрессии ТС и Ki-67 коррелирует не только между собой, но и со степенью дифференцировки АК легкого, что позволяет на основании оценки этих двух ИГХ предикторов определить показания к проведению адьювантной ПХТ у больных с относительно ранними IВ и IIA стадиями АК с учетом пола и возраста.

Результаты одновременного исследования серологических онкомаркеров РЭА и Cyfra 21-1 у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ)

Ю.Н. Лазутин, С.А. Зинькович, Г.З. Сергостьянц, П.А. Анистратов, С.Г. Чилингарянец
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону

Современные достижения серологической диагностики предлагают в качестве предоперационных прогностических предикторов использовать целую панель сывороточных онкомаркеров НМРЛ, которые поодиночке возможно далеки от предъявляемых строгих требований из-за своей низкой специфичности и чувствительности, но при совместном использовании могут иметь другую прогностическую ценность. Мы остановились на одновременном изучении РЭА и Cyfra 21-1, которые характеризуются относительно частой выявляемостью у больных с I ст. НМРЛ и статистически достоверными отличиями при изучении бессобытийной и общей выживаемости. С целью получения представлений о рациональности использования серологических онкомаркеров в качестве предоперационных предикторов прогноза заболевания уровень Cyfra 21-1 и РЭА до операции определили у 40 больных НМРЛ (аденокарцинома — 23 (57,5%) и плоскоклеточная карцинома — 17 (42,5%). Онкомаркер Cyfra 21-1 был выявлен в сыворотке крови 29 (72,5%) больных, а РЭА в 100% наблюдений. Вместе с тем, Cyfra 21-1 с уровнями выше дискриминационного уровня (ДУ) определялся у 13 (44,8%) из 29 пациентов НМРЛ, тогда как РЭА со значениями выше ДУ в 16 (40%) из 40 случаев, т.е. практически с одинаковой относительной частотой. При плоскоклеточной карциноме повышенные ДУ серологического он-

комаркера Cyfra 21-1 отмечались существенно чаще—в 56%, чем РЭА—23,5%. При аденокарциноме количество больных с уровнями онкомаркеров выше ДУ имело противоположную, но менее выраженную направленность—30,7% для Cyfra 21-1 и 52,1% для РЭА. Таким образом, в результате одновременного предоперационного определения в сыворотке крови первичных больных НМРЛ онкомаркеров Cyfra 21-1 и РЭА выявлено, что у 29 (72,5%) пациентов отмечено повышение хотя бы одного из них выше ДУ. Для изучения предикторной значимости серологических онкомаркеров решено сравнить бессобытийную выживаемость (DFS) в группе радикально оперированных больных НМРЛ IB-IIIА ст. в одной из которых уровень хотя бы одного из онкомаркеров был выше ДУ, в другой ниже ДУ. Используя метод Каплана-Мейера, мы рассчитывали выяснить тенденции различий в результатах лечения. Различия 2-х летней DFS в сравниваемых группах оказались статистически недостоверными $p=0,2532$. Однако, медиана DFS в группе больных с низкими уровнями серологических онкомаркеров составила 24 мес., а в группе больных с уровнями превышающими ДУ—18 мес. Кроме того, за период 2-летнего наблюдения кумулятивный риск развития неблагоприятного события в группе пациентов с уровнями сывороточных онкомаркеров выше ДУ превышал на 20% таковой в контрольной группе. Подводя итог вышеизложенному необходимо констатировать, что полученные данные свидетельствуют о целесообразности одновременного предоперационного исследования серологических онкомаркеров, в частности РЭА и Cyfra 21-1, в качестве предикторов прогноза НМРЛ, прежде всего, в целях оптимизации тактики последующего лечения, особенно у больных с ранними IB и IIА ст. заболевания.

Вектор изменения экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости в опухоли молочной железы при проведении неoadъювантной химиотерапии и безметастатическая выживаемость

Н. В. Литвяков, Е. Ю. Гарбуков, Е. М. Слонимская, М. М. Цыганов, Е. В. Денисов,
М. В. Завьялова, Н. В. Чердынцева
ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск

В настоящее время, тезис о том, что высокий исходный уровень экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) и их продуктов в опухолевых клетках обеспечивает устойчивость к химиопрепаратам и является неблагоприятным прогностическим фактором, не получил убедительных доказательств в клинических исследованиях [Wind, Hoken 2011]. В наших исследованиях были получены данные о том, что непосредственная эффективность неoadъювантной химиотерапии (НХТ) зависит не от исходного уровня экспрессии генов МЛУ в опухоли, а от вектора изменения опухолевой экспрессии генов МЛУ при проведении химиотерапии. У больных, для которых зарегистрировано снижение экспрессии генов МЛУ при проведении НХТ, отмечен объективный клинический ответ, тогда как повышение экспрессии приводило к плохому эффекту НХТ [Litviakov, et al., 2013]. Основываясь на этих данных, мы предположили, что вектор изменения опухолевой экспрессии генов МЛУ в процессе НХТ может иметь прогностическое значение и целью работы явилось исследование связи изменения экспрессии генов МЛУ при НХТ с безметастатической выживаемостью.



Материал и методы. Обследовано 120 больных РМЖ T1-4N0-3M0, с комбинированным лечением, включающим 2—4 курса НХТ (СAX, FАC, таксотер), операцию и 4 курса адъювантной химиотерапии по схеме FАC. мРНК, выделяли из биопсийного опухолевого материала до лечения и операционного материала после НХТ. Оценку экспрессии проводили при помощи qRT-PCR и выражали в условных единицах по отношению к гену-рефери фермента GAPDH и нормальной ткани молочной железы [Pfaffl 2001]. Зависимость безметастатической выживаемости от вектора изменения экспрессии генов МЛУ определяли по методу Каплана-Мейера в log-rank тесте.

Результаты. Оценивалась безметастатическая выживаемость в группах со снижением и повышением опухолевой экспрессии 9-ти генов МЛУ при проведении НХТ. По трем генам (ABCB1, ABCC2 и ABCG1) был достигнут статистически значимый уровень p в log-rank тесте (0,03—0,006). Если, при проведении НХТ опухолевая экспрессия этих генов снижалась, то пятилетняя безметастатическая выживаемость таких больных составляла 73—78%. Повышение их экспрессии в процессе химиотерапии приводило к значительному уменьшению (до 48—55%) безметастатической выживаемости. Связь вектора изменения экспрессии генов МЛУ в процессе НХТ с безметастатической выживаемостью не зависела от размера опухоли, статуса лимфогенного метастазирования, гистологической формы, рецепторного статуса, молекулярного подтипа и других стандартных клинико-патологических факторов прогноза.

Таким образом, в результате исследования был установлен новый потенциальный прогностический фактор— вектор изменения экспрессии генов МЛУ в опухоли молочной железы, определяемый при проведении НХТ. Повышение опухолевой экспрессии генов ABCB1, ABCC2 или ABCG1 в процессе НХТ является неблагоприятным прогностическим признаком, а снижение экспрессии этих генов— благоприятным прогностическим признаком. С практической точки зрения, оценка эффекта предоперационной химиотерапии в сочетании с определением вектора изменения опухолевой экспрессии генов МЛУ может существенно повысить эффективность прогнозирования исхода РМЖ.

Градиент экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости в опухоли молочной железы при проведении предоперационной химиотерапии: клиническая значимость и регуляция

Н. В. Литвяков, М. М. Цыганов, Е. В. Денисов, Е. Ю. Гарбуков, К. Ю. Христенко, С. В. Вторушин, М. В. Завьялова, Е. М. Слонимская, Н. В. Чердынцева
ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск

Изучена экспрессия 9 генов множественной лекарственной устойчивости (МЛУ): ABCB1, ABCB2, ABCC1, ABCC2, ABCC5, ABCG1, ABCG2, GSTP1 и MVP в опухолевой ткани молочной железы до лечения в биопсийном материале и в операционном материале после неoadъювантной химиотерапии (НХТ). В работе было обследовано 120 больных раком молочной железы (РМЖ) T1-4N0-3M0, с комбинированным лечением, включающим 2—4 курса НХТ (по схемам СAX, FАC или таксотер), операцию и 4 курса адъювантной химиотерапии по схеме FАC. мРНК, выделяли из

биопсийного опухолевого материала до лечения и операционного материала после НХТ. Оценку экспрессии генов проводили при помощи qRT-PCR. Установлено, что направление изменения (знак градиента) опухолевой экспрессии генов МЛУ имеет прогностическую значимость. Если экспрессия генов ABCB1, ABCC2 или ABCG1 в опухоли при проведении НХТ снижалась (отрицательный градиент), то 5-ти летняя безметастатическая выживаемость таких больных составляла 73—78%. Повышение (положительный градиент) опухолевой экспрессии этих генов приводило к значительному уменьшению (до 50—55%) безметастатической выживаемости больных.

Помимо прогностической значимости градиент экспрессии генов МЛУ связан с непосредственной эффективностью НХТ. Уменьшение опухолевой экспрессии генов МЛУ после НХТ по сравнению образцами до лечения (отрицательный градиент) сочеталось с хорошим ответом на НХТ в 63—90% случаев в зависимости от изучаемого гена. Напротив, положительный градиент экспрессии в 58—94% случаев приводил к отсутствию клинического ответа на химиотерапию (10—13% $p < 0,02$). Используя логистический регрессионный анализ, мы продемонстрировали сильную связь между градиентом экспрессии трех генов ABCB1, ABCC2 и ABCG2 и эффектом НХТ (OR=78,9 [95%-ый CI: 14,87-508,27]; $p < 10^{-14}$ [Литвяков, и др., 2011, Litviakov, et al., 2012]).

Ранее были описаны пять различных морфологических подтипов инфильтративного компонента инвазивного протокового рака молочной железы, которые характеризуют внутриопухолевую морфологическую гетерогенность: тубулярные, трабекулярные, солидные, альвеолярные и дискретные группы опухолевых клеток [Zavyalova et al., 2011]. Внутриопухолевая морфологическая гетерогенность связана с градиентом экспрессии генов МЛУ и эффективностью НХТ. Опухоли молочной железы с наличием альвеолярных структур, показали высокую экспрессию многих генов МЛУ и положительный градиент в процессе НХТ. Это сочеталось с отсутствием клинического ответа на НХТ. Другие типы морфологических структур не показали ярких связей с экспрессией генов МЛУ и эффектом НХТ [Litviakov, et al., 2013].

Для дальнейшего исследования существенным представлялся вопрос о том, какие генетические механизмы определяют знак градиента опухолевой экспрессии генов МЛУ при проведении НХТ. Для ответа на этот вопрос в настоящее время проводятся микроматричные исследования на новейшей платформе фирмы Affymetrix (USA) CytoScan™ HD Array. Эти исследования позволяют оценить различные генетические особенности опухолей, такие как: структурные нарушения хромосом, делеции, амплификации участков хромосом, потеря гетерозиготности, импринтированные сайты UPD, мозаицизм, числовые нарушения хромосом, SNP (750 тыс) и др., которые предположительно могут быть связаны со знаком градиента экспрессии генов МЛУ. В докладе будут представлены первые результаты этого исследования.

Работа поддержана грантом ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы по теме «Оптимизация стратегии химиотерапии рака молочной железы на основе факторов химиорезистентности и химиочувствительности», государственный контракт № 8291 от 27.08.2012.



Профиль метилирования 10 генов микроРНК при светлоклеточном почечноклеточном раке, связь с прогрессией рака

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ

ОНКОЛОГИЯ

(«ПЕТРОВСКИЕ

ЧТЕНИЯ»)

В.И. Логинов¹, Е.В. Береснева², С.В. Рыков², Д.С. Ходырев², И.В. Пронина¹, Т.П. Казубская³, Э.А. Брага¹¹ ФГБУ Медико-генетический научный центр РАМН, Москва;² ФГУП ГосНИИгенетика микроорганизмов, Москва;³ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

МикроРНК представляют собой однонитевые короткие РНК (19-25 н.), не кодирующие белок, но способные участвовать в регуляции генов на пост-транскрипционном уровне (Janga S.C. & Vallabhaneni S. 2011). К настоящему времени известно более двух тысяч микроРНК человека (miRBase, <http://www.mirbase.org/>), каждая из которых может регулировать работу сотен генов-мишеней (TargetScan, <http://www.targetscan.org/>). Одним из путей регуляции экспрессии самих генов микроРНК является изменение метилирования их CpG-островков, прилежащих или перекрывающих ген микроРНК (Han et al., 2007). Для ряда эпителиальных опухолей уже построены профили метилирования генов микроРНК, которые полезны для диагностики и прогноза развития заболевания (Lujambio et al., 2008; Sato et al., 2011). Целью данной работы являлось определение статуса метилирования промоторных районов 10 генов микро-РНК, проявляющих выраженные опухоль-супрессорные и/или онкогенные свойства; связь с прогрессией светлоклеточного почечноклеточного рака (скПКР). Отбор генов микро-РНК проводили с привлечением баз данных: miRBase, MicroRNADB, miRDB, miRGen, TargetScan, CpGcluster. Анализ профиля метилирования генов микро-РНК проводили методом метил-специфичной ПЦР в парных (опухоль/гистологически нормальная ткань почки) образцах скПКР от 60 пациентов. В качестве дополнительного контроля использовали 20 образцов тканей почки, полученных от доноров без онкологических заболеваний в анамнезе. Нами впервые показана высокая частота (от 34 до 60% случаев) метилирования для 8 генов микроРНК и трехкратное снижение частоты метилирования для генов miR-191 и -212. Метилирование генов miR-124a-1/2/3, -129-2, -191, -212 в опухолях почки изучено впервые. Показано, что при скПКР частота метилирования исследованных генов (miR-9-1/3, -34b/c, -129-2 и -124a-1/2/3) значительно выше, чем в образцах гистологически нормальной ткани ($P \leq 0,05$, по Фишеру). У онкологически здоровых доноров метилирование этих генов не найдено, что позволяет предполагать их опухоль-супрессорную роль при скПКР. Напротив, частота метилирования генов miR-212 и -191 достоверно ниже в образцах опухолей почки, чем в образцах нормальной ткани ($P \leq 0,05$, по Фишеру). В контроле частота метилирования генов -212 и -191 составила 80%, что говорит об их онкогенной природе. Нами также показана значимая корреляция ($P \leq 0,05$, по Фишеру) частоты метилирования для генов miR-34b/c и -129-2 со стадией и степенью анаплазии; для генов miR-34b/c, -9-3, -129-2 и -9-1 с размером опухоли; для генов miR-124a-3, -9-3 и -129-2, с образованием метастазов. Нами выявлены также значимые корреляции частоты метилирования генов miR-124a-2 и -9-3 с полом пациентов с скПКР ($P=0,0155$ и $P=0,0323$, соответственно), у мужчин частота метилирования данных генов в 2-3 раза выше чем у женщин. На основании полученных данных мы разделили исследованные микроРНК на онкогенные (miR-191 и -212) и опухоль-супрессорные (miR-129-2, -9-1/3, -124a-1/2/3 и -34b/c).

Таким образом, полученные нами данные позволяют расширить спектр генов микро-РНК, изменяющих профиль метилирования в опухолях почки, и дают возможность дифференцировать исследованные гены на опухоль-супрессорные и онкогенные. Полученные сведения могут быть использованы для отбора новых диагностических и прогностических маркеров светлоклеточного рака почки.

Работа получила финансовую поддержку Российского фонда фундаментальных исследований— 13-04-00828а.

Анализ экспрессии регулятора клеточной подвижности арпина в новообразованиях молочной железы человека

М.Е. Ломакина¹, И. Данг², С. Кадырова¹, В.Д. Ермилова¹, Т.А. Чипышева¹, А. Готро², А.Ю. Александрова¹

¹ ФГБУ «Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;

² Laboratoire d'Enzymologie et Biochimie Structurales, CNRS

Развитие отдаленных метастазов является одной из основных причин смертности больных онкологическими заболеваниями. В процессе онкологической трансформации существенно меняется характер движения клеток, что приводит к появлению у них способности инвазировать в окружающие ткани и формировать удаленные метастазы. В настоящее время описано несколько молекулярных механизмов, регулирующих миграцию клеток, но не все из них достаточно изучены. Одним из наиболее хорошо исследованных механизмов является формирование протрузий на активном крае мигрирующей клетки, которое происходит за счет полимеризации разветвленной сети актиновых микрофиламентов при участии Arp2/3-комплекса. Arp2/3-зависимая полимеризация актина является сложным и тонко регулируемым процессом. Группой французских ученых в лаборатории докродота А. Готро был открыт новый белок, который является ингибитором активности комплекса Arp2/3, названный арпином (Arp Inhibitor) и, следовательно, принимает участие в регуляции клеточного движения.

Целью нашей работы было проанализировать уровень экспрессии арпина и его внутриклеточную локализацию в доброкачественных и злокачественных новообразованиях молочной железы человека. Был проведен иммуногистохимический анализ образцов ткани молочной железы, полученных в результате операций в клинике ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Для эксперимента были отобраны образцы нормальной ткани молочной железы, доброкачественные новообразования (фиброаденомы), карциномы *in situ* и наиболее распространенные формы рака молочной железы люминального типа с рецепторным статусом РЭ+/РП-/Her-2neu.

В качестве дополнительных маркеров для выявления структур молочной железы были использованы антитела к кератину 8 (маркер люминального эпителия) и кератину 17 (маркер миоэпителия). Было показано, что нормальные структуры молочной железы (протоки и дольки) экспрессируют арпин, при этом экспрессия арпина в клетках миоэпителия выше, чем в клетках люминального эпителия. Нередко, в клетках миоэпителия можно обнаружить колокализацию арпина с пучками актиновых микрофиламентов, выявляемых при помощи антител к α -smooth актину. Экспрессия актина в фиброаденомах сохраняется на том же уровне, что и в нормальной ткани молочной железы. При исследовании карциномы *in situ* было



выявлено существенное снижение экспрессии арпина, однако, при этом наблюдается довольно яркое свечение арпина в сохранившихся клетках миоэпителия, окружающего карциному и положительно окрашенных антителами к кератину 17. В клетках инвазирующих опухолей рака молочной железы арпин практически утрачивается.

Таким образом, снижение экспрессии арпина совпадает с развитием более злокачественной стадии опухолевого заболевания, что указывает на его роль в ингибировании инвазивного роста и образования метастазов. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования, чтобы показать возможность применения арпина, как диагностического и прогностического маркера, отсутствие которого указывает на наличие (или высокую вероятность развития) метастазов у больного.

Частота и спектр мутаций EGFR и KRAS у пациентов с аденокарциномой легкого

Н. Н. Мазуренко, И. В. Цыганова, И. М. Гагарин, Ю. В. Чуев, В. В. Мочальникова,
А. А. Коломейцева, В. А. Горбунова
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, Москва

Рецептор эпидермального фактора роста EGFR экспрессируется в большинстве опухолей, при этом он либо активирован за счет мутаций тирозинкиназного домена, либо имеет место гиперэкспрессия немутантного EGFR. Применение низкомолекулярных тирозинкиназных ингибиторов эрлотиниба (Тарцева) и gefитиниба (Иресса) эффективно только у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с мутациями EGFR. Частота мутаций EGFR зависит от гистологического типа опухоли и варьирует от пола, статуса курения и расовой принадлежности пациента. Проведено исследование частоты и спектра мутаций EGFR и KRAS у 207 пациентов НМРЛ. Мутации в 18—21 экзонах EGFR и во 2 экзоне KRAS определяли методом полугнездовой ПЦР с секвенированием ПЦР-продуктов в препаратах ДНК, полученных из парафиновых срезов опухолей (196) или бронхоскопических биопсий и цитологических препаратов (11). Аденокарцинома легкого диагностирована у 89%, плоскоклеточный рак у 7%, смешанный рак у 2%, редкие гистологические типы у 2% пациентов. Среди пациентов преобладали мужчины (57%), некурящие (78%). Мутации в 18—21 экзонах гена EGFR выявлены исключительно в аденокарциномах легкого (29%, 54/184). Доля делеций 19 экзона составила 52%, замены L858R в 21 экзоне—43%, мутации в 18 экзоне—5% всех мутаций EGFR, мутации в 20 экзоне не обнаружены. Мутации EGFR выявлены у 35% (51/145) некурящих и у 10% (3/39) куривших пациентов с аденокарциномой. Частота мутаций EGFR у женщин (41%) выше, чем у мужчин (18%, $p=0,001$), хотя при сравнении некурящих пациентов, различие статистически недостоверно ($p=0,08$). Мутации во 2 экзоне гена KRAS выявлены в 10% НМРЛ, преимущественно в аденокарциномах. Среди пациентов с мутацией KRAS 71% некурящих, 62% мужчин. Мутации представлены заменами в 12 кодоне гена KRAS, наиболее часты: G12D (33%), G12C (29%) и G12V (15%). Мутации G12V и G12C (редкая) являются результатом трансверсии (замены пурина на пиримидин G>T), что характерно для мутаций, вызванных полициклическими углеводородами сигаретного дыма. Трансверсии обнаружены у 83% (5/6) курящих и у 47% (7/15) некурящих больных, что подтверждает данные о высокой частоте трансверсий у курильщиков. Частота мутации KRAS у некурящих с аденокарциномой в нашем исследовании (10%, 15/145) выше, чем в работах из других стран

Европы (0—4%). Высокая частота мутаций KRAS у некурящих может быть следствием других факторов риска: пассивного курения, профессиональной вредности, экологической загрязненности. Таким образом, мутации EGFR и KRAS выявлены у 40% пациентов с аденокарциномой легкого, при этом частота и спектр мутаций отличается у курильщиков и некурящих, что коррелирует с данными других исследований.

Спектр мутаций KRAS различается у больных раком толстой и прямой кишки

Н. Н. Мазуренко, И. М. Гагарин, Ю. В. Чуев, В. В. Мочальникова
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН, Москва

Мутация KRAS является одним из ранних генетических нарушений и ключевых событий при прогрессии аденомы в колоректальный рак (КРР). Мутации усиливают связывание ГТФ и снижают ГТФ-азную активность KRAS, что приводит к постоянной активации передачи сигнала, в частности, на BRAF, PI3K. В настоящее время для лечения метастатического КРР применяют препараты цетуксимаб и панитумумаб на основе моноклональных антител к рецептору эпидермального фактора роста. Необходимым условием их применения является отсутствие у больных КРР активирующих мутаций KRAS. Однако опухоли с различными мутациями KRAS отличаются по ответу на химио- и таргетную терапию. В частности, при добавлении цетуксимаба к химиотерапии у больных КРР с мутацией G13D отмечено достоверное улучшение безрецидивной выживаемости и опухолевого ответа, но не общей выживаемости по сравнению пациентами с мутациями в кодоне G12 KRAS (De Roock et al., 2010, Tejpar et al., 2012). Представляло интерес определение частоты и спектра мутаций KRAS у российских больных колоректальным раком различной сублокализации. Мутации во 2 экзоне KRAS определяли в ДНК из парафиновых срезов первичных опухолей от 449 больных КРР методом полугнездовой ПЦП с секвенированием. Преобладали опухоли сигмовидной (31,4%) и прямой кишки (42,8%); 7,6% больных имели опухоли слепой и 18,3% ободочной кишки. Существенных различий в частоте опухолей различной локализации у больных разного пола и возраста не обнаружено. Мутации KRAS выявлены в 37,2% КРР, частота мутаций варьировала от 35,3% в слепой до 39,0% в ободочной кишке. Мутации чаще встречались у женщин (96/228, 42%), чем у мужчин (71/221, 32%), $p=0,03$. Выявлено 8 типов замен в 12 и 13 кодонах KRAS, преобладали G12D (35,9%), G12V (29,3%), G13D (13,2%). Спектр мутаций KRAS отличался в опухолях проксимального и дистального отделов толстой кишки. В опухолях слепой кишки обнаружены две мутации G12D (83%) и G12A, в ободочной кишке — пять мутаций, преобладают G12D (41%), G13D (28%), вызванные транзициями (замена G>A). В сигмовидной кишке (шесть замен) растет частота мутаций G12V (30%), G12C и G12S, вызванных трансверсиями (замена G>T или G>C). У больных раком прямой кишки выявлено 7 мутаций, преобладают вызванные трансверсиями, так мутация G12V (39%) встречается чаще, чем G12D (24%). Мутация G12V KRAS ассоциируется с плохим прогнозом при КРР (Andreev et al., 2001, Imamura et al., 2012). У российских больных повышена частота мутаций G12V и снижена частота мутаций G13D KRAS по сравнению с данными по КРР у пациентов из Европы. Предполагают, что варианты мутаций KRAS при КРР обусловлены особенностями питания, в частности, трансверсию G>T, вызывающую мутацию G12V ассоциируют с высоким употреблением жиров.



Характеристика BRCA1 дисфункции при тройном негативном раке молочной железы**ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ
ОНКОЛОГИЯ
(«ПЕТРОВСКИЕ
ЧТЕНИЯ»)**

Е. В. Малышева, Т. Л. Ажикина, Е. И. Игнатова, М. А. Фролова
*Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова;
Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова, Москва;
ФГБУ «РОИЦ им. Н. Н. Блохина», Москва*

Введение: в настоящее время на основании генетического профиля, а также экспрессии иммуногистохимических маркеров, выделяют несколько молекулярных подтипов рака молочной железы (РМЖ). Тройной негативный РМЖ характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2/неу, а также высоким индексом пролиферации. Данные особенности определяют агрессивность течения заболевания и отсутствие мишеней для таргетной терапии. Таким образом, единственной терапевтической опцией при тройном негативном РМЖ остается проведение химиотерапии. Препараты платины наносят двунитевые разрывы молекулы ДНК. Репарация двунитевых разрывов молекулы ДНК происходит по механизму гомологичной рекомбинации. Важным звеном гомологичной рекомбинации является функционирование комплекса BRCA1 и белков ко-регуляторов BRCA2 и RAD51. Функция BRCA1 может быть нарушена при наследственных мутациях, частота которых при тройном негативном РМЖ составляет 10%. Помимо мутации возможно развитие BRCA1-дисфункции, к которой относится снижение экспрессии BRCA1, RAD51, а также мутации и снижение экспрессии PTEN и мутации гена p53. К снижению экспрессии BRCA1 могут приводить спорадические мутации гена BRCA1, метилирование промоторной области гена BRCA1, а также гиперэкспрессия мРНК ID4 (обратный регулятор BRCA1-промотора). В результате дефицита гомологичной рекомбинации развивается нестабильность генома, проявляющаяся появлением спорадических мутаций генов PTEN и p53.

Цель работы: оценить характер BRCA1-дисфункции при тройном негативном РМЖ.

Материалы и методы: Пациенткам с морфологически верифицированным тройным негативным статусом опухоли и отсутствием наследственных мутаций BRCA1 и BRCA2 проводилась core-биопсия новообразования. Определение экспрессии мРНК BRCA1, ID4, RAD51 проводилось методом ПЦР в реальном времени. Определение метилирования проводилось методом метил-специфичной ПЦР. Для определения спорадических мутаций BRCA1, PTEN и p53 применялся ПЦР и рестрикционный анализ.

Результаты: во всех из 6 исследованных образцов опухоли была обнаружена спорадическая мутация 5382insC, метилирование промоторной области BRCA1 выявлено в 4 из 6 образцов. Экспрессия мРНК BRCA1 отсутствовала в 4 образцах, в одном образце наблюдалась сниженная экспрессия, в одном случае наблюдалась экспрессия BRCA1 близкая к показателям нормы. Гиперэкспрессия мРНК ID4 наблюдалась в 2 образцах из 6 исследованных. Экспрессия мРНК RAD51 снижена в 4 исследованных образцах, в 1 образце наблюдалась повышенная экспрессия мРНК RAD51. Гомозиготный полиморфизм p53 наблюдался 2 случаями. Мутации PTEN в исследованных образцах не выявлены.

Выводы: при тройном негативном раке молочной железы возможно возникновение BRCA1-дисфункции, которая характеризуется снижением экспрессии мРНК BRCA1, RAD51, гиперэкспрессией мРНК ID4, метилированием промоторной области гена BRCA1, а также возникновением спорадических мутаций генов BRCA1 и p53.

Коллатеральная презентация антигенов как возможная физиологическая основа лимфогенного метастазирования

В.Н. Манских¹, В.М. Перельмутер²

¹ ГОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва;

² ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск

Лимфогенное метастазирование до сих пор остается загадочным процессом. Одной из нерешенных проблем является значительно большая склонность карцином к метастазированию в лимфатические узлы, нежели сарком. Мы предполагаем, что в основе этих различий лежит способность эпителиоцитов к гипотетическому процессу, названному нами «коллатеральной презентацией антигенов», суть которого сводится к следующему. В условиях инфицирования эпителия внутриклеточными патогенами или развития воспаления клетки приобретают определенный рецепторный фенотип, претерпевают эпителиально-мезенхимальный или амeboидный переход и направленно мигрируют по лимфатическим сосудам в регионарные лимфатические узлы, где и представляют антиген иммуноцитам. Коллатеральная презентация антигена может иметь существенное биологическое значение при дефекте классического пути презентации антигена (дендритными клетками) или при нарушениях механизмов гибели инфицированных клеток. В зависимости от условий индукции эпителиально-мезенхимального перехода и возможности экспрессии эпителиоцитами МНС II с костимулирующими молекулами предполагаются разные варианты презентации антигенов эпителиальными клетками с развитием иммуногенеза или анергии иммуноцитов. Это может быть «контейнерный» вариант, когда эпителиоцит является только средством физической доставки антигена в лимфатический узел и «МНС II-зависимый» вариант, при котором эпителиальная клетка играет роль полноценной антигенпрезентирующей клетки. Любой вариант доставки эпителиальных клеток в лимфатические узлы и презентации антигенов эпителиоцитами завершается гибелью последних. Лимфогенное метастазирование реализует этот же механизм в условиях опухолевой патологии; клетки при этом не погибают, а активно колонизируют лимфатический узел. В рамках предлагаемой гипотезы возможно объяснение феномена метастазирования сарком в лимфатические узлы. Основным условием для лимфогенного метастазирования является, по-видимому, мезенхимально-эпителиальный переход клеток сарком, делающий возможным их участие в процессах презентации антигенов. Предложенная концепция позволяет объяснить ряд иммунологических и онкологических феноменов («доброкачественные» лимфогенные метастазы нормального эпителия, поведение эпителиальных клеток при псевдоэпителиоматозной гиперплазии, экспрессию МНС II на эпителиальных клетках и эпителиально-мезенхимальный переход в очаге воспаления, лимфогенное метастазирование из не выявленного первичного очага, связь между экспрессией эпителиальных маркеров и лимфогенными метастазами сарком), а также сделать несколько предсказаний для будущих экспериментальных исследований.



Обыкновенная слепушонка и хомячок Кэмпбелла как новые модельные объекты экспериментальной онкологии**ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ
ОНКОЛОГИЯ
(«ПЕТРОВСКИЕ
ЧТЕНИЯ»)**

В. Н. Манских

ГОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

Изучение особенностей канцерогенеза у видов животных, не являющихся традиционными объектами онкологических исследований, может быть полезным для создания моделей опухолей человека, редко встречающихся у обычных лабораторных грызунов. Нами были изучены спектры спонтанной патологии, встречающейся в популяциях двух видов грызунов — обыкновенной слепушонки (*Ellobius talpinus* (Pallas, 1770)) и хомячка Кэмпбелла (*Phodopus campbelli* (Thomas, 1905)), содержащихся в условиях конвенционального вивария до их естественной гибели. Всего было исследовано на некропии и гистологически 60 слепушонок и 157 хомячков Кэмпбелла обоих полов. В отличие от китайского и джунгарского хомячка, хомячок Кэмпбелла до настоящего времени не подвергался патоморфологическому изучению, поэтому данные о встречаемости у этого вида опухолей в литературе отсутствуют, хотя известно, что разные виды хомячков радикально различаются по спектру встречающихся у них новообразований. Обыкновенная слепушонка, представляющая собой традиционный объект цитогенетики, также ранее не была изучена в отношении частоты спонтанных опухолей. В нашем исследовании было установлено, что у слепушонок с небольшой частотой (11 % от числа животных старше 1 года) встречаются доброкачественные и метастазирующие злокачественные опухоли, в основном мезенхимального гистогенеза (карцинохондросаркома, гемангиосаркома, недифференцированный лейкоз, солидная аденома легкого). Основной причиной смерти этих животных в условиях конвенционального вивария были различные инфекционно-воспалительные заболевания. Напротив, главной причиной гибели хомячков Кэмпбелла служили опухоли, встречавшиеся у животных в возрасте старше 1 года с частотой 58,5 %, причем подавляющее большинство из них (43,1 % от числа животных старше 1 года) составляли необычные новообразования тимуса типа тимом В1 человека. Эти опухоли обладали низкой степенью злокачественности, никогда не метастазировали, хотя содержали некротические фокусы, достигали огромных размеров и обычно приводили к гибели животных благодаря сдавлению и дислокации органов грудной полости. Другие новообразования у хомячков Кэмпбелла были представлены спорадическими случаями плоскоклеточного ороговевающего рака кожи и преджелудка, трихилемомы кожи, лейкоза, кистозной аденокарциномы легких. Тимомы у лабораторных животных очень редки, а аналоги человеческой тимомы типа В1 вообще не описаны, поэтому хомячок Кэмпбелла, у которого они встречаются спонтанно и с довольно высокой частотой, мог бы служить моделью для экспериментального изучения этих неоплазм.

Сравнение частоты мутаций гена EGFR и транслокаций EML4/ALK у мужчин и женщин, больных аденокарциномой лёгкого: метаанализ

Н. В. Митюшкина¹, Е. В. Преображенская¹, Е. Г. Никитина², А. Г. Иевлева^{1,3},
Е. Н. Имянитов^{1,3}

¹ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова», Санкт-Петербург;

² ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск;

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Мутации в гене EGFR выявляются в аденокарциномах лёгкого с частотой от 15 % до 50 %, в зависимости от исследуемой популяции, и являются маркером ответа опухоли на таргетные препараты Иресса и Тарцева. В большинстве опубликованных работ факторами, связанными с повышенной частотой обнаружения этих мутаций, называют женский пол, отсутствие курения в анамнезе и азиатское происхождение. Однако в нашем собственном исследовании [Moiseyenko V.M. с соавт., 2010] встречаемость мутаций EGFR у мужчин и женщин (с учетом статуса курения) оказалась одинаковой. Отсутствие различий в частоте мутаций EGFR между мужчинами и женщинами у некурящих больных в Китае было продемонстрировано Sun Y. с соавт. (2010). Целью данного мета-анализа было определить, связан ли пол пациента с вероятностью обнаружения EGFR-мутаций в опухоли лёгкого, или же наблюдаемые различия в частоте мутаций у женщин и мужчин объясняются влиянием курительного анамнеза и/или расовой принадлежности больных. В окончательный анализ вошло 42 исследования, общее количество больных в которых составило 5259 (2243 мужчин и 3016 женщин). Характер собранных данных (несбалансированные сравниваемые группы, присутствие ячеек с нулевыми значениями) привёл к выбору логистической регрессии в качестве метода мета-анализа. Введение в логистическую модель статуса курения и этнической принадлежности в качестве ковариат позволило учесть влияние этих факторов. Было обнаружено, что любые мутации гена EGFR встречаются, действительно, несколько чаще среди женщин, чем среди мужчин (OR 1,16, $p=0,049$). Однако при включении в анализ только двух наиболее частых активирующих мутаций, имеющих клиническое значение— делеций в экзоне 19 и замены L858R в экзоне 21,— различие становилось статистически незначимым (OR 1,13, $p=0,107$). Встречаемость двух вышеуказанных типов мутаций по отдельности также не отличалась среди мужчин и женщин.

Аналогичное исследование было проведено в отношении другого клинически значимого генетического нарушения— транслокации EML4/ALK. Мета-анализ включал 6 опубликованных работ, в которых были представлены данные в общей сложности о 588 мужчинах и 1020 женщинах, больных аденокарциномой лёгкого. Результаты анализа показали, что перестройки EML4/ALK встречаются у мужчин приблизительно в два раза чаще, чем у женщин (OR 2,27, $p=0,0002$).

Интересно, что хотя транслокации EML4/ALK, так же как и генетические повреждения EGFR, значительно чаще обнаруживались среди некурящих больных раком лёгкого, их встречаемость, в отличие от мутаций EGFR, не зависела от этнической принадлежности пациентов. Так, в работе Paik P.K. с соавт. (2012) более 80 % обследованных пациентов имели европейское происхождение. При этом частота транслокаций среди некурящих (12 %) незначительно отличалась от таковой (7—10 %) в 5 других проанализированных публикациях, содержащих данные исключительно о пациентах азиатского происхождения.



В результате проведенного исследования были сделаны следующие выводы: (1) при одинаковом курительном анамнезе и этнической принадлежности частота мутаций EGFR в аденокарциномах легкого у женщин незначительно отличается от таковой у мужчин; (2) транслокации EML4/ALK при учете тех же параметров встречаются в два раза чаще у мужчин, чем у женщин.

Опухоли трансгенных мышей C57BL/6, экспрессирующих белок GFP

В.М. Михайлов¹, Э.Л. Нейштадт², Н.С. Скрипкина², Л.Б. Митрофанова³, М.В. Алпатов³, Е.В. Каминская¹, Т.М. Гринчук¹, Б.В. Попов¹, В.Б. Сериков⁵, А.М. Зайчик⁴, Н.Н. Никольский¹

¹ ФГБУ Институт цитологии РАН;

² Патологоанатомическое бюро;

³ ФГБУ «ФЦ СКиЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ;

⁴ ФГБУО «Северо-Западный медицинский университет им. Мечникова», Санкт-Петербург;

⁵ Детский госпиталь, Окленд, США

В связи с распространением в экспериментальной практике трансфекции зигот для приготовления трансгенных животных, трансфекции *in vitro* мутантных стволовых клеток генами дикого типа для коррекции генотипа, а также в связи с приготовлением индуцированных плюрипотентных стволовых клеток для целей клеточной терапии (iPS cells) встает проблема опухолевой трансформации клеток, трансфекцированных различными генетическими конструкциями, после их трансплантации в организм пациентов или экспериментальных животных. Наиболее распространенные генетические векторы для трансфекции генов обычно готовят на основе ретро- и других вирусов. В нашем распоряжении оказались GFP-трансгенные мыши C57BL/6 (GFP-мыши). GFP-мыши были приготовлены с использованием экспрессионного вектора pCAGGS с β -актиновым промотором и энхансером цитомегаловируса (Okabe et al., 1997). GFP-мыши содержались в стандартных условиях и размножались как гетерозиготы от скрещивания с мышами C57BL/6 питомника «Рапполово». По настоящее время было выполнено 15 циклов скрещивания GFP-экспрессирующих животных с мышами C57BL/6 дикого типа соответствующего пола. В период 2010—2011 гг. были собраны 6 опухолей у мышей 13—14 циклов размножения. Опухоли локализовались подкожно в области бедра или шеи, во внутренних органах опухоли не были обнаружены. Выделенные опухоли имели овальную форму, вес опухолей колебался от 1,5 до 3 грамм. При гистологическом исследовании опухоли были охарактеризованы как умеренно дифференцированные аденомы. Опухоли характеризовались высокой пролиферативной активностью, в районах солидной организации опухолевой ткани наблюдались очаги некроза. Большинство образцов показали положительную иммунохимическую реакцию на пан-кератин. В другой серии экспериментов были изучены опухоли, возникшие у мышей mdx после трансплантации им GFP(+) мезенхимальных стволовых клеток мышей C57BL/6 [GFP(+)МСК] 42—45 пассажей. Трансплантация мышам C57BL/6 клеток GFP(+)МСК 42—45 пассажей была безрезультатной. GFP(+)МСК клетки 15 пассажа не давали опухолей у мышей mdx. Важно, что клетки GFP(+)МСК 42—45 пассажей в момент введения мышам mdx и на более ранних пассажах уже имели кариотипические изменения, описанные в литературе у спонтанно трансформированных *in vitro* клеток МСК-

C57BL/6. Все проанализированные нами клетки характеризовались ануэплоидией: и количество и набор хромосом в клетках были непостоянными в связи с нарушениями их копийности. Популяция GFP(+)МСК клеток характеризовалась наличием маркерных и случайным образом перестроенных хромосом а также присутствием в некоторых клетках мини-хромосом (Гринчук и др., 2008). Несмотря на цитогенетические различия время возникновения способности давать рост опухолей как у GFP(+)МСК 42—45 пассажей *in vivo* и у спонтанно трансформированных клеток МСК-C57BL/6 *in vitro* так и время возникновения спонтанных опухолей у трансгенных GFP-мышей было примерно одинаковым и относится к поздним пассажам. Полученные результаты обсуждаются с точки зрения дестабилизации генома клеток трансгенных GFP-мышей после инсерции плазмиды pCAGGS в ДНК зиготы и развития дестабилизации генома у культивируемых GFP(+)МСК при последующих циклах клеточной пролиферации и размножения животных.

Сравнительная оценка эффективности фотосенсибилизаторов различных классов в экспериментах *in vivo*

Н.Б. Морозова¹, Р.И. Якубовская¹, В.М. Деркачева², Е.А. Макарова², С.В. Дудкин², Е.А. Лукьянец², М.В. Грин³, А.Ф. Миронов³

¹ ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва;

² ФГУП ГНЦ «НИОПИК», Москва;

³ МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва

Поиск новых высокоэффективных фотосенсибилизаторов (ФС) является в настоящее время одной из актуальных задач развития метода фотодинамической терапии (ФДТ). Отбор перспективных ФС проводят среди различных классов соединений, однако наибольший интерес представляют красители, поглощающие в длинноволновой области спектра ≥ 670 нм. Целью нашего исследования являлся сравнительный анализ специфической активности ФС различных классов с максимумами поглощения в интервале от 640 до 800 нм и выбор наиболее перспективных соединений, предназначенных для ФДТ злокачественных новообразований.

Для сравнительной оценки были выбраны ФС следующих классов: гематопорфирины—640 нм (фотогем), хлорины—662 нм (радахлорин, фотодитазин), фталоцианины—670–685 нм (фотосенс, фталосенс, холосенс), синтетические катионные бактериохлорины—760 нм и полусинтетические бактериохлорины—800 нм. Исследования проведены на интактных мышах и мышах с карциномой легкого Льюис (LLC) и саркомой S37. Распределение ФС в органах и тканях оценивали методом локальной флуоресцентной спектроскопии. Облучение проводили на 7-ой день роста опухоли светодиодами источниками с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения ФС. Эффективность ФДТ оценивали по торможению роста опухоли (ТРО), увеличению продолжительности жизни (УПЖ) и коэффициенту излеченности (КИ).

Анализ биораспределения ФС показал, что гематопорфирины, фталоцианины и синтетические катионные бактериохлорины значительно дольше, чем хлорины и полусинтетические бактериохлорины регистрируются в основных органах и тканях млекопитающих (особенно коже), то есть имеют более длительную фармакокине-



тику. В связи с этим необходимой оказалась оценка кожной фототоксичности ФС в биологических тестах, которая показала, что синтетические катионные бактериохлорины, фталосенс, холосенс и особенно хлорины и бактериохлорины обладают менее выраженной кожной фототоксичностью, чем фотосенс и фотогем.

Все ФС мгновенно начинают накапливаться в опухолевой ткани LLC и S37, достигая максимальных значений через 4—24 ч. для гематопорфиринов, 0,25—4 ч. для фталоцианинов, через 0,25—3 ч. для хлоринов и 0,25—1 ч. для всех бактериохлоринов. Максимальная величина флуоресцентной контрастности относительно окружающей ткани уменьшается в ряду: хлорины \geq гематопорфирины $>$ фталоцианины \geq полусинтетические бактериохлорины \geq синтетические катионные бактериохлорины.

Сравнение фотоиндуцированной противоопухолевой активности ФС, проведенное в мультипараметрической системе с учетом дозы препарата, интервала между его введением и облучением и дозы света, позволило выявить высокую противоопухолевую эффективность ФДТ для ряда исследованных ФС: ТРО составило от 85 % до 100 % в течение 18 суток наблюдения, УПЖ—от 70 % до 130 % (120 суток), КИ—от 50 % до 100 % (120 суток). Для фталосенса, тетра- и октакатионных бактериохлоринов и дипропокси производного бактериохлорина при оптимальных режимах проведения ФДТ выявлена максимальная эффективность КИ—100 %.

Таким образом, наиболее перспективными являются ФС, относящиеся к классам: фталоцианинов (фталосенс), катионных и дипропокси производного бактериохлоринов.

Клетки, населяющие поверхность имплантированного канцерогенного инородного тела, экспрессируют VEGFRA независимо от их локализации

О.В. Морозова, А.Ф. Карамышева, Т.Г. Мойжесс
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

При изучении канцерогенеза, индуцируемого инородным телом, давно замечена закономерность, что канцерогенность имплантированной пластинки тем выше, чем больше ее площадь. При равной площади измельченная пластинка почти целиком утрачивает канцерогенные свойства. При рассмотрении феномена утраты канцерогенности пластинкой при ее измельчении обращает на себя внимание факт увеличения протяженности края (то же относится и к случаю снижения канцерогенности пластинки при ее перфорации). Если клетки на краю пластинки обладают отличными от клеток, расположенных в центре, свойствами, это может оказаться причиной различной канцерогенности рассматриваемых инородных тел. Замечено, что плотность клеток на краю пластинки значительно превышает их плотность на остальной площади. Клетки на краях часто имеют поляризованную форму; среди них обнаружена повышенная доля нейтрофилов и лимфоцитов. Если имплантируется пластинка, покрытая тушью или парафином, она через 1,5 мес. очищается с краев на ширину около 1 мм (что по всей вероятности является результатом фагоцитоза). В то же время, центральную часть пластинки покрывают одноядерные клетки макрофагального типа и многоядерные клетки (так называемые клетки Лангханса с пристеночным расположением ядер, образующиеся при слиянии мак-

рофагов под действием INF- γ). В работе Ziche M. и Gullino M. (Cancer Res. 1981. V.41. P. 5060–5063) было показано, что клетки из центра канцерогенной пластинки спустя 3 недели с момента имплантации под кожу мышам обладали способностью к интенсивной васкуляризации роговицы глаза при введении кроликам, тогда как фрагменты пластинки с меньшей площадью (неканцерогенные) отличались низкой васкуляризирующей активностью. Клетки с краев канцерогенной пластинки по условиям опыта не тестировали. Васкулогенный фактор определен не был. Интерес представляет выяснение функциональных потенций каждой из двух популяций клеток, населяющих поверхность канцерогенной пластинки. В частности, задачей работы было выяснить выделяют ли клетки с краев и из центра пластинки через 21 день после имплантации мышам F1(CBAXC57Bl) васкуляризирующий фактор VEGF-A. Методом RT-PCR показано, что клетки обеих популяций экспрессируют VEGF-A без значимых количественных различий. Клетки соединительнотканной капсулы вокруг пластинки VEGF-A практически не экспрессировали. Таким образом, по исследованному параметру клетки из центра имплантированной пластинки и с ее краев в первые 3 недели разницы не обнаружили.

Гормональная регуляция пролиферации опухолевых клеток аденокарциномы тонкого кишечника АКАТОН в эксперименте

Ш. Н. Мусаева¹, А. А. Абдувалиев²

¹ Республиканский онкологический научный центр, Ташкент;

² Межвузовская научно-исследовательская лаборатория Ташкентской медицинской Академии

Ряд экспериментальных и клинических наблюдений, показавших эффективность эстрогеновой терапии при лечении резистентных форм рака молочной железы, подтверждает возможность сенсibilизации опухолевых клеток к апоптотическому действию эстрадиола *in vivo*. В целом известные сегодня литературные данные позволяют рассматривать сенсibilизацию клеток к апоптотическому действию эстрогенов в качестве одного из возможных и распространенных вариантов прогрессии опухолей, развивающихся в условиях дефицита эстрогенов и(или) продолжительной терапии антиэстрогеновыми препаратами.

Нами были проведены исследования влияния эстрадиола и тестостерона на пролиферацию и индуцирование апоптоза в клетках аденокарциномы тонкого кишечника АКАТОН *in vivo*. Введение эстрадиола осуществляли *per os* в растительном масле через 48 ч после имплантации опухоли (10 введений), тестостерон вводили мышам внутримышечно (10 инъекций). Экспериментальные животные были разбиты на 7 опытных групп: I группа—введение тестостерона в дозе 5 мг/кг самцам мышей линии BALB/c; II группа—введение эстрадиола в дозе 5 мг/кг самцам мышей линии BALB/c; III группа—совместное введение эстрадиола и тестостерона в дозе 5 мг/кг каждого препарата самцам мышей линии BALB/c; IV группа—введение тестостерона в дозе 5 мг/кг самкам мышей линии BALB/c; V группа—введение эстрадиола в дозе 5 мг/кг самкам мышей линии BALB/c; VI группа—совместное введение эстрадиола и тестостерона в дозе 5 мг/кг каждого препарата самкам мышей линии BALB/c;



VII группа—контроль, животные получали растворитель (растительное масло *per os* и физиологический раствор внутримышечно).

У самцов мышей линии BALB/c тестостерон ингибировал рост опухоли на 35,25 % (по массе опухолевых образцов). Использование эстрадиола в дозе 5 мг/кг привело к торможению роста опухоли на 89,68 %, совместное применение эстрадиола и тестостерона также показало высокую противоопухолевую активность—83,45 %.

У самок мышей линии BALB/c все исследованные гормоны показали высокую противоопухолевую активность: тестостерон в дозе 5 мг/кг ингибировал рост опухоли АКАТОН на 91,36 %; эстрадиол в дозе 5 мг/кг—на 93,04 %; совместное использование эстрадиола и тестостерона привело к торможению роста опухоли на 90,16 %.

При совместном использовании тестостерона и эстрадиола пролиферация опухолевой ткани АКАТОН, имплантированной самцам мышей линии BALB/c снижалась на 92,11 % по сравнению с контрольной группой, а аналогичный показатель у самок был на 97,92 % ниже контроля.

Таким образом, наибольшей противоопухолевой активностью в отношении как самок, так и самцов мышей линии BALB/c обладают эстрадиол и совместное применение эстрадиола и тестостерона. Проведенные исследования указывают на целесообразность дальнейшего изучения возможности использования стероидных гормонов в терапии злокачественных новообразований.

Влияние низких концентраций цитостатиков и иммунопрепаратов на культуру клеток костного мозга больных лимфомами *in vitro*

К. А. Новосёлова, Е. Ю. Златник, Л. В. Передреева, И. Б. Лысенко
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Нарушение равновесия между процессами пролиферации и клеточной гибели является главной причиной формирования злокачественного новообразования. Большинство препаратов, применяемых в онкологии и гематологии, по механизму действия направлены на индукцию апоптоза. В нашем исследовании проведена оценка влияния низких концентраций цитостатиков и иммунопрепаратов на культуру клеток костного мозга больных лимфомами с помощью аннексинового теста *in vitro*. В исследование вошли 80 пациентов с лимфомами, наблюдавшихся в отделении онкогематологии. Все пациенты были разбиты на 2 клинические группы: больные с впервые установленным диагнозом лимфомы (40 человек) и больные с рецидивами лимфом (40 человек). В исследуемые клинические группы вошли пациенты с лимфомами, как без поражения костного мозга, так и с вовлечением костного мозга в патологический процесс. Для оценки апоптоза клеток костного мозга под действием низких концентраций цитостатиков и иммунопрепаратов *in vitro* проводили аннексинный тест, для чего пунктат костного мозга в объеме 1–2 мл помещали в пробирку с гепаринизированной средой. Клетки костного мозга обрабатывали следующими препаратами, разведенными изотоническим раствором хлорида натрия в концентрации 10–6/мл: дексаметазон, кладрибин, бортезомиб, ритуксимаб, иммуноглобулин, пентоксифиллин. В качестве контроля использовали аспират костного мозга с эквивалентным объемом гепаринизированной среды. Длительность

инкубации с препаратами и со средой при 37°C составила 45 минут. Результаты. На этапах исследования выявлено, что показатели спонтанного раннего апоптоза в пробах пораженного костного мозга больных первой клинической группы превышали таковые показатели в пробах интактного костного мозга. В культуре клеток интактного костного мозга преобладали процессы позднего апоптоза и некроза. Во второй клинической группе показатели раннего спонтанного апоптоза преобладали и в пробах пораженного костного мозга, и в пробах интактного. В целом показатели спонтанного апоптоза и некроза в пробах пораженного костного мозга были выше, чем в пробах интактного костного мозга. При сравнительной оценке клинических групп выявлено снижение количества клеток в состоянии раннего апоптоза в культурах костного мозга больных рецидивами лимфом по сравнению с больными с впервые установленным диагнозом, в 1,3 раза в пробах с пораженным костным мозгом и в 1,4 раза—с интактным. После инкубации с низкими концентрациями химио- и иммунопрепаратов *in vitro*, выявлено неодинаковое усиление процессов апоптоза и некроза в пробах с пораженным и интактным костным мозгом у больных обеих клинических групп. В результате исследования выявлено наличие апоптогенных свойств у препаратов, не предназначенных для индукции апоптоза, в частности, у препарата пентоксифиллин.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о необходимости индивидуализации химиотерапии лимфом, а также о возможности использования ряда препаратов в рамках сопроводительной терапии с целью повышения эффективности цитостатиков.

Гомоцистеин – новый маркер в лабораторной медицине

А.И. Овсянников, В.К. Гуркало

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Гомоцистеин (ГЦ) — биохимический маркер, который до сих пор не стал массовым в лабораторной практике, хотя известен давно—с 1932 года. Основная причина—отсутствие до недавнего времени простых быстрых методов определения. Его определяли или жидкостной хроматографией после соответствующей экстракции, или позже, иммунохимическими методами, например планшетным иммуноферментным анализом. В последние 3-4 года разработаны и стали доступны наборы для биохимического определения Гц в сыворотке крови. Они пригодны для использования на биохимических анализаторах, время анализа невелико—5–6 минут. С их использованием тест может стать массовым. ГЦ как маркер очень интересен. Его повышенные концентрации наблюдаются при многих серьезных патологических процессах: атеросклерозе и патологии сердца, гипоксических состояниях, при патологии почек и почечной недостаточности, заболеваниях поджелудочной железы, заболеваниях щитовидной железы, при нарушениях системы свертывания крови (состояние гиперкоагуляции, тромбозы глубоких вен), при беременности и её осложненном течении, наконец, при различных видах онкологических заболеваний. Из перечня понятно, что этот тест должен быть весьма полезен в практике онкологического учреждения.

Нам предоставилась возможность провести предварительную оценку теста ГЦ. Исследование проводили с использованием набора реактивов производства фирмы Audit Diagnostics (Ирландия), и биохимического анализатора Konelab 20 (Thermo



Scientific, Финляндия). Измеряли уровни ГЦ у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии. Это пациенты после оперативных вмешательств, часто с сопутствующими осложнениями, часто инфицированные. Всего исследовали 26 пациентов в возрасте 49–78 лет. Предварительно в качестве контроля и для проверки референсных (нормальных) величин провели измерения ГЦ у 22 доноров. Величина ГЦ в этой группе оказалась $9,6 \pm 4,2$ мкмоль/л, референсный диапазон 5,4–13,8 мкмоль/л, что согласуется с данными литературы, где верхний уровень принимается чаще всего 11,0–12,0 мкмоль/л. Также в крови этих доноров определили концентрации холестерина и триглицеридов. Коэффициент корреляции между ГЦ и холестерином составил -0,672, между ГЦ и триглицеридами -0,705, то есть никакой связи между уровнем ГЦ и показателями липидного статуса нам обнаружить не удалось.

Концентрации ГЦ у пациентов отделения оказались значительно выше—среднее значение 74,1 мкмоль/л, диапазон концентраций 12,5—195,8 мкмоль/л. Динамика концентрации ГЦ у пациентов, которую мы оценивали последовательно измеряя ее раз в сутки от 2 до 5 измерений показала быстрое снижение концентрации, иногда в 2—2,5 раза в течение суток. В этом плане тест очень информативен и отражает улучшение состояния, успешность лечения.

У этих же пациентов одновременно измеряли содержание С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови. Концентрации СРБ во всех образцах были повышенными—среднее значение 135,8 мг/л, диапазон концентраций 12,5—266,2 мг/л при верхнем значении референсной величины 6,0 мг/л. Обнаружили выраженную корреляцию между концентрациями ГЦ и СРБ. Коэффициент корреляции (суммарный во всей группе) +0,612. Снижение концентрации СРБ происходило почти всегда параллельно с ГЦ, но величина снижения в течение суток была меньше, то есть ГЦ—более быстрый маркер изменения процесса, а это всегда ценно в диагностике. Как известно, СРБ основной белок острой фазы воспаления, он выражено возрастает при бактериальных инфекциях, реактивных воспалительных реакциях. ГЦ возрастает при этих же процессах, но механизмы его накопления другие, потому он несет другую смысловую нагрузку, по другому реагирует на патологические процессы. Таким образом приходим к заключению, что ГЦ очень полезный маркер в диагностике состояний тяжелых пациентов с онкологическими заболеваниями в процессе лечения, в частности, в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфных замен в генах ферментов антиоксидантной системы с риском развития рака предстательной железы в сибирском регионе России

Н.А. Оськина¹, Н.А. Ермоленко¹, У.А. Боярских¹, А.Ф. Лазарев², В.Д. Петрова², Д.И. Ганов², О.Г. Тоначева³, Г.И. Лифшиц¹, М.Л. Филипенко¹

¹ *Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск;*

² *Алтайский филиал ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Барнаул;*

³ *Красноярский краевой онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского*

В последнее время наблюдается общемировая тенденция увеличения заболеваемости мужского населения раком предстательной железы (РПЖ). К доказанным факторам риска развития РПЖ на сегодняшний день относят возраст, этническую принадлежность и генетические факторы. Считается, что порядка 30% всех опухо-

лей человека индуцировано воспалением. Что касается РПЖ, то хронический простатит относят к вероятным факторам риска, поскольку его роль в малигнизации подтверждена не всеми исследованиями. Одним из ведущих механизмов, обуславливающих малигнизацию при воспалении, является окислительное повреждение. Имеется множество работ, указывающих на роль в канцерогенезе повреждений ДНК, вызванных активными формами кислорода (АФК). Повышение АФК может быть результатом или повышенного их образования и/или снижением антиоксидантных механизмов защиты. Таким образом, полиморфные варианты в генах ферментов антиоксидантной защиты могут быть ассоциированы с риском развития онкопатологии.

В настоящей работе нами изучено влияние ряда полиморфных замен в генах ферментов антиоксидантной системы (SNPrs1050450 гена GPX1, rs1695 и rs1138272 гена GSTP1 и rs4880 гена MnSOD) на риск развития РПЖ у мужчин, проживающих в Сибирском регионе России. А также проанализирована взаимосвязь исследуемых генотипов с клиническими параметрами (стадией заболевания и уровнем простат-специфического антигена—ПСА). С этой целью мы сравнили частоту встречаемости исследуемых аллельных вариантов в группе пациентов гистологически верифицированным диагнозом РПЖ (392) и в контрольной группе мужчин без онкологических заболеваний в анамнезе (344). Средний возраст в исследуемой выборке составил $69,2 \pm 8,4$ лет, контрольной— $64,3 \pm 14,7$ лет. Генотипирование выполнялось при помощи ПЦР в режиме реального времени. Соответствие частот генотипов исследуемых SNPs равновесию Харди-Вайнберга определяли отдельно для контрольной группы и группы пациентов с РПЖ при помощи точного критерия Фишера. Для определения вклада исследуемого SNP в изменение риска развития рака предстательной железы рассчитывали отношение шансов (OR) и его доверительный интервал (С.И.95%). Сравнение частот встречаемости аллелей и генотипов проводили с использованием логистической регрессии, статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Вычисления производились с помощью программы R 2.13.2 (библиотека GenABEL). Поскольку исследуемая и контрольная группы статистически значимо различались по возрасту ($p < 0,05$), OR и 95% С.И. рассчитывали с поправкой на возраст. Ни для одного из исследуемых SNPs не было получено статистически значимой ассоциации с риском развития рака предстательной железы ($p > 0,05$). Для SNPrs1695 гена GSTP1 была получена корреляция со стадией заболевания: генотип GG статистически значимо чаще встречается у пациентов с 3 и 4 стадиями рака простаты (OR [С.И.] = 2,66 [1,15-6,18], $p = 0,02$). Оба исследуемых SNPs гена GSTP1 были ассоциированы с уровнем ПСА в крови: генотип GG rs1695 и генотип TT rs1138272 ассоциированы с более высокими показателями ПСА ($p = 1,5 \cdot 10^{-3}$). Полученный результат может быть обусловлен более выраженным воспалительным процессом в ткани железы ввиду недостаточности антиоксидантной системы у носителей минорных аллелей исследуемых SNPs. Это еще раз подтверждает неспецифичность ПСА как опухолевого маркера, поскольку его уровень кроме воспалительных и доброкачественных гиперпластических процессов в ткани железы, возможно генетически детерминирован.



Мутация VLM Q548X и предрасположенность к солидным опухолям

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ
ОНКОЛОГИЯ
(«ПЕТРОВСКИЕ
ЧТЕНИЯ»)

А. Н. Очир-Гаряев¹, М. Б. Панеях¹, Г. А. Янус^{1,2}, Е. Н. Суспицын^{1,2}

¹ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург;

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Известно, что многие гены, биаллельные повреждения которых являются причиной редких аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний (например, анемии Фанкони, атаксии-телеангиэктазии), в ситуации, когда инактивирован только один из аллелей, повышают риск развития опухолей. Гомозиготные мутации гена VLM, участвующего в поддержании целостности генома, ответственны за развитие редкого генетического заболевания — синдрома Блума. Клинически эта болезнь проявляется низким ростом, иммунодефицитом, гиперчувствительностью к инсоляции и высоким риском различных онкологических заболеваний. Гетерозиготное носительство мутаций VLM, по-видимому, также увеличивает риск злокачественных новообразований. В частности, в недавних работах показана связь мутации VLM с.1642C>T, р. Q548X, распространенной у славянских народов [Sokolenko et al, 2012; Prokofyeva et al, 2013], с раком молочной железы. Мы изучили частоту Q548X среди пациентов со злокачественными новообразованиями других локализаций. Детекция выполнялась методом аллель-специфичной ПЦР в реальном времени. Носители данной мутации были обнаружены среди больных раком яичников (1/199, 0,5%), легкого (1/339, 0,3%), толстой кишки (1/203, 0,5%), а также у женщин с пограничными опухолями яичников (1/63, 1,6%). В то же время, у больных раком желудка (n=213), раком поджелудочной железы (n=145) и почки (n=99) не было выявлено ни одного случая носительства аллеля с.1642 C>T. У пациенток с карциномой эндометрия частота мутации (3/236, 1,3%) была достоверно повышена по сравнению с популяционным контролем (2/1093, 0,2%; p=0,04). Данное наблюдение свидетельствует о возможной причастности гетерозиготных повреждений VLM к развитию некоторых солидных опухолей.

Противоопухолевая эффективность фотодинамической терапии с наноструктурами ZnPs на экспериментальных моделях in vivo

А. А. Панкратов¹, Т. Н. Андреева¹, Р. И. Якубовская¹, Б. Я. Коган², Р. К. Г. Фейзулова², А. В. Бутенин², Г. Н. Ворожцов²

¹ ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава РФ, Москва;

² ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва

Производные фталоцианина являются перспективными соединениями для разработки эффективных препаратов для фотодинамической терапии (ФДТ) злокачественных новообразований, однако их применение ограничено из-за кожной фототоксичности этих соединений, возникающей вследствие длительной аккумуляции красителя в коже. Этому осложнению можно избежать, если вводить в организм животного или человека так называемое «пролекарство», не обладающее фотоактивными свойствами, и затем активировать его только в области патологического очага.

Целью исследования было изучение наноструктур на основе фталоцианина цинка (ZnPc) в качестве «профотосенсибилизатора» для ФДТ, генерирующего молекулярные формы фотоактивного красителя локально в зоне опухолевого очага при его облучении лазерными импульсами.

Исследования проводили на мышах с саркомой S-37 (S-37), опухолью Эрлиха (ОЭ), карциномой легких Льюис (LLC), раком шейки матки РШМ5 (РШМ5) и карциномой толстой кишки С-26 (С-26). Наноструктуры ZnPc вводили однократно внутривенно в дозе 7 мг/кг. Опухолевый узел облучали последовательно: сначала импульсным лазерным излучением (через 2–3 мин после введения наночастиц), затем непрерывным излучением (через 2–3 мин после импульсного облучения). Параметры «активирующего» импульсного лазерного излучения: λ —694 нм; плотность энергии в импульсе—0,6 Дж/см²; количество импульсов— 10. Параметры непрерывного лазерного облучения (процедура ФДТ): λ —670 нм; плотность мощности— 100 мВт/см²; плотность энергии— 90 Дж/см². Эффективность лечения оценивали по торможению роста опухоли (ТРО, %), увеличению средней продолжительности жизни животных (УПЖ, %) и количеству животных, у которых отмечена полная излеченность от опухоли (%).

Показано, что последовательное облучение опухоли импульсным (активация наноструктур) и непрерывным (процедура ФДТ) лазерным излучением после предварительного введения наноструктур ZnPc оказывало выраженное лечебное действие. Так, у мышей с С-26, LLC, S-37, РШМ5 и ОЭ наблюдали длительное (от 14 до 21 суток после лечения) ингибирование роста опухоли на 100%— 70% и увеличение выживаемости животных на 25 %— 50%. У мышей с LLC и S-37 отмечена полная излеченность животных от опухоли в 60% случаев. При этом в отдельности импульсное или непрерывное облучение не приводило к значимому ингибированию роста опухолей: величина ТРО не превышала 45%.

Анализ уровня флуоресценции, который оценивали у животных в динамике (от 1 минуты до 3 месяцев), показал отсутствие активной формы фотосенсибилизатора как во внутренних органах, так и в коже.

Таким образом, «активированные» наноструктуры ZnPc характеризуются высокой фотоиндуцированной противоопухолевой эффективностью *in vivo* и отсутствием такого побочного эффекта, как кожная фототоксичность. Полученные данные свидетельствуют о перспективности разработки на основе субстанции наноструктур ZnPc лекарственного препарата нового поколения для ФДТ.

Особенности экспрессии гормона лептина и его рецептора (Lep/LepR) у больных с опухолями молочной железы, кишечника и щитовидной железы

Е. В. Передереева¹, А. А. Лушникова¹, А. Д. Фрыкин², А. А. Пароконная¹, Д. Н. Кравченко¹, К. С. Выпих²

¹ ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН;

² Биолого-химический факультет МПГУ, Москва

Введение. Низкомолекулярный пептидный гормон лептин (Lep) регулирует метаболизм, энергетический обмен в организме, а также клеточную пролиферацию через взаимодействие с рецептором LepR и сигнальную трансдукцию. Анализ экспрессии этого цитокина в опухолях и сыворотке крови больных с опухолями молочной же-



РАЗДЕЛ 1

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ («ПЕТРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»)

лезы (МЖ), с колоректальным раком (КРР) и раком щитовидной железы (РЩЖ) важен для понимания механизмов индукции и прогрессии гормонозависимых опухолей и вклада адипокинов в канцерогенез.

Материал и методы. Экспрессию Lep/LepR анализировали с помощью иммуногистохимического окрашивания (ИГХ) срезов опухолей МЖ, КРР, РЩЖ и коммерческих моноклональных антител к LepR (EnVision system), а также программы для анализа изображений MatLab 7.0. Полученные данные сравнивали с результатами ОТ ПЦР на матрице тотальной опухолевой РНК с праймерами к генам, кодирующим Lep и длинную изоформу LepR. Образцы опухолевой и морфологически нормальной тканей были получены от 15 пациенток (П) со спорадическим РМЖ в возрасте 24–45 лет— $32,0 \pm 6,4$ (4 П—с ожирением, 3—с высоким индексом массы тела, 8—с нормальной массой); от 8 П с КРР в возрасте 42–65 лет (2—с ожирением, 2—с избыточной массой тела, 4—с нормальной массой), 4 П—с РЩЖ (1—с ожирением).

Результаты. Средняя площадь гранул, окрашенных антителами к LepR в опухолевой ткани МЖ выше, чем в нормальной: LepR— $37,4 \pm 3,6$ vs $8,2 \pm 2,3$, $p < 0,02$; в ткани КРР: $7,8 \pm 1,4$ vs $1,9 \pm 0,2$, $p < 0,03$, при РЩЖ— $18,2 \pm 2,3$ vs $10,2 \pm 3,6$, $p < 0,05$. Увеличение числа окрашенных гранул в опухолях МЖ, РТК и ЩЖ коррелирует с повышенным уровнем экспрессии в них лептина и его рецептора. Лептин регулирует ряд сигнальных путей, гиперактивация которых приводит к злокачественному росту. В частности, лептин-зависимая активация JAK/STAT-сигнального пути усиливает транскрипцию ряда генов в опухолевых клетках КРР по сравнению с морфологически нормальными клетками. Высокий уровень экспрессии Lep (инсулин-зависимой) в опухолевой ткани РМЖ и РТК подтверждает роль этого цитокина в канцерогенезе. Результаты ОТ ПЦР подтвердили высокий уровень экспрессии Lep/LepR в опухолях по сравнению с морфологически нормальными клетками. В сыворотках крови пациенток с РМЖ уровень экспрессии Lep был также выше, чем у здоровых женщин сходной массы тела и возраста: при нормальной массе тела— $23,25 \pm 7,25$ vs $16,7 \pm 3,3$, при избыточной— $28,3 \pm 9,2$ vs $24,4 \pm 7,2$. При КРР четкой зависимости между индексом массы тела и уровнями экспрессии Lep/LepR не обнаружено, при РЩЖ эта зависимость была достоверной ($p < 0,05$).

Выводы: в опухолях и крови пациенток со спорадическим РМЖ выявлен высокий уровень экспрессии Lep/LepR. Показана прямая зависимость между уровнями экспрессии в опухолях LepR и Lep у пациенток как с избыточной, так и с нормальной массой тела, страдающих РМЖ и РЩЖ, у пациенток с КРР зависимость между индексом массы тела и уровнем экспрессии Lep недостоверна. Полученные результаты указывают на вовлеченность Lep/LepR—зависимого сигналинга в канцерогенез (регуляцию клеточной пролиферации и апоптоза) при РМЖ, КРР и РЩЖ.

Сравнение пиросеквенирования и ПЦР в режиме реального времени для детекции мутаций BRAF^{V600E} при меланоме кожи

Е.Е. Писарева¹, Н.И. Гуткина¹, Л.Н. Любченко³, С.П. Коваленко^{1,2}, В.А. Шаманин^{1,2}, Schneider-Stock R.⁴

¹ Институт молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, Новосибирск;

² ООО «БиоЛинк», Новосибирск;

³ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва;

⁴ Institute of Pathology, Erlangen, Germany

Ген BRAF является компонентом Ras/MAPK сигнального каскада который регулирует пролиферацию и выживание клеток. Соматические мутации гена BRAF часто встречаются в опухолях разной локализации, что влияет на чувствительность опухолей к современным таргетным препаратам. Мутация BRAF V600E определяет высокую чувствительность меланомы кожи к препарату Vemurafenib/PLX4032. В России отсутствуют доступные коммерческие тест-системы для определения мутации V600E в гене BRAF, а также нет достаточного количества данных о частоте мутации BRAF V600E у российских пациентов. Целью настоящей работы была разработка ПЦР-теста и анализ частот мутаций в гене BRAF при меланоме кожи. Для разработки теста применяли метод ПЦР в режиме реального времени с аллель-специфичными праймерами и TaqMan-зондами (ас-рвПЦР). С помощью компьютерного дизайна разработаны варианты ас-рвПЦР BRAF-V600E по смысловой и антисмысловой цепям ДНК. Для контроля чувствительности и специфичности тестов были приготовлены ДНК-стандарты с разным соотношением нормального и мутантного аллеля на основе нормальной ДНК человека без мутации и рекомбинантной плазмиды с мутацией BRAF V600E. В экспериментах на ДНК-стандартах ас-рвПЦР тесты детектировали 1% мутантного аллеля BRAF-V600E при использовании 2,5—40 нг ДНК в реакции. С использованием пиросеквенирования как «золотого стандарта» проведена валидация ас-рвПЦР тестов на ДНК из срезов ткани меланомы кожи фиксированной в формалине и заключенной в парафин (ФФЗП). Предварительно проводили оценку патоморфологом относительного содержания опухолевых клеток в образцах, которое составляло 5—100%. ДНК из ФФЗП ткани выделяли с помощью набора «FFPE-DNA Kit» («Биолинк», Россия). При тестировании ДНК образцов меланомы кожи ас-рвПЦР тесты имели чувствительность 96,6% по смысловой и 86,2% для варианта теста по антисмысловой последовательности при специфичности 100% по сравнению с пиросеквенированием. При сравнении объединенных результатов обоих тестов с пиросеквенированием чувствительность ас-рвПЦР составила 100% при специфичности 100%. При анализе выборки российских пациентов с меланомой кожи при помощи метода ас-рвПЦР мутация BRAF-V600E была обнаружена в 30 из 51 случая (49,2%). Анализ спектра мутаций BRAF-V600 в тестированных образцах ФФЗП ткани показал, что оба теста ас-рвПЦР по смысловой и антисмысловой последовательности гена BRAF выявляют мутации BRAF-V600E и BRAF-V600K. Однако смысловой и антисмысловой варианты теста имели разную чувствительность для редких вариантов мутаций BRAF-V600: смысловой вариант теста детектировал мутацию BRAF-V600D K601del, тогда как антисмысловой вариант дополнительно детектировал мутацию BRAF-V600R. Таким образом, нами разработан тест на основе ас-рвПЦР который позволяет детектировать мутации BRAF-V600 в ДНК опухолей. Показано, что спектр и частота мутаций BRAF-V600 в опухолях меланомы кожи



у российских пациентов близки к показателям, полученным в лабораториях других стран. Тест может быть использован для определения случаев меланомы кожи чувствительных к таргетной терапии препаратом Vemurafenib/PLX4032.

Сравнение новых фотосенсибилизаторов в системе *in vitro*

А.Д. Плютинская¹, Р.И. Якубовская¹, Е.А. Плотникова¹, Е.А. Лукьянец², Е.А. Макарова², С.В. Дудкин², М.А. Грин³, А.Ф. Миронов³, А.В.Феофанов⁴, В.С. Сергеева⁵

¹ ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва;

² ФГУП ГНЦ «НИОПИК», Москва;

³ МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва;

⁴ ФГБУН «ИБХ им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Москва;

⁵ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Поиск новых перспективных фотосенсибилизаторов (ФС) различных классов, поглощающих в длинноволновой области спектра, является в настоящее время одной из актуальных задач экспериментальной фотодинамической терапии (ФДТ).

Целью настоящей работы явилось сравнительное изучение и отбор активных экзогенных ФС в системе *in vitro*. В работе были использованы новые производные природного хлорофилла а и бактериохлорофилла а, синтетических бактериохлоринов и фталоцианинов. Оценена растворимость и стабильность (без светового воздействия и при облучении) ФС с применением абсорбционного и флуоресцентного методов анализа, проведено сравнительное изучение фотоиндуцированной активности относительно опухолевых клеток в культуре (HEp2, A549, HT29 и T24) в зависимости от концентрации ФС, времени инкубации до воздействия, дозы света. Также изучена внутриклеточная локализация ряда ФС с целью выявления и идентификации внутриклеточных мишеней.

В результате проведенных исследований на первом этапе скрининга в результате изучения физико-химических и фотофизических свойств из 70 ФС 85 % характеризовались хорошей растворимостью в биосовместимых гидрофильных и амфифильных средах и были стабильны в темновых условиях в бесклеточной среде в динамике. При оценке фотофизических свойств выявлено, что половина ФС оказались фотонестойчивыми.

На втором этапе оценена фотоиндуцированная активность ФС и показано, что их эффективность при фотодинамическом воздействии зависела от химической структуры, природы боковых заместителей, центрального атома металла и увеличивалась в следующем ряду: сульфированные производные фталоцианина ≤ синтетические бактериохлорины << пурпуринимиды ≤ бактериопурпуринимиды.

По сочетанию физико-химических, фотофизических и биологических свойств отобраны 7 наиболее активных соединений и переданы для дальнейшего изучения в системе *in vivo*: из класса хлоринов—пурпуринимид с гидроксигруппой в имидном цикле (ИК₅₀ равна 35 ± 10 нМ, λ_{max}—715 нм); из класса производных природного бактериохлорофилла а: бактериопурпуринимид с гидроксильным заместителем в пирроле А (ИК₅₀ равна 30 ± 10 нМ, λ_{max}—780 нм) λ_{max}— и О-пропил-оксим—N-пропоксидциклоимид (ИК₅₀ равна 500 ± 75 нМ, λ_{max}—800 нм); из класса синтетических бактериохлоринов: тетра- и октакатионные производные (ИК₅₀ равны 0,34 ± 0,07 мкМ и 0,37 ± 0,08 мкМ, λ_{max}—765 нм, соответственно); из класса

фталоцианинов—сульфированный безметалльный и катионный цинковый комплекс (ИК₅₀ равны 0,19±0,3 мкМ, λ_{max}—665 и 692 нм и 0,3±0,08 мкМ, λ_{max}—685 нм, соответственно). Оценка внутриклеточной локализации показала, что пурпуринимиды накапливались в клеточных органеллах (аппарате Гольджи, митохондриях, липидных каплях), а отрицательно заряженные производные фталоцианина— в плазматической мембране и цитоплазме опухолевых клеток. Накопление ФС в аппарате Гольджи и митохондриях ассоциировано с высокой фотоиндуцированной активностью *in vitro*.

Гендерные различия в действии мелатонина и метформина на показатели старения, продолжительность жизни и спонтанный канцерогенез, при их неонатальном введении мышам линии 129/Sv

И. Г. Попович, М. А. Забежинский, П. А. Егормин, А. В. Панченко, А. В. Семенченко, М. Л. Тындык, М. Н. Юрова, В. Н. Анисимов
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Перинатальный период у лабораторных грызунов характеризуется высокой чувствительностью к действию химических и радиационных канцерогенов, по сравнению с животными зрелого и пожилого возраста, тогда как данные о последствиях применения геропротекторов в раннем неонатальном периоде практически отсутствуют. Вместе с тем, генетические манипуляции у нематод, дрозофил и мышей или воздействие геропротекторов в перинатальном периоде развития плодовых мух существенно модифицируют темп старения и продолжительность жизни животных. Целью работы было изучение эффекта неонатального введения перспективных геропротекторов андиабетического бигуанида метформина и гормона эпифиза мелатонина на показатели старения, продолжительность жизни и спонтанный канцерогенез у мышей. Новорожденным мышам линии 129/Sv на 3-й, 5-й и 7-й дни жизни вводили подкожно воду для инъекций (контроль), метформин (100 мг/кг) или мелатонин (0,4 мг/кг— 0,0012 мг/мышь). Неонатальное введение препаратов приводило к снижению массы тела и потребления корма у самцов, но не у самок. Оба препарата ускоряли возрастное выключение эстральной функции у самок мышей. Введение метформина и мелатонина сопровождалось существенным увеличением средней продолжительности жизни самцов (на 20 % и 12 %, соответственно, $p < 0,05$) и уменьшением ее у самок мышей (на 9 % и 5 %, соответственно). Метформин замедлял развитие спонтанных опухолей у самцов и ускорял—у самок, тогда как мелатонин уменьшал частоту опухолей у самцов и ускорял их развитие у самок мышей по сравнению с контролем. Полученные данные свидетельствуют о существенных гендерных различиях в действии метформина и мелатонина на продолжительность жизни и развитие новообразований у мышей. Как известно, введение самкам мышей половых стероидов в первую неделю жизни нарушает половую дифференцировку гипоталамуса, что сопровождается ускоренным старением и развитием у них новообразований. Возможно, что неонатальное введение метформина и мелатонина, обладающих многообразным влиянием на нейроэндокринную систему, оказывает подобный стероидам эффект, что требует дальнейшего изучения.



Анализ носительства сочетанных мутаций в генах, ассоциированных с раком молочной железы

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ

ОНКОЛОГИЯ

(«ПЕТРОВСКИЕ

ЧТЕНИЯ»)

Е. В. Преображенская¹, А. П. Соколенко^{1,2}, С. Н. Абышева¹, А. Г. Иевлева^{1,2}, Н. В. Митюшкина¹, Е. Ш. Кулигина¹, Е. Н. Имянитов^{1,2}¹ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Наследственные факторы риска вносят существенный вклад в развитие рака молочной железы (РМЖ). Считается, что носительство мутаций в «классических» генах наследственного РМЖ, например в BRCA1, сопряжено с практически фатальным риском данного заболевания. Однако результаты длительных проспективных наблюдений за здоровыми BRCA1-носительницами позволяют сделать вывод о неполной пенетрантности мутаций в данном гене. Кроме того, в мире описано несколько десятков пациенток, имеющих мутации в двух высоко пенетрантных генах наследственного РМЖ, BRCA1 и BRCA2, и, вопреки ожиданиям, сочетание мутаций в BRCA1 и BRCA2 не сопровождается выраженным отягощением фенотипических проявлений предрасположенности к РМЖ. Об особенностях заболевания, возникающего у сочетанных BRCA1/BRCA2-носительниц, накоплено немало сведений, в то время как результаты комбинированного присутствия других мутаций никогда не подвергались систематическому изучению. В результате анализа наших предыдущих работ, посвящённых частоте мутаций BRCA1, CHEK2, NBS1 и BLM в российской популяции, мы обнаружили, что сочетание гетерозиготных дефектов в этих генах у больных РМЖ обнаруживается несколько чаще, чем следовало бы ожидать при случайном (вероятностном) совпадении генетических событий. Возможная интерпретация этих наблюдений подразумевает, что для реализации злокачественного фенотипа необходимо присутствие не одной, а как минимум двух наследственных мутаций в генах предрасположенности к РМЖ. Примечательной особенностью российских пациенток с раком молочной железы является наличие выраженного «эффекта основателя», проявляющегося в высокой встречаемости «повторяющихся» мутаций в генах BRCA1 (5382insC, 4153delA, 185delAG), CHEK2 (1100delC, ivs2+1G>A, 5395del), NBS1 (657del5) и BLM (1642C>T). Соответственно, в рамках настоящего исследования была поставлена задача: выявить среди больных РМЖ случаи сочетанного носительства мутаций BRCA1/CHEK2, BRCA1/NBS1, BRCA1/BLM, CHEK2/NBS1, CHEK2/BLM и NBS1/BLM.

Для изучения феномена сочетанных мутаций была сформирована коллекция ДНК больных раком молочной железы (1750 образцов), собраны данные о клинических и патоморфологических характеристиках заболевания у исследуемых пациенток. Вся имеющаяся выборка больных проанализирована на предмет носительства мутаций BRCA1 (5382insC, 4153delA, 185delAG), CHEK2 (1100delC, ivs2+1G>A, 5395del), NBS1 (657del5) и BLM (1642C>T) методом аллель-специфической ПЦР. В результате проделанной работы было обнаружено 144 (8,23%) случая носительства мутаций в гене BRCA1 (118 (6,74%) случаев 5382insC, 5 (0,3%)— 4153delA и 7 (0,4%)— 185delAG, а также 14 (0,8%) случаев уникальных мутаций, выявленных секвенированием кодирующей последовательности гена), и 16 (0,9%) случаев носительства мутации BLM (1642C>T), 10 (0,57%) случаев NBS1 (657del5)-носительства и 54 (3,1%) мутаций CHEK2 (1100delC, ivs2+1G>A, 5395del). При этом 6 (0,34%) больных являются «двойными гетерозиготами»: по 2 (0,11%) случая сочетанного носительства мутаций BRCA1/BLM и BRCA1/CHEK2 и по 1 (0,05%) случаю одновременного присутствия мутаций CHEK2/BLM и NBS1/BLM.

Вопреки ожиданиям, частота обнаружения «двойных гетерозигот» не превосходит расчетную (0,34% vs 0,4%). Тем не менее, представляется перспективным анализ биоклинических особенностей опухолей у носителей сочетанных мутаций.

Некоторые характеристики стромального компонента в раке предстательной железы

М.В. Пучинская

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск

Рак предстательной железы (РПЖ)— одно из самых распространенных злокачественных новообразований у мужчин во всем мире. Причины его развития и факторы, способствующие прогрессированию РПЖ, точно не установлены.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению возможной роли стромального компонента опухоли в ее прогрессировании, в том числе в развитии гормонорезистентности. В ряде исследований (в том числе на клеточных линиях и ксенографтах) показано, что стромальные клетки секретируют разнообразные вещества, способные регулировать функции эпителиальных опухолевых клеток, включая их пролиферативную активность. Воздействие некоторых веществ, в частности половых гормонов и их антагонистов, на клетки РПЖ происходит не только напрямую, но и опосредованно путем изменения секреторной активности стромальных клеток. Кроме того, показано, что стромальные клетки, выделенные из РПЖ, в экспериментах с тканевой рекомбинацией могут способствовать приобретению нормальными эпителиальными клетками ряда черт опухолевых клеток. Следует также отметить, что в опухолевой строме содержится большое число субпопуляций клеток различного происхождения (фибробласты, миофибробласты, клетки сосудов, различные субпопуляции лейкоцитов), способных, вероятно, по-разному влиять на опухоль и взаимодействовать не только с эпителиальными клетками, но и друг с другом. В целом в настоящее время становится понятна чрезвычайная гетерогенность опухолевой стромы, а понимание ее важной роли в прогрессировании новообразований различных локализаций делает стромальные клетки и стромально-эпителиальные взаимодействия возможной мишенью для разработки новых лекарственных средств для лечения распространенных и метастатических опухолей различных локализаций, в том числе РПЖ.

В настоящее время на кафедре патологической анатомии Белорусского государственного медицинского университета нами проводится оценка ряда иммуногистохимических маркеров в строме РПЖ. В частности, показано, что экспрессия рецептора эстрогенов (РЭ) в стромальном компоненте опухоли во всех изученных случаях была выше, чем в собственно трансформированном эпителии, и коррелировала с некоторыми важными характеристиками опухоли (в частности, распространенностью и степенью дифференцировки, пролиферативной активностью). Также в настоящее время нами проводится изучение экспрессии рецепторов андрогенов и ростовых факторов в строме РПЖ. В результате наших исследований мы планируем дать комплексную оценку некоторых биологических характеристик стромального компонента РПЖ и по возможности оценить его значение для прогнозирования течения заболевания, а также изменения в строме опухоли после различных видов лечения.



О причинах разделения клеток на соматические и стволовые**ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ
ОНКОЛОГИЯ
(«ПЕТРОВСКИЕ
ЧТЕНИЯ»)****Г.А. Савостьянов**
ИЭФБ РАН, Санкт-Петербург

Известно, что в процессе развития стволовые клетки могут вступать на путь дифференцировки, при этом они теряют потенции и превращаются в соматические. Недавно показана возможность и обратного процесса, т.е. превращения соматических клеток в стволовые с потерей дифференцировки. В настоящее время активно проводится расшифровка молекулярнобиологических механизмов таких превращений и исследуется их роль в канцерогенезе. Однако причины того, почему состояния дифференцированности и стволовости являются альтернативными и не могут совмещаться в одной клетке, остаются неясными. Обычно эта несовместимость связывается с генетическими механизмами. В докладе развивается новый подход к ее объяснению и изучению причин разделения клеток на соматические и стволовые. Показано, что эти причины имеют более глубокие, чем принято считать, корни и вытекают из общих свойств процедуры специализации и интеграции клеток (разделения функций между ними). Поскольку эта процедура носит междисциплинарный характер, она может описываться формализованно. Предлагается язык для такого описания. В его рамках вводится понятие элементарной единицы многоклеточности— гистиона, являющегося своеобразной «молекулой» многоклеточности. Предлагаются понятия, принципы и параметры для оценки развития этих единиц, получения их множества и построения их естественной системы. Предложенные параметры позволяют описывать возникновение стволовости, характер распределения потенций, а также прогнозировать развитие и строить генеалогические деревья. Для количественного описания развития таких единиц вводится мера, поддающаяся экспериментальному определению. На примере таких единиц объясняется неизбежность разделения клеток на стволовые и соматические и доказывается невозможность того, чтобы все клетки гистиона могли сохранять одновременно свойства дифференцированных и стволовых клеток. Тем самым определяются причины возникновения генеративных потенций, характер их распределения между клетками и деление последних на стволовые и соматические. Полученные результаты справедливы для всех систем, развитие которых основано на процессах разделения труда. Поэтому появление в них объектов, аналогичных стволовым клеткам, является неизбежным. Примером таких объектов для филогенеза могут служить неспециализированные предки, для этногенеза— пассионарии, для исторического развития— креативное меньшинство, и т.д.. Таким образом, более широкое понимание общих причин возникновения потенций и их исчерпания в развитии позволяет лучше понять специфику стволовых клеток многоклеточных организмов и их роль в канцерогенезе.

Алгоритм медикобиологических доклинических испытаний биоматериалов, предназначенных для реконструкции костных дефектов у онкологических больных

И.К. Свиридова, В.А. Кирсанова, С.А. Ахмедова, А.А. Попов, Я.Д. Шанский,
Н.С. Сергеева
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России;
ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Современный этап развития клинической онкологии характеризуется расширением возможностей оперативных вмешательств с использованием методов реконструктивно-пластической хирургии и различных имплантационных материалов для замещения формирующихся тканевых дефектов. Это обстоятельство диктует необходимость разработки современных биоматериалов с улучшенными эксплуатационными характеристиками и их доклинической медико-биологической аттестации. Вместе с тем, стандартная методология биологических испытаний новых материалов, предназначенных, в частности, для замещения костных дефектов, отсутствует.

В МНИОИ им. П.А. Герцена биоматериалы для остеопластики/инженерии костной ткани проходят доклинические испытания по разработанному нами алгоритму: этап 1— *in vitro* скрининг лабораторных партий образцов биоматериалов с целью отбора нетоксичных материалов с наличием удовлетворительных матричных свойств поверхности (способность поддерживать адгезию и пролиферацию различных видов клеток); этап 2— оценка в экспериментах *in vivo* биосовместимости образцов материалов по разработанным критериям (модель— подкожная имплантация тестируемых образцов материалов мелким лабораторным животным); этап 3— изучение в экспериментах *in vivo* на мелких и крупных лабораторных животных остеопластических потенциалов биосовместимых образцов материалов (модели— краевая резекция большеберцовой кости крыс, сегментарная резекция бедренной кости барана). По завершению последнего этапа отбирают нетоксичные биосовместимые образцы материалов с наиболее выраженными остеокондуктивными потенциалами, т.е. способностью к замещению материала имплантата в зоне дефекта органотипически зрелой костной тканью. Эта характеристика современных остеопластических материалов тесно связана, в частности, с их способностью к биодеградации, т.к. только согласованность кинетики резорбции биоматериала со скоростью неоостеогенеза может обеспечить формирование правильно организованной костной ткани *de novo*.

По описанному выше алгоритму в институте проведены доклинические испытания спектра материалов синтетического и природного происхождения. Наиболее перспективные из них прошли клиническую апробацию по утвержденным протоколам и внедрены в клиническую практику. Так, успешно завершены клинические испытания синтетических биокерамических материалов, синтезированных в ИМЕТ РАН (монофазной биокерамики на основе замещенных форм гидроксиапатита и бифазной керамики в системе гидроксиапатит/ β -трикальцийфосфат), а также биоматериалы природного происхождения, сформированные на основе скелета склерактиниевых кораллов сем. *Acroporidae*. На различных этапах доклинических медико-биологических исследований в институте находятся кальций-фосфатные цементы и биокерамические материалы системы кальцит-гидроксиапатит (ИМЕТ РАН), а также материалы на основе скелета аквакультур кораллов сем. *Acroporidae* и *Pocilloporidae* (ИПЭЭ РАН).



Лекарственная химиопрофилактика отдаленных онкологических последствий ионизирующего облучения в эксперименте

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ

ОНКОЛОГИЯ

(«ПЕТРОВСКИЕ

ЧТЕНИЯ»)

А.Л. Семёнов^{1,2}, В.Г. Беспалов¹, В.А. Александров¹, Е.Г. Кованько², С.Д. Иванов²¹ ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России;² ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, Санкт-Петербург

Человек может подвергаться канцерогенному воздействию ионизирующего излучения в различных областях. Повышение частоты новообразований наблюдалось у жителей Хиросимы и Нагасаки, переживших атомную бомбардировку, и у населения, проживающего в загрязненных после Чернобыльской аварии регионах. Ряд профессий связаны с воздействием радиации. Риск возникновения опухолей может возрастать у людей, подвергавшихся ионизирующему облучению в лечебных и диагностических целях. Целью исследования явилась сравнительная оценка ингибирующего действия на радиационный канцерогенез 4 лекарственных препаратов: альфа-дифторметилорнитина (ДФМО) и настоек женьшеня обыкновенного *Panax ginseng*, элеутерококка колючего *Eleutherococcus senticosus* и левзеи сафлоровидной *Rhaponticum carthamoides*. Всего в эксперименте было использовано 615 крыс-самок Вистар. В группе интактного контроля животные никаких воздействий не получали; остальные крысы подвергались однократному тотальному γ -облучению в дозе 4 Гр, после чего были рандомизированы на группы облученного контроля и опытные группы, в которых ежедневно до конца эксперимента крысам давали с питьевой водой ДФМО в концентрации 2 г/л, *P. ginseng*—20 мл/л, *E. senticosus* или *R. carthamoides*—по 10 мл/л. В крови крыс прижизненно определяли изменения показателя третичной структуры ДНК нуклеоидов лейкоцитов крови с помощью двухпараметрового флуоресцентного анализа. Наблюдение за животными вели в течение 16 месяцев после облучения, затем оставшихся в живых крыс забивали. Всех животных подвергали полной аутопсии. Облучение приводило в отдаленном периоде к развитию в группах облученного контроля опухолей молочной железы, эндокринных и репродуктивных органов и прочих локализаций у 70—79,6% крыс, причем более чем у половины животных опухоли были злокачественными. ДФМО снижал общую частоту и множественность опухолей соответственно на 26,4% и 29,1%, отдельно всех злокачественных новообразований— на 60% и 62%, частоту и множественность опухолей молочной железы—на 30,2% и 24,4%, прочих локализаций—на 65,6% и 66,7%. *P. ginseng* снижал общую частоту и множественность опухолей соответственно на 35 и 58,3%, отдельно всех злокачественных новообразований—на 59,6% и 62,5%, частоту и множественность опухолей молочной железы—на 43,8% и 50%, эндокринных и репродуктивных органов— на 69,7% и 82%, прочих локализаций—на 36,4% и 48,6%. *E. senticosus* снижал общую частоту и множественность опухолей соответственно на 22% и 26,4%, отдельно всех злокачественных новообразований—на 36,8% и 26,4%, частоту и множественность опухолей молочной железы—на 17,8% и 15,9%, эндокринных и репродуктивных органов— на 15,4% и 21,2%, прочих локализаций—на 60,5% и 55,8%. *R. carthamoides* проявила лишь недостоверную тенденцию к торможению радиационного канцерогенеза. Облучение приводило к понижению коэффициента относительной флуоресценции ДНК в ранние сроки, тогда как ДФМО и растительные средства нормализовали данный показатель, что может быть одним из механизмов действия препаратов. Из растительных средств наиболее выраженное химиопрофилактическое действие оказала настойка

P. ginseng, эффективность которой сравнима с синтетическим препаратом ДФМО. Учитывая побочные эффекты ДФМО, безопасная настойка *P. ginseng* перспективна для клинического изучения и использования в качестве средства, предупреждающего развитие онкологических заболеваний у людей, подвергавшихся ионизирующему облучению.

Мутация 5382insC в гене BRCA1— новый маркер эффективности таксансодержащей неоадьювантной химиотерапии местнораспространённого рака молочной железы?

Т.Ю. Семиглазова, В.В. Клименко, А.Г. Ивлева, Л.В. Филатова, В.А. Чубенко, П.В. Криворотько, В.Г. Иванов, О.С. Яцук, О.А. Зайцева, А.П. Соколенко, Е.А. Туркевич, А.О. Иванцов, С.Н. Новиков, В.В. Семиглазов, Р.В. Донских, Е.А. Бусько, Ж.В. Брянцева, М.А. Осипов, М.Л. Гершанович, Е.Н. Имянитов, В.Ф. Семиглазов
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Данные, полученные в клинических исследованиях по изучению экспериментальных предиктивных маркеров (BRCA1, топоизомеразы 2- α , β -тубулина) неоадьювантной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы, противоречивы и немногочисленны. Целью нашего исследования было оценить влияние BRCA1 мутации на эффективность таксансодержащей неоадьювантной химиотерапии больных местно-распространенным РМЖ. С 2010 г по настоящее время в клиническом исследовании III фазы по изучению корреляции между уровнем молекулярных маркеров (стандартных, экспериментальных) и эффективностью предоперационной химиотерапии больных местно-распространенным РМЖ приняли участие 120 больных местно-распространенным РМЖ в возрасте от 29 до 68 лет (средний возраст 42 года), получавших предоперационную химиотерапию: ТАС (доцетаксел+доксорубин+циклофосфамид) и ТС (доцетаксел+циклофосфамид). Иммуногистохимическим методом оценивалась экспрессия стандартных маркеров: рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2 и Ki67 (маркер пролиферативной активности опухоли). Детекция экспрессии генов TOP2A и β -тубулина проводилась методом полуквантитативной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием TaqMan-проб. Наличие мутации 5382insC в гене BRCA1 определялось методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени. Степень лекарственного патоморфоза опухоли оценивалась по классификации Miller-Payne. При I степени определялось малозаметное изменение отдельных опухолевых клеток без уменьшения их числа; II степени—незначительное уменьшение количества опухолевых клеток, но в целом клеточность опухоли оставалась высокой; III степени—сокращение числа опухолевых клеток вплоть до 90%; IV степени—на фоне выраженной (явной) регрессии опухоли выявляются лишь единичные небольшие гнезда опухолевых клеток; и V степени (полному патоморфологическому ответу)—отсутствие опухолевых клеток в первичной опухоли и лимфатических узлах. Объективный эффект проводимого лечения регистрировался в соответствии с критериями RECIST. Всем больным выполнялись: на этапе скрининга— компьютерная томография органов грудной и брюшной полости, остеосцинтиграфия; до начала лечения, в процессе и перед операцией— ультразвуковое исследование молочных желез, маммография и маммосцинтиграфия с Технетрилом-99mTc и кардиологический



мониторинг (включая фракцию выброса левого желудочка). Патоморфологическое исследование опухоли проводится дважды: на этапе скрининга и по завершению предоперационной химиотерапии (больным РМЖ с категорией cN0 выполняется биопсия сигнальных лимфатических узлов). В результате, мутация 5382insC в гене BRCA1 была обнаружена у 9 из 120 больных, что составило 7,5%. Высокая экспрессия β -тубулина выявлена у всех больных с мутацией 5382insC в гене BRCA1, тогда как высокая экспрессия топоизомеразы 2-альфа (TOP2a)—у 7 больных (77,7%). Из 9 больных с мутацией 5382insC в гене BRCA1 у 5 больных (55%) диагностирован трижды негативный подтип и у 4 больных (45%)—люминальный А подтип РМЖ. Из них получали неоадьювантную химиотерапию по схеме ТАС 5 больных (55%), а по схеме ТС— 4 больных (45%). В группе ТАС у всех 5 человек (100%) наблюдалась экспрессия β -тубулина, экспрессия TOP2a—у 3 человек (60%). В группе ТС у 4 больных (в 100% случаев) отмечена высокая экспрессия β -тубулина и TOP2a. По окончании 6 циклов таксансодержащей неоадьювантной химиотерапии объективный ответ зарегистрирован в 89% случаев (у 8 из 9 больных), полный патоморфологический ответ в первичной опухоли и лимфатических узлах в 33% (у 3 из 9 больных). В группе ТАС полный регресс получен у 1 больной (20%), частичный регресс—у 3 больных (60%), стабилизация—1 больной (20%). В группе ТС полный регресс получен у 2 больных (50%) и частичный регресс у 2 больных (50%). По степени лекарственного патоморфоза в группе ТАС распределение следующее: III ст. выявлена у 1 больной (20%), IV ст.— у 3 больных (40%) и полный патоморфологический ответ (V ст.)—у 1 больной (20%); в группе ТС—I ст. (отсутствие ответа)—у 1 больной (25%), IV ст.—у 1 больной (25%), и полный патоморфологический ответ (V ст.)—у 2 больных (50%). Таким образом, дальнейший анализ результатов по завершению клинического исследования позволит изучить корреляцию между эффективностью предоперационной химиотерапии и уровнем экспериментальных и стандартных молекулярных маркеров, в том числе мутации 5382insC в гене BRCA1, что важно для разработки алгоритма тактики лечения больных местно-распространенным РМЖ.

Новые кандидаты в гены-супрессоры хромосомы 3 при раке шейки матки, обнаруженные с применением NotI-микрочипов

В.Н. Сенченко¹, Н.П. Киселева², А.А. Дмитриев¹, Г.С. Краснов¹, В.И. Кашуба³,
Е.Р. Забаровский^{3*}

¹ ФГБУ «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва;

² Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Российской академии медицинских наук, Москва;

³ Королинский Институт, Стокгольм, Швеция

Рак шейки матки (РШМ)—одна из наиболее распространенных в мире причин смертельных случаев от рака среди женщин. Известно, что возбудителями РШМ являются вирусы папилломы человека высокого риска (HPV16 и 18). Разработка молекулярных тестов для цервикальных цитологических исследований с целью выявления женщин с повышенным риском возникновения РШМ предполагает поиск новых биомаркеров для дисплазийных цервикальных клеток и дополнительных сигнальных путей, пораженных в злокачественных новообразованиях. Цель данного

исследования—обнаружить генетические и эпигенетические изменения при РШМ с применением NotI-микрочипов, содержащих 180 клонированных последовательностей, прилегающих ко всем NotI-сайтам и связанных с генами хромосомы 3. В общей сложности, 48 парных образцов ДНК (опухоль/норма), определенным образом обогащенных NotI-сайтами, были гибридизованы на чипах. Метилирование и/или делеции (М/Д) обнаружены в 21—44% опухолей для 30-ти генов, включая известные гены-супрессоры и гены-кандидаты (VHL, RBSP3/CTDSPL, ITGA9, LRRC3B, ALDH1L1, EPHB1 и др.), а также гены, для которых связь с канцерогенезом ранее была неизвестна (ABHD5, C3orf77, PRL32, LOC285375, FGD5 и др.). Нарушения встречались чаще в плоскоклеточном раке шейки матки (ПКР), чем в аденокарциномах (АК, $P < 0,01$). Белковые продукты обнаруженных генов вовлечены в сигнальные пути, часто нарушаемые при канцерогенезе. Гены LRRN1, PRICKLE2, VHL, VHLHE40, RBSP3, CGGBP1 и SOX14 могут быть потенциальными маркерами для дискриминации АК и ПКР. Кроме того, в 23% (9/39) образцов ПКР обнаружены одновременные изменения (М/Д) в более чем у 20-и генов, среди которых также некоторые известны в качестве генов-супрессоров и кандидатов, а для ряда генов (например, LOC285205, ROPN1, CGGBP1, NBEAL2 и др.) связь с РШМ показана впервые. Данные NotI-микрочипов подтверждены методом бисульфитного секвенирования. С помощью количественной ПЦР в образцах ПКР показано частое координированное падение экспрессии генов, расположенных в локусе 3p21.3,— RBSP3, ITGA9, VILL, APRG1/C3orf35 и RASSF1 (изоформа А). Частота и степень падения экспрессии генов-супрессоров RASSF1A и RBSP3 зависели от прогрессии ПКР ($P \leq 0,05$). Одновременное метилирование CpG-островков многих генов (т.н. фенотип SIMP+, CpG island methylator phenotype), приводящее к падению экспрессии, отражает эпигенетическую нестабильность 3p и является характерной особенностью части HPV-положительных цервикальных ПКР. Поскольку в ряде работ гиперметилирование некоторых генов показано в предшествующих раку состояниях, анализ с помощью NotI-микрочипов может быть полезен для цитологического скрининга и диагностики РШМ на ранних стадиях. Использование маркеров метилирования в дополнение к обычному скринингу и обнаружению вируса HPV поможет обнаружить у больных раковые клетки с SIMP+. Для разработки новых методов лечения рака перспективны исследования возможности снятия эпигенетической супрессии генов или целых районов генома деметилирующими агентами с целью реверсии опухоли в незлокачественный непролиферативный фенотип за счет реактивации генов и последующих каскадных изменений в сигнальных путях. Таким образом, в работе обнаружены новые кандидаты в гены-супрессоры на хромосоме 3 и показано существование протяженной области эпигенетического «молчания» многих генов при раке шейки матки.

Инфекция *Helicobacter pylori* и факторы прогрессии рака желудка. Клинико-морфологические аспекты

М.А. Сеньчукова, А.А. Стадников

ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава России

Ранее мы сообщали об особенностях инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у больных РЖ: о преобладании в слизистой оболочке желудка (СОЖ) кокковых форм бактерий и наличии мелкоочечной зернистости, дающей специфическую реакцию с антителами к *H. pylori*, в клетках базального эпителия желез желудка



РАЗДЕЛ 1

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ («ПЕТРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»)

и иммунных клеток собственной пластинки СОЖ (*Helicobacter*, 2012, 17(4): 113). Целью настоящего исследования явилось изучение связи особенностей инфекции с клинико-морфологическими характеристиками РЖ. Материалом для исследования служила СОЖ на прилежащих к опухоли участках 45 больных РЖ. Срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином и иммуногистохимически с использованием антител к НР (Rabbit Polyclonal Antibody, RB-9070, Thermo Fisher Scientific). Полученные результаты сопоставлены с клинико-морфологическими характеристиками опухолевого процесса. Установлено, что при выраженной обсемененности СОЖ кокковыми формами *H. pylori* (++, +++), по сравнению со слабой (-, +), был достоверно меньше возраст больных (57,9+11,4 и 66,2+7,5 лет, соответственно, $p=0,006$), чаще встречались диффузный тип РЖ (72,2% и 33,3%, соответственно, $\chi^2=6,53$, $p=0,01$), опухоли с метастазами в регионарных лимфатических узлах (РЛУ) (72,2% и 33,4%, соответственно, $\chi^2=6,99$, $p=0,03$) и опухоли с хорошо выраженной стромой (66,7% и 36,8%, соответственно, $\chi^2=2,98$, $p=0,08$), реже наблюдались тяжелая степень атрофии (50% и 74,1%, соответственно, $\chi^2=4,55$, $p=0,102$) и дисплазии желудочного эпителия (44% и 70,4%, соответственно, $\chi^2=3,02$, $p=0,08$). Степень обсемененности слизистой желудка *H. Pylori* не влияла на выраженность полиморфно-клеточной инфильтрации СОЖ (9,86+0,7 и 10,1+0,9 на условную единицу площади (УЕП), соответственно при слабой и выраженной степени, $p>0,05$). Общая 2-х летняя выживаемость составила 96% и 72,2%, соответственно при выраженной и слабой степени обсемененности СОЖ кокковыми формами *H. pylori* ($p=0,03$, Log-rank test), что, скорее всего, связано с преобладанием в 1 группе пациентов с диффузным типом РЖ и с метастазами опухоли в РЛУ. Наличие специфической зернистости в значительном количестве эпителиальных клеток базальных отделов желудочных желез, по сравнению с ее отсутствием или при поражении единичных клеток, чаще отмечалось в опухолях с хорошо выраженной стромой (66,7% и 36,8%, соответственно, $\chi^2=2,98$, $p=0,08$) и при наличии изолированных кластеров опухолевых клеток (66,7% и 28,6% соответственно, $\chi^2=6,45$, $p=0,04$). В тоже время, наличие специфической зернистости в значительном числе клеток воспалительного инфильтрата собственной пластинки СОЖ, по сравнению с ее отсутствием или поражением единичных клеток, чаще встречалось при локализации опухоли в верхней и средней трети желудка (73,3% и 31,8%, соответственно, $\chi^2=7,43$, $p=0,059$) и реже при тяжелой степени метаплазии желудочного эпителия (6,7% и 36,4% соответственно, $\chi^2=4,91$, $p=0,08$). Проведение за 1—2 месяца до операции эрадикационной терапии в связи с предварительным диагнозом гастрит или язва желудка не влияло на степень обсемененности СОЖ *H. Pylori*, но снижало выраженность воспалительной инфильтрации СОЖ (10,99+0,55 и 8,63+0,72 клеток на УЕП, соответственно при наличии и отсутствии эрадикационной терапии в анамнезе, $p=0,01$). Проведенное исследование свидетельствует о том, что выраженность инфекции *H. Pylori* может быть одним из факторов, связанных с прогрессией РЖ. Для выяснения того, сам ли микроорганизм, или вызванные им реактивные изменения являются причиной прогрессии РЖ, требуются дополнительные исследования.

Комплексные подходы в использовании серологических опухолеассоциированных маркеров (ОМ) для активного выявления злокачественных новообразований: современные тенденции

Н.С.Сергеева, Н.В.Маршутина
ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» МЗ РФ, Москва

Молекулярно-биологические исследования последнего 10-летия позволили описать ряд сигнальных путей, вовлеченных в формирование и поддержание опухолевого фенотипа клеток. Как следствие, выявлено большое количество молекул в сыворотке крови, претендующих в той или иной мере на роль ОМ. Стало более понятно с биологических позиций, почему проблему активного выявления группы риска наличия злокачественных новообразований трудно решить с помощью отдельных маркеров. Это привело к анализу возможностей создания алгоритмов выявления группы риска опухолей той или иной локализации с помощью комплексов сывороточных ОМ, а также путем сочетания ОМ и формализованных результатов инструментальных исследований. Примерами таких подходов сегодня являются: 1. сочетание CA125 с УЗИ, CA125 с HE4, ROMA (risk of ovarian malignancy algorithm), основанный на сочетании CA125 и HE4-для раннего выявления рака яичников; 2. соотношение различных изоформ калликреинов (2, 3)-общего, свободного PSA, (PSAf/PSAt), [- 2] рго PSA (p2PSA), p2PSA/fPSA, индекс здоровья простаты ($pHi = p2PSA/fPSA \times \sqrt{tPSA}$); «калькулятор риска рака простаты» (Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator), включающий не только перечисленные выше маркеры, но и формализованные данные УЗИ, семейного анамнеза и др. -дня раннего выявления рака предстательной железы; 3. алгоритм, основанный на сывороточных уровнях IL6, IL8, VEGF, TNF α и сверхмалых концентрациях PSA— у женщин для раннего выявления рака молочной железы (технология «OTraces, USA»).

В сообщении будут обсуждены собственные и литературные данные по этим направлениям.

Полиморфизмы $\text{rs}308(\text{G/A})$ и $\text{rs}238(\text{G/A})$ в промоторной области гена TNF у больных раком молочной железы с отдаленными метастазами

Е.В. Скоромыслова, Т.Ф. Маливанова, И.Б. Кононенко, Л.В. Манзюк, Н.Н. Мазуренко
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Фактор некроза опухолей (TNF) представляет собой воспалительный цитокин, который является индуктором эпителиально-мезенхимального перехода, способствующим инвазии и метастазированию. В локусе гена TNF располагается ряд сайтов однонуклеотидных замен, полиморфизм которых связывают с уровнем экспрессии TNF. Так, замена G на A в положении -308 промоторной области гена TNF увеличивает уровень экспрессии в 6-9 раз. Целью работы является изучение полиморфизмов -308(G/A) и -238(G/A) гена TNF у больных РМЖ с отдаленными метастазами



(M1). Исследовано 55 образцов ДНК, полученных из лейкоцитов периферической крови больных РМЖ, проходивших лечение в отделении изучения новых противоопухолевых лекарств НИИ КО РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН. Средний возраст больных 50,2 [27;77] лет. В данной выборке было выделено три группы больных РМЖ: без метастазов (N0M0) (n=11), с метастазами в регионарные ЛУ (N1-3M0) (n=34) и группа с отдаленными метастазами (N1-3M1) (n=10). Определение полиморфизмов -308(G/A)TNF и -238(G/A)TNF проводили методами ПЦР, сайт специфического и ПДРФ соответственно. Редкий аллель -308(A)TNF обнаружен у 25 больных (45,5%). При чем аллель -308(A)TNF встречался чаще в группе N1-3M1 (70%) по сравнению с группами N0M0 и N1-3M0 (27,3% и 44,1% соответственно). Аллель -238(A)TNF обнаружен у 5 больных РМЖ (9,1%), но низкая частота встречаемости этого аллеля не позволила выявить какие-либо корреляции с клиническими данными. Любопытно, что частота встречаемости редкого аллеля -308(A)TNF у больных, включенных в данное исследование, оказалась достоверно выше (45,5%, $p < 0,001$), чем ранее выявленная у больных РМЖ (23%) и у доноров (23,5%) (Маливанова Т.Ф. с соавт., 2009). Данные, полученные на исследованной выборке, позволяют предположить, что высокоэкспрессирующий аллель -308(A)TNF ассоциирован с развитием отдаленных метастазов у больных РМЖ.

Молекулярный патогенез наследственного рака молочной железы: соматическая утрата оставшегося аллеля или гаплонедостаточность?

Е.Н. Суспицын^{1,2}, Г.А. Янус^{1,2}, А.П. Соколенко^{1,2}, Е.Н. Имянитов^{1,2}

¹ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Принято считать, что развитие опухолей у носителей мутаций в генах наследственных раков практически всегда связано с соматической инактивацией оставшейся (интактной) копии гена. Однако в последнее время появилось немало аргументов, ставящих под сомнение универсальность подобной «2-ударной» (two-hit) модели. Предполагается, что существенная часть наследственных раков развивается по механизму т.н. «гаплонедостаточности» (“haploinsufficiency”); подобная точка зрения подразумевает, что в случае гетерозиготной мутации оставшийся аллель поврежденного гена не в полной мере компенсирует его функцию (эффект «дозы гена»). Для проверки данной гипотезы было выбрано 30 образцов рака молочной железы от пациенток с наследственными мутациями в генах наследственного рака (9 больных с мутациями гена BLM, 4— NBN, 17— CHEK2). Образцы опухолевой ткани были проанализированы на наличие потерь гетерозиготности. Утрата аллеля дикого типа наблюдалась в 10% случаев (3/30; у 2-х носителей CHEK2 и одной пациентки с мутацией NBN). Затем в образцах, в которых не наблюдалось потерь гетерозиготности, был произведен поиск мутаций, способных привести к соматической инактивации второго аллеля. Для этого был проведен анализ всей кодирующей последовательности генов CHEK2, NBN, BLM посредством комбинации высокоточного плавления продуктов ПЦР и ДНК-секвенирования. Соматические мутации не были выявлены ни в одном случае. Полученные данные свидетельствуют, что, по сравнению с классическим вариантом (инактивация интактного аллеля за счет мутации), гаплонедостаточность является более частым механизмом развития

опухолей, ассоциированных с мутациями CHEK2, NBN и BLM. Вероятно, именно существование альтернативных вариантов злокачественной трансформации может служить объяснением существенной биологической и клинической гетерогенности наследственных опухолей молочной железы.

Рафт-образующие белки и их взаимовлияние в контексте канцерогенеза

А.И. Тарасова, А.Н. Шнейдерман, О.В. Ковалева, И.Б. Зборовская
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН;
НИИ Канцерогенеза, Москва

Липидные рафты— особые микродомены в составе клеточных мембран, обогащенные холестерином и сфинголипидами, служащие платформой для взаимодействия различных сигнальных молекул. Важную роль в образовании и поддержании структуры липидных рафтов играют рафт-образующие белки (РОБ), к которым относится семейство кавеолинов и SPFH группа белков, в частности, флотиллины и стоматин-подобные белки. Следует отметить, что данные белки не только поддерживают структуры микродоменов, но и способны участвовать в регуляции сигнальных молекул, привлекаемых в липидные рафты в ответ на различные сигналы. Исследование РОБ является крайне важным при изучении опухолевой прогрессии— многостадийного процесса, включающего большое количество молекулярно-биологических изменений.

Наиболее изученными в аспекте канцерогенеза являются РОБ семейства кавеолинов, однако в последние годы появляется все больше работ об участии флотиллинов в процессах опухолевой прогрессии. Что касается стоматина, то его роль в канцерогенезе практически не изучена, однако известно, что экспрессия стоматин-подобных белков изменяется в опухолях человека. Несмотря на то, что эти белки имеют много общего и могут рассматриваться как функциональные аналоги, в большинстве работ они исследуются по отдельности.

Основной задачей данной работы стало совместное изучение РОБ различных семейств в опухолях и клеточных линиях немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

Корреляционный анализ экспрессии различных РОБ в опухолевых образцах аденокарцином легкого (АК) выявил существование сильных положительных связей между уровнями мРНК флотиллина-1 и флотиллина-2 ($k=0,508$, $p=0,016$), а также флотиллина-2 и стоматина ($k=0,500$, $p=0,018$). Существование взаимосвязей между РОБ подтверждается и на модельных системах клеточных линий НМРЛ, причем данные связи действуют на пост-транскрипционном уровне. Так, уровни продукции флотиллина-1 и флотиллина-2 взаимосвязаны и изменяются в одну и ту же сторону, однако уровень белка кавеолина-1 обратно пропорционален уровню флотиллина-2 и не зависит от экспрессии флотиллина-1. Содержание стоматина в клетках НМРЛ возрастает при подавлении флотиллина-2.

Таким образом, существует взаимное влияние РОБ различных семейств, которое обнаруживается как в опухолевых образцах, так и в клеточных линиях НМРЛ. Мы считаем, что чрезвычайно важно учитывать совместные изменения экспрессии РОБ различных семейств при изучении их роли в процессах опухолевой трансформации и прогрессии.



Оценка наличия цисплатина в клетках и лимфоцитах опухоли и в лимфоцитах периферической крови крыс с саркомой Плисса методом флуоресцентной микроскопии

О. В. Тарнопольская, И. А. Горошинская, П. А. Качесова
*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ,
Ростов-на-Дону*

Целью исследования явилось определение интенсивности флуоресценции хромофора ДСМ, связанного с клетками саркомы Плисса, с лимфоцитами этой опухоли и с лимфоцитами периферической крови в отсутствие и в присутствии в клеточной взвеси химиопрепарата цисплатина. Работа была выполнена на клетках опухоли саркомы Плисса, клеточную взвесь которой витально окрашивали флуорохромом ДСМ и исследовали под люминесцентным микроскопом «Axio Imager.M2», Zeiss. Микросъемку осуществляли при максимальном увеличении (x1000) цветной цифровой камерой Axio Cam HR. Применяли флуоресцентный зонд-катион ДСМ (4-(*n*-диметиламиностирил)-1-метилпиридиний), длина волны возбуждения которого составляет 480 нм, длина волны эмиссии — 520 нм. Конечная концентрация ДСМ в клеточной взвеси — 20 мкМ. Конечная концентрация цисплатина в клеточной взвеси составила 1 мкг/мл. Также изучали клеточную взвесь лимфоцитов, полученных на градиенте плотности из саркомы Плисса, и лимфоцитов периферической крови этих крыс. В каждой пробе (*n*=10) измеряли от 100 до 400 клеток. Измерения параметров клеток проводили с помощью приложения AxioVision, rel.4.8. Полученные данные размеров клеток и их средних яркостей (Br) флуоресценции ДСМ сохраняли в файле, совместимом с Exel (Microsoft Office), затем сводили в общие электронные таблицы и статистически обрабатывали в Exel, с применением параметрических показателей (среднее и стандартное отклонение).

При сравнении средней яркости флуоресценции ДСМ, связанного с клетками, в суспензии без цисплатина и в суспензии с цисплатином было выявлено значительное снижение значений данного показателя в клеточной взвеси с цисплатином — в среднем в 5 раз. Это снижение было более выраженным в лимфоцитах периферической крови — в среднем в 8 раз, в то время как в клетках опухоли и лимфоцитах опухоли наблюдалось в среднем 3—4 кратное уменьшение яркости. Флуоресцентный краситель ДСМ в физиологическом растворе является катионом, который легко проникает в живые клетки, ядро, органеллы и окрашивает их. В присутствии цисплатина в клетках ДСМ не проникает в ядро, оставляя свечение только в цитоплазме, в лимфоцитах это слабый желтый ободок вокруг ядра. В клетках опухоли наблюдается только свечение цитоплазмы, которое также слабее, чем яркость цитоплазмы в клетках, где отсутствовал цисплатин. Это можно объяснить конкуренцией между ДСМ и цисплатином за места связывания в ядре клетки. Полученные данные позволяют также предположить наличие противоопухолевых свойств у использованного нами в качестве флуоресцентного зонда вещества 4-(*n*-диметиламиностирил)-1-метилпиридиния, что требует дальнейших исследований.

Возможности системы Оперетта для проведения онкологических исследований

Д. Г. Тентлер, В. Ю. Аксенова, Н. А. Барлев, А. В. Гарабаджиу, Д. Мелино
Санкт-Петербургский государственный технологический институт

Поиск и тестирование новых лекарственных препаратов, потенциальных онкогенов и генов-супрессоров опухолей требует проведения многочисленных экспериментальных исследований доклинического и клинического характера. Первичный анализ потенциальных соединений, влияющих, например, на апоптоз раковых клеток, включает комплексные исследования, такие как статистический анализ цитотоксичности, метастазирования, пролиферации, и гибели опухолевых клеток после воздействия на них препарата. Проведение такого рода исследований с помощью флуоресцентного или лазерного конфокального микроскопа, как правило, трудоемки и требуют длительного периода времени выполнения. Однако, с возможностями высоко-пропускного флуоресцентного микроскопа Оперетта можно проводить одновременный автоматический анализ более, чем 100 000 изображений в день с разной степенью разрешения на живых и фиксированных препаратах. Использование специфических маркеров позволяет анализировать отдельные клеточные субпопуляции апоптотических и некротических клеток, проводить анализ количества делящихся и неделящихся клеток с оценкой скорости пролиферации. Кроме того, система позволяет проводить анализ интернализации клеточных рецепторов, со-локализации белков, активации и перемещения в ядро транскрипционных факторов, изменений митохондрий и многих других параметров. В наших исследованиях, мы применили возможности системы Оперетта для поиска ингибиторов E3 убиквитин лигазы MDM2, ингибирующей активность транскрипционного фактора p53, который является одним из основных регуляторов клеточного цикла и играет важную роль в подавлении образования злокачественных опухолей.

Цитотоксическая активность эффекторных клеток естественного иммунитета крыс — интактных и обработанных противоопухолевыми препаратами — по отношению к опухолевым клеткам монослойных культур

Н. П. Терюкова, О. Н. Погодина, Г. И. Блинова, В. А. Иванов
ФГБУН Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург

Согласно современным представлениям естественные киллерные клетки (ЕКК) рассматриваются в качестве основных исполнителей — эффекторных клеток (ЭК) системы врожденного противоопухолевого иммунитета. По данным Vujanovic et al. (J. Immunol., 1996, 157: 1117-1126) свежeweделенные неактивированные ЕКК человека реализуют свой цитотоксический потенциал в отношении опухолевых клеток с помощью двух механизмов — перфорин-гранзимного (секреторного) пути лизиса культивируемых клеток лейкемии, таких как K562 и Molt4, и путем классического



апоптоза через активацию «рецепторов смерти» на поверхности клеток лейкемии Daudi и 25 монослойных клеточных линий, происходящих от клеток солидных опухолей. Задачи нашего исследования состояли в изучении чувствительности некоторых монослойных культур опухолевых клеток к цитотоксическому действию свежесыделанных неактивированных ЭК естественного иммунитета беспородных крыс, в определении механизмов киллинга клеток-мишеней (КМ) и влияния противоопухолевых препаратов на активность ЭК. В качестве ЭК были использованы спленоциты крыс, 1,5—5% которых, по данным Reynolds et al. (J.Immunol., 1981, 127: 282—287), составляют ЕКК. Цитотоксическую активность спленоцитов оценивали с помощью морфометрического анализа, предложенного Geldhof et al. (Lab. Invest., 2002, 82: 105—107) и основанного на откреплении от субстрата погибающих КМ. Результаты исследования показали, что спленоциты крыс вызывают выраженный дозозависимый киллинг клеток монослойных культур гепатом МН-22а, BWTG3, HepG2 и Зайдела при отношениях ЭК/КМ от 5:1 до 50:1. Наиболее высокой чувствительностью к действию спленоцитов обладают клетки гепатомы НТС, гибель которых при проведении 24-часового теста наблюдается при очень низких отношениях ЭК/КМ— 1:1 и 2:1. На фоне «чувствительных» КМ гепатом клетки эпидермоидной карциномы человека А431 проявляют резистентность к токсическому действию ЭК. Механизм киллинга КМ определяли с помощью мягкой предобработки (фиксации) ЭК 0,5%-ным раствором параформальдегида (ПФ), в результате которой спленоциты утрачивают способность к секреторному экзоцитозу, но сохраняют поверхностные лиганды, которые при контакте с рецепторами опухолевых клеток индуцируют апоптоз КМ. Гибель клеток гепатом НТС, МН-22а, BWTG3 и HepG2 при инкубации с фиксированными спленоцитами указывает на апоптотический механизм их киллинга, тогда как высокая устойчивость клеток гепатомы Зайдела к действию предобработанных ЭК свидетельствует о секреторном пути лизиса КМ. Однократное внутрибрюшинное введение крысам противоопухолевых препаратов—циклофосфамида (ЦФ) в дозе 100 мг/кг и 5-фторурацила (5-ФУ) в дозе 500 мг/кг—через 2 суток приводит к снижению веса селезенок в среднем в 1,4 раза для обоих препаратов и количества спленоцитов, выделенных из одной селезенки,— в 2,8 и 2,5 раза, соответственно. При этом ЦФ оказывает иммуномодулирующий эффект на активность спленоцитов—ингибирует лизис клеток гепатомы Зайдела, но стимулирует апоптотический механизм киллинга КМ гепатом НТС, МН-22а, BWTG3 и HepG2. На 2-е сутки после введения 5-ФУ наблюдается снижение цитотоксической активности спленоцитов в отношении всех линий гепатом, причем, на 7-е сутки ингибирующий эффект препарата усиливается. Проведенное исследование позволяет рекомендовать морфометрический анализ для оценки цитотоксической активности спленоцитов крыс в отношении монослойных линий гепатом в качестве модельной системы *in vitro* при изучении влияния биологически активных агентов на механизмы киллинга КМ. Работа выполнена при финансовой поддержке, предоставленной Российским фондом фундаментальных исследований (проект 12-04-0115-а).

Экспериментальный канцерогенез печени млекопитающих на разных стадиях постнатального онтогенеза под воздействием диметиламиноазобензола (ДАБ) по данным трех последовательных поколений

Г.Н. Титова, В.К. Верин, Б.И. Вереникина, Р.И. Волкова. Э.Н. Мерабишвили,
В.В. Иванов
БГОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

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 гистохимических методик у трех последовательных поколений хомяков. 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.

Итак, в эксперименте у золотистых хомяков развились только аденоматозные и холангиоцеллюлярные опухоли, а у интактных животных и у получавших растительное масло опухоли не выявлены.

**Изменения печени новорожденных белых мышей,
родившихся от матерей, получавших канцерогенное
вещество ортоаминоазотолуол (ОААТ)**

Г.Н. Титова, В.К. Верин, Р.И. Волкова, Э.Н. Мерабишвили, Г.Ф. Филимонова,
Б.И. Вереникина, В.В. Иванов
БГОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Опыты ставились на беспородных белых мышах. Согласно данным исследований, мыши оказались более чувствительными к канцерогенному действию ортоаминоазотолуола (ОААТ). В нашем эксперименте его ежедневно вводили беременным самкам с первого дня беременности в количестве 45—50 мг на 1 кг веса тела животного. Введение осуществлялось через рот в масляном растворе с помощью зонда. Биохимически ОААТ определялся в печени плодов 20 дней и новорожденных мышей по методу Т.А. Кростелевой. Печень новорожденных мышей забиралась для исследования в первый час после рождения. Материал изучался с применением общегистологических и некоторых гистохимических методик. Проводилась статистическая обработка материала. Имелись контрольные группы (интактные животные мыши, которые получали растительное масло во время беременности). Микроскопически печень новорожденных контрольных групп не имела дефинитивного строения. Встречались очаги миелоидного кроветворения. Среди гепатоцитов наблюдались мегакариоциты. Двухядерные клетки отсутствовали. Многие гепатоциты были на разных стадиях митоза. В цитоплазме клеток выявлялись жировые включения. Гликоген в них располагался в виде зерен, изредка сливающихся между собой. Активность щелочной фосфатазы отмечалась лишь в единичных желчных капиллярах. Кислая фосфатаза локализовалась больше в перибиллиарных зонах гепатоцитов и в купферовских клетках. Цитоплазматическая РНК выявлялась диффузно. Качественная биохимическая проба на нахождение JFFN в печени 20-дневных плодов и в печени новорожденных мышей опытной группы была положительной. Микроскопически печень новорожденных мышат, так же как и в контроле, не имеет дефинитивного строения. В отличие от контроля, в ней имелись изменения дистрофического характера, больше гидропического типа. Иногда встречались некротизированные участки. Реакция на суммарный белок была менее интенсивная, чем в контроле. Наряду с дистрофическими и некробиотическими изменениями наблюдались признаки регенераторных изменений. Значение митотического индекса в ‰ у новорожденных мышей выше, чем в контроле (5,8 ‰ и 1,6 ‰ соответственно). Щелочная фосфатаза часто обнаруживалась в несколько расширенных извитых желчных протоках. Кислая фосфатаза ярче проявлялась в некротизированных участках. Клетки Купфера в отдельных случаях становились круглыми, набухшими.

Таким образом, канцерогенное азосоединение ОААТ обладает трансплацентарным и токсическим действием и вызывает в печени новорожденных белых мышей изменения дистрофического и некробиотического характера.

Некоторые иммуногистохимические особенности злокачественной фиброзной гистиоцитомы

С. С. Тодоров, О. И. Кит, Л. Н. Ващенко, Е. Л. Ибрагимова, Т. В. Аушева
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ,
Ростов-на-Дону

Злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ)—один из наиболее часто встречающихся гистологических вариантов сарком мягких тканей составляющих 1/5 часть от их числа. В международной классификации опухолей выделяют плеоморфный, воспалительный, миксоидный и гиганто-клеточный варианты. В отдельную группу вынесен ангиоматоидный тип ЗФГ.

Нами была проведена оценка некоторых иммуногистохимических показателей ЗФГ. В исследуемую группу вошло 5 первичных и 2 рецидивных опухоли, в препаратах которых было выполнено сравнительное иммуногистохимическое исследование, которое включало в себя определение следующей панели антител: виментин, десмин, гладкомышечный актин, CD34, CD68, Ki67, bcl-2, bcl-6, p53, EGFR. Светооптически первичные ЗФГ были представлены различными вариантами: плеоморфным (2 набл.), гигантоклеточным (1 набл.), воспалительным (1 набл.), ангиоматоидным (1 набл.).

Нами отмечены следующие закономерности: как в первичных, так и в рецидивных ЗФГ отмечена стойкая экспрессия белков мезенхимального происхождения (виментин), новообразованных гладкостенных сосудов (CD34); белки мышечного происхождения (десмин, гладкомышечный актин) были отрицательны в первичных и рецидивных опухолях. Также в обоих типах опухолей были отрицательны bcl6. В то же время между первичными и рецидивными ЗФГ отмечены различия, заключающиеся в следующем: в рецидивных опухолях имела место гиперэкспрессия EGFR, занимающая более 75% в площади опухоли, в то время, как в первичных опухолях экспрессия EGFR была отрицательна. Напротив, в первичных опухолях экспрессируют bcl2 до 50% площади опухоли. В двух случаях Ki67 достигал 20% в первичных опухолях, а в рецидивных составлял не более 4—5%. Отмечены также некоторые различия между плеоморфными, гигантоклеточными и ангиоматоидными, воспалительными вариантами первичной ЗФГ, но из-за малочисленности выборки трудно говорить о достоверности.

Таким образом, сравнительный морфо-иммуногистохимический анализ ЗФГ выявил определенные закономерности их развития. Было показано, что в рецидивных ЗФГ отмечалась повышенная мембранная и цитоплазматическая экспрессия белка EGFR, избыточное развитие новообразованных тонкостенных сосудов с гиперэкспрессией CD34, наряду с невысокой митотической активностью, уровнем апоптоза. Можно полагать, что появление экспрессии EGFR, гиперэкспрессия CD34 в ЗФГ может объяснить развитие рецидивов таких мягкотканых опухолей, что необходимо учесть при разработке новых подходов к их прогнозу и лечению.



Экспериментальные данные по эффективности применения препарата ДНМЕQ (дегидроксиметилэпоксикимицицин) в онкологии

К. Умезава¹, Ш.Х. Ганцев², Ю.В. Шикова², Р.А. Амиров², К.Ш. Ганцев²

¹ *Лаборатория скрининга новых лекарственных препаратов, Университет Айчи, Токио, Япония*

² *Научно-исследовательский институт онкологии Башкирского государственного медицинского университета, Уфа*

Разработка, оценка эффективности и внедрение новых лекарственных препаратов является весьма важным аспектом, определяющим тренды современной онкологии. Требования, которые предъявляются к противоопухолевым препаратам очень строгие. Это минимальный токсический эффект, адресность, высокая эффективность и влияние на стволовые раковые клетки. Нам представляется, что к перечисленным требованиям можно причислить и эффект пролонгации действия препарата без ущерба эффективности.

К. Умезава в результате многолетних скрининговых и экспериментальных исследований открыл и апробировал ДНМЕQ—новый ингибитор транскрипционного фактора NF-κB, который не вызывал практически никаких токсических побочных эффектов у экспериментальных животных, в отличие от других противораковых агентов и показал мощный лекарственный эффект при лечении многих форм рака в эксперименте и соответствовал всем перечисленным выше требованиям.

В течении 12 лет были проведены многочисленные контрольные исследования действия ДНМЕQ на животных в специализированных лабораториях Японии, Европы и США. Этот новый ингибитор NF-κB ДНМЕQ показал высокую эффективность при лечении гормоно-устойчивых солидных раков, лимфомы, раковой кахексии и других типов раковых заболеваний. Особенно ДНМЕQ эффективен для лечения тяжелых форм рака и лимфом, в частности гормоно-резистентного рака предстательной железы, молочной железы, рака мочевого пузыря и множественной миеломы. Что наиболее важно, он не токсичен в отличие от большинства противораковых агентов. В экспериментальных условиях применялось несколько путей введения препарата. Внутривенный путь доставки лекарственного препарата в область локализации опухолевого процесса оказался малоперспективным из-за невозможности добиться хорошей растворимости препарата и быстрого его разрушения эритроцитами крови. Эти данные подтолкнули нас к поиску новой лекарственной формы, которая смогла бы раскрыть все возможности этой молекулы, без потери эффективности и биологической доступности.

Нами сформирована междисциплинарная научная группа, которая включает следующих специалистов: фармацевтов, химиков, фармакологов, онкологов. Ими разработаны несколько лекарственных форм, которые в настоящее время проходят экспериментальную апробацию. В качестве путей доставки лекарственной формы мы рассматриваем несколько вариантов, главным из которых является внутрибрюшинный путь. Рассматриваем варианты введения в полые органы мочевой пузырь, толстую кишку и перитуморальную область. Отсутствие местно-раздражающего эффекта ДНМЕQ, позволяет рассматривать и подобные варианты достижения местного эффекта. Данное сообщение носит предварительный характер.

Определение активности LPS грамотригативных микроорганизмов в диагностике послеоперационных септических осложнений и определении тактики интенсивного лечения онкологических больных

Н. Д. Ушакова, А. Н. Шевченко, М. В. Четвериков, М. В. Панасенко
ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ, Ростов-на-Дону

Цель: изучить роль ЕАА^{тм}-теста в диагностике и оценке эффективности интенсивного лечения септических осложнений у онкологических больных.

Материалы и методы: обследовано 16 онкологических больных, послеоперационный период которых осложнился развитием септического процесса. Во всех случаях были выявлены клинико-лабораторные признаки сепсиса. Тяжесть состояния по шкале APACHE-II была более 16 баллов, SAPS-II—20, SOFA—7, MODS—6. При проведении ЕАА^{тм}-теста было выявлено значительное его повышение. Уровень значений варьировал от 0,46 до 0,98. На 3—5 сутки от начала проведения консервативного интенсивного лечения (дезинтоксикационной, инфузионно-трансфузионной, антибактериальной, посиндромной терапии) у 11 больных значения ЕАА^{тм}-теста снизились до 0,3—0,41, что коррелировало с положительной динамикой клинико-лабораторной картины генерализованного воспаления. У 5 больных на фоне проводимого интенсивного лечения наблюдалось отсутствие адекватного эффекта от проводимой терапии, что было подтверждено клинико-лабораторными данными. При этом значения ЕАА^{тм}-теста составили 0,45—0,87, что явилось показанием к включению в комплекс интенсивной терапии экстракорпоральной LPS-адсорбции. После проведения LPS-адсорбции диагностировали регресс степени выраженности генерализованного воспаления. При этом у 3 больных показатели ЕАА^{тм}-теста уменьшились до 0,3—0,41, у 2 больных— до 0,3—0,58.

Вывод: полученные результаты свидетельствуют об адекватности ЕАА^{тм}-теста в диагностике септических осложнений, определении эффективности консервативной терапии и показаний к применению методов экстракорпорального лечения.

Участие CRABP1 в формировании агрессивного фенотипа трансформированных мезенхимальных клеток человека

И. А. Фаворская, Я. А. Каинов, А. В. Комельков, Е. М. Чевкина, И. Б. Зборовская
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» РАОН;
НИИ Канцерогенеза, Москва

CRABP1— цитоплазматический белок, единственной известной функцией которого является его способность связывать ретиноевую кислоту. Известно, что ретиноевая кислота играет важную роль в процессах канцерогенеза, оказывает антипролиферативное действие на опухолевые клетки, может вызывать апоптоз, а также стимулировать дифференцировку. Ретиноевая кислота оказывает свое биологическое действие посредством связывания со своими рецепторами RAR и RXR, которые являются лиганд-зависимыми транскрипционными факторами. Данные о влиянии



CRABP1 на передачу сигнала от ретиноевой кислоты противоречивы. По одним данным он усиливает эффект ретиноевой кислоты на клетку, по другим -способствует ее деградации.

По литературным данным экспрессия CRABP1 меняется в ряде опухолей человека. Так повышение экспрессии наблюдается при эндометриоидном раке яичника, а также является фактором неблагоприятного прогноза при опухолях головного мозга. При немелкоклеточном раке легкого повышение экспрессии CRABP1 коррелирует с низким уровнем пятилетней выживаемости. Экспрессия CRABP1 также характерна для синовиальных сарком. Ранее на модели трансформированных фибробластах сирийского хомяка нами впервые показано, что CRABP1 участвует в формировании агрессивного фенотипа опухолевых клеток мезенхимального происхождения, влияя на их туморогенность и метастатическую активность *in vivo*.

В рамках настоящего исследования мы оценили, как экспрессия CRABP1 влияет на биологические свойства мезенхимальных опухолевых клеток человека. В качестве модели была выбрана линия фибросаркомы человека HT-1080. В клетках данной линии был стабильно гиперэкспрессирован CRABP1 дикого типа, а также его мутантная форма CRABP1 R131A, не способная связывать ретиноевую кислоту. С помощью люциферазной репортерной системы мы показали, что в линии HT-1080 белок CRABP1 и его мутантная форма CRABP1 R131A не влияют на транскрипционную активность рецепторов ретиноевой кислоты RAR. Также проанализированы клеточные характеристики полученных линий. Мы обнаружили, что как дикий тип, так и мутантная форма CRABP1 достоверно повышают миграционную активность клеток в камерах Бойдена ($p < 0,05$). Мы оценили туморогенность полученных линий *in vivo*. Клетки вводили подкожно бестимусным мышам в количестве 1×10^6 , 3×10^5 и 5×10^4 (10-14 животных в каждой группе). Через 4 недели проводили оценку образовавшихся опухолей. Мы обнаружили, что как CRABP1 дикого типа, так и мутантная форма белка CRABP1 R131A достоверно повышают туморогенность линии HT-1080 ($p < 0,01$). Таким образом, очевидно, что CRABP1 участвует в формировании агрессивного фенотипа опухолевых клеток человека. При этом способность CRABP1 повышать туморогенность и миграционную активность, вероятно, не связана с его способностью взаимодействовать с ретиноевой кислотой, что позволяет предположить существование дополнительных функций данного белка в клетке.

Возможное участие ассоциированных с протеасомами микроРНК в апоптозе

А. С. Цимоха¹, В. А. Куличкова¹, Ю. Я. Зайкова¹, Е. В. Карпова², Н. А. Барлев^{1,2,3}

¹ ФГБУН Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург;

² Университет г.Лестер, Великобритания;

³ Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)

Апоптоз, обеспечивая контроль над количеством клеток и постоянством состава тканей в организме, составляет одну из первых линий обороны в борьбе с канцерогенезом. Апоптотические процессы в клетке регулируются специфическими протеазами, известными как каспазы, однако, и другая протеолитическая система, протеолитическим «ядром» которой является протеасома, играет в регуляции апоп-

тоза одну из ключевых ролей, контролируя уровень белков-регуляторов апоптоза. Кроме того, одним из регуляторов апоптоза в клетке являются микро-РНК—малые некодирующие РНК, негативно регулирующие экспрессию генов и принимающие участие во ключевых клеточных процессах, а также выполняющие важную роль в процессе опухолевой трансформации. Мы обнаружили, что при выделении и очистке протеасом с помощью фракционирования в градиенте сахарозы и ионообменной хроматографии соочищается набор малых РНК с размерами 20—300 нуклеотидов. Мечение выделенной и очищенной РНК-компоненты протеасом по 3'-концу 5'[32P]pCp T4 РНК-лигазой подтвердило данные электрофоретического разделения РНК, ассоциированных с протеасомами, в том числе с аффино-очищенными. Мы провели первичный скрининг РНК-компоненты протеасом методом гибридизации с микрочипами, содержащими около 700 подтвержденных и 500 неподтвержденных микро-РНК. Анализ полученного скрининга микро-РНК, в соответствии с предсказанием их генов-мишеней, показал, что в основном присутствуют онкосупрессорные и про-апоптотические. Так, из известных онкосупрессоров присутствуют такие микро-РНК, как miR-103, miR-200, miR-766 и семейство let-7. Анализ возможных изменений в наборе ассоциированных с протеасомами микро-РНК после индукции апоптоза в клетках проэритролейкемии линии K562 с помощью доксорубина показал, что наблюдается снижение количества одних микро-РНК и увеличение количества других. Кроме того, генотоксический стресс в клетках K562 вызывал некоторые изменения и в спектрах ассоциированных с протеасомами микро-РНК. Интерпретация полученных данных с помощью базы данных BioProfiling показала, что ассоциированные с протеасомами микро-РНК также имеют своими мишенями гены-регуляторы прохождения клеткой клеточного цикла и гены, участвующие в репликации. Полученные результаты позволяют предположить, что роль протеасом в регуляции апоптоза является комплексной и не ограничивается лишь их протеолитической активностью, но также может включать в себя доставку специфических про-апоптотических микро-РНК к «месту интереса». Дальнейшие исследования позволят определить роль в апоптозе ассоциированных с протеасомами микро-РНК.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 12-04-01397), правительства Санкт-Петербурга и в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009—2013 годы (№ 8787).



Профиль метилирования группы белоккодирующих генов хромосомы 3 при раке молочной железы, связь с прогрессией рака

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ

ОНКОЛОГИЯ

(«ПЕТРОВСКИЕ

ЧТЕНИЯ»)

Д.С. Чельшева¹, Д.С. Ходырев², И.В. Пронина², Э.А. Брага², В.И. Логинов², Т.П. Казубская³

¹ *Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет имени А.И. Евдокимова;*

² *ФГУП ГосНИИгенетика микроорганизмов, Москва;*

³ *ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва*

Важную роль в патогенезе рака молочной железы (РМЖ) играют эпигенетические нарушения в генах-супрессорах опухолевого роста. Эпигенетическая модификация регуляторных участков этих генов нарушает их взаимодействие с факторами транскрипции, блокируя эти участки с помощью белков, специфично связывающихся с метилированными CpG-парами (Bird A. 2002). Целью данной работы являлось определение статуса метилирования промоторных районов генов хромосомы 3, проявляющих выраженные опухоль-супрессорные и/или онкогенные свойства; связь с прогрессией рака молочной железы. Анализ профиля метилирования генов проводили с помощью метил-специфичных рестриктаз (МЧРА) в парных (опухоль/гистологически нормальная ткань) образцах РМЖ от 70 пациентов. В качестве дополнительного контроля использовали 20 образцов тканей молочной железы, полученных от доноров без онкологических заболеваний в анамнезе. Применение неметил-чувствительных изошизомеров (MspI/HpaII) служит отрицательным контролем, подтверждающим полноту очистки препаратов ДНК от белка и корректность применения МЧРА.

Нами показана высокая частота метилирования (от 30% до 68%) для генов RASSF1A, SEMA3B, RAR-b2, USP4, GPX1 и NKIRAS1. Метилирование генов USP4, GPX1 и DAG1 в опухолях молочной железы изучено впервые. Показано, что при РМЖ частота метилирования исследованных генов (RASSF1A, SEMA3B, RAR-b2 и USP4) значимо выше, чем в образцах гистологически нормальной ткани ($P \leq 0.05$, по Фишеру). У онкологически здоровых доноров метилирование генов RASSF1A, SEMA3B и RAR-b2 не найдено, частота метилирования генов USP4, GPX1, DAG1 и NKIRAS1 изменялась от 2% до 8%. Нами также показана значимая корреляция ($P \leq 0.05$, по Фишеру) частоты метилирования для генов RASSF1A, SEMA3B, RAR-b2 и DAG1 со стадией и степенью анаплазии; для генов RASSF1A, SEMA3B, RAR-b2 и RhoA с размером опухоли; для генов RASSF1A и USP4, с образованием метастазов. Нами также выявлены маргинально значимые корреляции частоты метилирования генов RASSF1A и RhoA с возрастом у пациенток с РМЖ ($P = 0,0604$ и $P = 0,0520$, соответственно), у женщин моложе 50 лет частота метилирования данных генов в 3—4 раза выше чем у женщин старшего возраста.

Таким образом, полученные нами данные позволяют расширить спектр генов, изменяющих профиль метилирования в опухолях молочной железы, и могут быть использованы для отбора новых диагностических и прогностических маркеров. Также благодаря отсутствию жестких обработок наш метод (МЧРА) может найти применение в неинвазивной диагностике рака молочной железы (например, на плазме крови, содержащей циркулирующие клетки опухолей).

Лизат тромбоцитов доноров как альтернатива эмбриональной телячьей сыворотке для безопасного и эффективного культивирования клеток человека

Я.Д. Шанский, И.К. Свиридова, В.А. Кирсанова, С.А. Ахмедова, Н.С. Сергеева
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва

Развитие клеточных технологий и тканевой инженерии в различных областях медицины и, в частности, в онкологии требует разработки безопасных методик культивирования клеток, предназначенных для введения в организм пациента. Использование традиционной добавки к культуральным средам—эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС), как ксеногенного материала при приготовлении клеточных продуктов для введения пациентам, в настоящее время уже запрещено в ряде стран, включая Россию. Это связано с возможностью переноса с сывороткой инфекционных агентов и с риском развития аллергических реакций. В связи с этим были начаты поиски нексеногенных ростовых добавок к культуральным средам. В последние годы внимание исследователей в этом аспекте привлекли тромбоциты человека как возможные источники факторов роста для культивирования клеток.

Цель работы: исследование лизата тромбоцитов (ЛТ) доноров как источника факторов роста и других биоактивных молекул в качестве добавки к ростовой среде для безопасного (исключающего контакт с ксеногенными продуктами) культивирования клеток человека *in vitro*. Задачи: исследовать и сравнить количественные биохимические показатели, концентрации факторов роста, гормонов в ЭТС и ЛТ человека и оценить влияние ЭТС и ЛТ как культуральных добавок на рост мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) человека.

Материалы и методы: ЛТ готовили из тромбоцитарной массы доноров (отделение переливания крови МНИОИ им П.А. Герцена) методом температурного лизиса. В образцах ЛТ (n=46) и ЭТС (n=4) определяли концентрацию клинических биохимических показателей (анализатор Ilab 650, Италия), факторов роста—PDGF (AA- BB- и AB-изоформы), TGF β , VEGF, IGF-1 (твердофазный иммуноферментный анализ; планшетный спектрофотометр Labsystems Multiskan MCC/340, Финляндия) и гормонов—инсулина, эстрадиола и тестостерона (метод хемилюминесцентного анализа на микрочастицах, Architect i2000, Abbott, США). В экспериментах *in vitro* с помощью МТТ-теста оценивали влияние ЛТ и ЭТС (как добавок к ростовой среде) на динамику роста культуры III пассажа ММСК из жировой ткани пациентов.

Результаты: концентрации щелочной фосфатазы, ЛДГ, креатинина и показатели минерального обмена в ЛТ оказались ниже, а показатели липидного, белкового обмена—выше, чем в ЭТС. Уровень факторов роста и гормонов в ЛТ существенно превышал их содержание в ЭТС: PDGF AA—в 49 раз, PDGF AB—в 148 раз, VEGF и TGF β —в 19 раз, IGF—в 1,7 раз, эстрадиола—в 2,3 раза, тестостерона—в 27 раз и инсулина—в 4,9 раза. При ступенчатой замене ЭТС на ЛТ в среде культивирования (0,25 %, 50 %, 75 % и 100 %) прирост ММСК на 7-е сутки (по отношению к 1-м) составил 154,8 %, 206,6 %, 228,2 %, 367,7 % и 396,5 %, соответственно.

Выводы: полученные данные дают основание надеяться на то, что ЛТ может стать полноценной нексеногенной культуральной добавкой к ростовой среде, способной поддерживать пролиферацию ММСК и других типов клеток *in vitro*.



Стероидный профиль у экспериментальных животных в условиях модели метаболического синдрома

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ
ОНКОЛОГИЯ
(«ПЕТРОВСКИЕ
ЧТЕНИЯ»)

Л. М. Шарафетдинова¹, А. А. Абдувалиев²

¹ Национальный Университет Узбекистана, Ташкент;

² Межвузовская научно-исследовательская лаборатория Ташкентской медицинской Академии

Метаболический синдром характеризуется наличием у пациентов сочетания артериальной гипертензии, ожирения, дислипидемии, инсулиннезависимого сахарного диабета и повышенной толерантности к глюкозе, являющихся факторами риска развития патологических состояний органов и тканей.

Некоторые компоненты метаболического синдрома, в первую очередь, ожирение и нарушение липидного обмена в составе липопротеидов высокой плотности, являются наиболее значимыми факторами риска возникновения рака молочной железы. Это связывают с тем, что при избыточной массе тела эстрогены вырабатываются не в яичниках, а в жировой ткани, в виде так называемого эстрогена, который сам по себе мало активен. Однако в ткани молочной железы из эстрогена образуется метаболит, обладающий чрезвычайно высокой способностью стимулировать рост клеток и их перерождение в злокачественные. При этом повышается риск увеличения веществ, активирующих факторы воспаления и стимулирующих процессы свободно-радикального окисления, вызывая при определенных условиях канцерогенез в клетках молочной железы.

Целью настоящего исследования явилось определение уровня тестостерона в периферической крови экспериментальных животных в условиях созданной модели избыточности массы тела, отягощенной инсулинорезистентностью.

Биологический аспект инсулинорезистентности имеет большое значение для идентификации причинных генов и продуктов их экспрессии, а также для разработки новых методов терапии и оптимизации имеющихся методов лечения.

Материал и методы. Концентрацию тестостерона в сыворотке крови экспериментальных животных определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов. Самки мышей линии BALB/c были разбиты на 2 группы: группа I получала высокоуглеводную диету с целью моделирования условий избыточности массы тела, отягощенной инсулинорезистентностью; группа II — контроль, мыши получали стандартный коммерческий корм с сбалансированным содержанием жиров и углеводов.

Результаты. В опытной группе I наблюдалось значительное увеличение содержания тестостерона в сыворотке крови, начиная с 77 дня с начала эксперимента. На 77 день уровень тестостерона в группе I увеличился до $42,0 \pm 2,52$ нмоль/л, на 105 день уровень гормона составил $58,0 \pm 3,48$ нмоль/л, а на 133 день содержание тестостерона достигло наивысшей точки — $66,0 \pm 5,5$ нмоль/л. В то же время в контрольной группе I, начиная с 77 дня эксперимента, содержание тестостерона практически не менялось и составляло: на 77 день — $35,0 \pm 2,1$ нмоль/л; на 133 день — $34,33 \pm 3,38$ нмоль/л.

Заключение. Компоненты метаболического синдрома, в первую очередь, ожирение, нарушение липидного обмена, инсулинорезистентность индуцируют увеличение содержания тестостерона в сыворотке крови экспериментальных животных до $66,0 \pm 5,5$ нмоль/л, что, по-видимому, связано с нарушениями катаболизма стероидных гормонов, и, как следствие, падением уровня эстрогенов. Таким образом, развитие метаболического синдрома приводит к нарушению гормонального статуса стероидных гормонов, что может служить маркером повышения риска образования злокачественных новообразований молочной железы.

Связь изменений в пуле протеасом карциномы молочной железы с клинико-морфологическими параметрами и экспрессией рецепторов эстрогенов

Е.Е. Шашова¹, Ю.В. Люпина², Н.П. Шарова², А.М. Куликов², И.В. Кондакова¹,
Е.М. Слонимская¹, С.А. Глущенко¹, О.В. Савенкова¹

¹ ФГБУ НИИ онкологии СО РАМН, Томск;

² ФГБУН Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва

Функционирование протеасом, регулирующих клеточные процессы, изменяется при патологических состояниях, в том числе, при раке молочной железы. В настоящей работе исследованы характеристики протеасом 48 образцов рака молочной железы и прилежащей к опухоли ткани и проанализирована их связь с клинико-морфологическими параметрами и экспрессией рецепторов эстрогенов.

Изучаемые образцы соответствовали T(1-4)N(0-3)M0 стадиям заболевания. Методом непараметрической статистики выявлена отрицательная корреляция между степенью метастазирования и разницей химотрипсин-подобной активности (ХПА) в опухоли и прилежащей ткани. Снижение ХПА в опухоли по сравнению с ХПА в прилежащей ткани связано с проводимой неоадьювантной терапией и меньшей экспрессией рецепторов эстрогенов. Наблюдается также закономерное снижение значений среднего по ХПА в опухоли при лимфогенном метастазировании. Методом регрессионного анализа и теста Вальда установлено, что при N0 ХПА в опухоли зависит от экспрессии рецепторов эстрогенов. При N1 разница значений ХПА опухоли и прилежащей ткани зависит от размера опухоли и экспрессии рецепторов эстрогенов. С распространением процесса регионального метастазирования (N2-N3) меняется ХПА в прилежащей ткани, и выявлена ее зависимость от размера опухоли. Методом множественного регрессионного анализа данных установлено, что выраженность экспрессии рецепторов эстрогенов в опухоли влияет на уровень ХПА в прилежащей ткани. Таким образом, выявлена сложная динамика изменения ХПА в развитии рака молочной железы. В отсутствие лимфогенных метастазов минимальное изменение активности в опухоли по отношению к неизменённой ткани приходится на стадию T2N0, однако в опухоли того же размера при наличии региональных метастазов N1 увеличение активности протеасом характеризуется максимальным значением в сравнении со всеми изученными образцами. Дальнейшее распространение процесса метастазирования на региональные лимфоузлы (стадии T2N(2-3)) сопровождается менее интенсивным увеличением активности протеасом. Для оценки взаимосвязи показателей субъединичного состава протеасом, клинико-морфологических показателей и других исследованных признаков был использован регрессионный анализ обобщенных нелинейных моделей, максимального правдоподобия и критерий Вальда (W), что оправдано при небольших выборках. Размер опухоли зависит от экспрессии 19S-активатора в опухоли и прилежащей ткани. Содержание общего пула протеасом в опухоли связано с типом опухоли и экспрессией рецепторов эстрогенов. В опухоли наблюдается увеличение содержания иммунной субъединицы LMP2 протеасом по сравнению с прилежащей тканью. Однако, не было установлено его влияния на изменение ХПА в опухоли, что указывает на иную роль этой иммунной субъединицы в опухолевой ткани. Изменение ХПА в опухоли связано с изменением содержания другой иммунной субъединицы протеасом, LMP7. Важнейший результат данного исследования заключается в обнаружении факта, что развитие рака молочной железы связано с изменением ХПА в первичной опухоли. Причем выявленные закономерности уникальны для процесса роста опухолей при



наличии региональных метастазов и в их отсутствие и связаны с изменением субъединичного состава протеасом, особенностями экспрессии рецепторов эстрогенов. Этот результат важен для понимания молекулярных механизмов развития злокачественных опухолей.

Работа поддержана РФФИ (грант 12-04-90832-мол_рф_нр; грант 13-04-00169А).

Таргетная доставка магнитных наночастиц модифицированных белком теплового шока Hsp70 в экспериментальной модели глиомы С6

М.А. Шевцов, Л.Ю. Яковлева, Б.П. Николаев, А.В. Добродумов, К.В. Онохин, Н.В. Бычкова, В.А. Хачатрян, М.Г. Мартынова, О.А. Быстрова, А.М. Ищенко, А.Л. Михрина, И.В. Романова, И.В. Гужова, Б.А. Маргулис
ФГБУН «Институт цитологии РАН», Санкт-Петербург;
ФГБУ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени проф. А.Л. Поленова» Минздрава России, Санкт-Петербург;
ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург;
ФГБУН «Институт высокомолекулярных соединений РАН», Санкт-Петербург;
ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург;
ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова», Санкт-Петербург

Несмотря на комбинированный подход в терапии злокачественных опухолей головного мозга прогноз для пациентов остается серьезным. Один из перспективных методов лечения основан на локальной гипертермии новообразования с использованием магнитных наночастиц железа, которые выступают в качестве суперпарамагнетика и поэтому могут применяться, с одной стороны, для диагностики опухолевого поражения, а с другой — для термодеструкции опухоли. Адресность доставки наночастиц может быть повышена путем модификации их поверхности рекомбинантным белком теплового шока Hsp70. В серии экспериментов *in vitro* и *in vivo* была изучена возможность таргетной доставки конъюгата наночастиц железа с шапероном Hsp70.

Параметры релаксации конъюгатов наночастиц железа с Hsp70 по данным спектрофотометрии с применением МР-спектрометра (СХР-300, Bruker) соответствовали параметрам релаксации для негативных контрастных веществ с гипоинтенсивным резонансным сигналом при проведении магнитно-резонансной томографии. В серии экспериментов *in vitro* на клетках крысиной глиомы С6 с применением метода конфокальной и электронной микроскопии, метода проточной флоуцитометрии было продемонстрировано, что магнитные наночастицы модифицированные или не модифицированные шапероном Hsp70 проникали в клетки С6 преимущественно путём эндоцитоза. При этом количество интренизированных наночастиц было выше при использовании конъюгата модифицированного шапероном Hsp70. Возможность таргетной доставки наночастиц в опухоль оценивалась в модели интракраниальной глиомы С6 у крыс породы Wistar. На 20-е сутки от момента имплантации опухоли в головной мозг животного производилось внутривенное введение конъюгата наночастиц. Через 24 часа от момента введения наночастиц производилось получение изображений головного мозга в режимах импульсных последовательностей (Rare T1,

Rare T2, градиентное эхо (FLASH), мульти-скан мульти-эхо (MSME)) на томографе Bruker Avance II NMR с напряженностью магнитного поля 11,0 Т. По результатам экспериментов было продемонстрировано, что спустя 24 часа от момента парентерального введения наночастицы накапливались в опухолевой ткани. Изменение поверхности наночастиц рекомбинантным белком Hsp70 значительно увеличивало селективность накопления препарата в глиоме С6.

Применение парамагнитных наночастиц железа, ковалентно связанных с рекомбинантным белком теплового шока Hsp70, обеспечивает селективное контрастирование опухоли в экспериментальной модели глиомы С6, что может быть использовано для диагностики новообразований головного мозга и последующей термодеструкции.

Анализ экспрессии генов EGFR, ERCC1 и мутаций в гене KRAS при раке толстой кишки

В.П. Шубин, Ю.А. Шелыгин, С.И. Ачкасов, О.И. Сушков, В.Н. Кашников,
А.С. Цуканов, Н.И. Поспехова
ФГБУ «ГНЦК» Минздрава России, Москва

Колоректальный рак имеет один из самых высоких показателей смертности среди онкологических заболеваний. В настоящее время активно применяется терапия, направленная на ингибирование рецептора эпидермального фактора роста (анти-EGFR), повышенная экспрессия которого связана с пролиферацией раковых клеток. В гене KRAS в 30—40% случаев находят соматические мутации в 12/13 кодонах. Известно, что в случае наличия мутации в 12 кодоне гена KRAS лечение анти-EGFR препаратами, например цетуксимабом, не эффективно. В тоже время, даже при отсутствии мутации в гене KRAS положительный эффект терапии цетуксимабом наблюдается не всегда. Возможно, это связано с иными молекулярными нарушениями в EGFR-RAS-RAF сигнальном пути. Также на практике активно применяются препараты на основе платины (например, оксалиплатин). Однако при повышенном уровне фермента ERCC1, участвующего в эксцизионной репарации ДНК, чувствительность опухоли к препаратам платины снижается.

Проведено исследование уровней экспрессии генов (EGFR, ERCC1) и соматических мутаций в гене KRAS в 21 образце злокачественной опухоли (Т3-4N0-2c M0-1) толстой кишки. Экспрессию генов измеряли с помощью ПЦР в реальном времени. Мутационный статус гена KRAS определяли с помощью автоматического секвенирования.

Мутации в гене KRAS (12—13 кодона) выявлены в 7 образцах (33%). Экспрессия гена EGFR понижена более чем в 2 раза в 8 опухолях (38%), из них 3 также имели мутацию в 12 кодоне гена KRAS. Повышенная (в 2 раза и более) экспрессия гена ERCC1 выявлена в 4 (19%), из них в 2 опухолях обнаружена мутация в гене KRAS. Снижение экспрессии (в 2 раза и более) гена ERCC1 детектировано в 7 (33%) образцах, из которых 2 несли мутацию в гене KRAS.

Мутации в гене KRAS (12 кодон) характеризуют устойчивость опухоли к действию анти-EGFR препаратов. Другим потенциальным маркером неэффективного применения таких препаратов, вероятно, можно рассматривать снижение экспрессии гена EGFR в опухоли. Высокая экспрессия ERCC1 ассоциирована с пониженной чувствительностью опухолей толстой кишки к воздействию препаратов платины,



в частности, оксалиплатина. В нашем исследовании частота опухолей, высокоэкспрессирующих ERCC1 и поэтому потенциально резистентных к таким препаратам, составила 19%. При этом 2 опухоли из 21 характеризовались как наличием мутации в гене KRAS, так и повышенной экспрессией гена ERCC1 и, по-видимому, мало чувствительны к обоим типам препаратов.

Токсичность и противоопухолевая активность колхоламина (К-19)

А.А. Юсупова, Н.Л. Выпова, Н.А. Агзамова, Т.М. Фузаилова, З.М. Еникеева
РОНЦ МЗ РУз, Ташкент

Целью настоящего исследования является изучение токсичности и противоопухолевого действия нового производного трополонового алкалоида колхоламина, вещества К-19, названного колхоламином, проявившего высокую активность *in vitro* (NCI USA), и в скрининговых исследованиях *in vivo* на животных с опухолями с целью отбора наиболее активных веществ для дальнейшего изучения. Проведено изучение его токсичности на мышах и крысах при внутрибрюшинном и пероральном введении, изучение противоопухолевой активности в раннем и позднем периоде после перевивки, сравнение активности К-19 при разных путях введения, а также сравнение эффекта К-19 с известными антитубулиновыми препаратами таксолом и этопозидом. Общее действие и «острую» токсичность субстанции препарата К-19 определяли на мышах и крысах при однократном внутрибрюшинном и пероральном введении. Каждая доза вещества исследовалась на 6 животных. Наблюдение вели в течение 14 дней. При изучении токсичности показано, что LD₅₀ при однократном внутрибрюшинном введении препарата К-19 у мышей составила 350 (270 ÷ 490) мг/кг, МПД (LD₁₀) 250 мг/кг. (LD₅₀) при однократном внутрибрюшинном введении препарата К-19 у крыс составила 129 (110 ÷ 150) мг/кг. Минимальная переносимая доза была равна (LD₁₀) 100 мг/кг. LD₅₀ при однократном пероральном введении препарата К-19 у мышей составила 1410 (1200 ÷ 1700) мг/кг. МПД (LD₁₀) была равна 1170 мг/кг. LD₅₀ при однократном внутрибрюшинном введении субстанции препарата К-19 у крыс составила 813 (730 ÷ 910) мг/кг. Следовательно, субстанция препарата К-19, относится к V классу малотоксичных соединений. При изучении противоопухолевой активности К-19 на опухолевых штаммах АКАТОН и Саркома 180 в раннем и позднем периоде после перевивки при внутрибрюшинном 10-кратном введении получена следующая активность (% ТРО по объему и массе): на АКАТОНе при раннем введении — 77/91%, при позднем введении 70/77%, на Саркоме 180 при раннем введении — 100/91%, при позднем введении 96/92%, т.е. наблюдается высокая активность, которая сохраняется при воздействии на развившиеся опухоли. Изучена противоопухолевая активность К-19 на опухолевом штамме Саркома 180 в позднем периоде после перевивки при разных путях введения (10-кратное). В сравнении с внутрибрюшинным (100/100%), при подкожном введении активность равна 99/98%, внутримышечном — 100/100%, внутривенном — 96/92% при одной разовой дозе 40 мг/кг, пероральном-97/93% — в разовой дозе 200 мг/кг. Проведено сравнение активности К-19 с известными антитубулиновыми препаратами таксолом и этопозидом на штаммах АКАТОЛ и АКАТОН. Показано, что на АКАТОЛе К-19 более активен (100/100%), чем таксол (85/76%) и этопозид (82/89%), также и на АКАТО-

Не активность К-19 (100/100 %), более высокая, чем у таксола (78/42 %) и этопозид (100/97 %). В целом, результаты работы свидетельствуют о том, что препарат К-19 относится к малотоксичным соединениям, обладает высокой активностью при парентеральном и пероральном введении и не менее активен на 2-х штаммах опухолей, чем препараты аналогичного тубулининтерактивного действия — таксол и этопозид.

Идентификация и структурные характеристики гена LMP1 у больных опухолями полости рта, в разной степени ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр

Л.С. Яковлева, Н.Б. Сенюта, Е.В. Гончарова, Л.Н. Щербак, С.В., Д.М. Максимович, В.Э. Гурцевич

ФГБУ «Российский Онкологический Научный Центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Выяснение механизмов канцерогенеза, ассоциированного с вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), сводится, главным образом, к изучению 9 генов латентной инфекции, каждый из которых так или иначе участвует в процессе трансформации клеток. Особое место среди них занимает ген LMP1 (латентный мембранный белок 1), который активируя множество сигнальных путей, играет доминирующую роль в малигнизации клеток, соответствуя, таким образом, классическому описанию онкогена. Важной особенностью LMP1 является его ярко выраженный полиморфизм. Различные генотипы ВЭБ, несущие специфические мутационные перестройки, персистируют на географически ограниченных территориях. Используя эту особенность гена, создана классификация вариантов LMP1, основанная на частоте его встречаемости в различных регионах мира. Последующие исследования показали, что для различных патологий, ассоциированных с ВЭБ, спектр вариантов гена также варьирует. Задача настоящего исследования состояла в сравнительном изучении структуры вариантов LMP1 в изолятах ВЭБ, персистирующих в организме больных опухолями полости рта, ассоциированных (рак носоглотки, РНГ) и не ассоциированных (другие опухоли этой же анатомической области, ДОПР) с ВЭБ. Для выполнения поставленной задачи нами был проведен сиквенсный анализ С-терминальной области образцов LMP1 (транслированных в а.к. сиквенсы), полученных из биопсийного материала опухоли, крови и смывов ротоглотки больных РНГ и ДОПР. Исследование показало, что анализируемые образцы LMP1 по своей структуре можно отнести (за некоторым исключением) к вариантам ранее описанной классификации, но ни один из образцов не присутствует преимущественно в опухолях больных РНГ. Интересно, что опухолевые образцы LMP1, полученные от больных РНГ и ДОПР, достоверно не различались ни по частоте «высоко туморогенных вариантов», содержащих мутацию 10 а.к. (LMP1Cina1 и LMP1Med+), ни по частоте вариантов «низкого онкогенного потенциала» (LMP1Med- и LMP1NC). Кроме того, в опухолевых образцах LMP1 двух групп больных не было выявлено статистически значимых различий по частоте повторов 11 а.к. и вставок 5 а.к., и по общему количеству а.к. замен. Спектр вариантов LMP1, амплифицированных из образцов опухоли, крови и смывов ротоглотки у больных РНГ и ДОПР также существенно не отличался. Идентифицирован ранее не встречавшийся вариант LMP1 (в составе 4-х образцов), обозначенный как «русский» (PB). Мутация G212S, типично обнаруживаемая в образцах LMP1 во многих



странах мира, ни в одном тестируемом образце LMP1 российского происхождения выявлена не была. Полученные данные свидетельствуют о том, что делеция 10-а.к. в образцах LMP1 в неэндемичных по РНГ регионах, подобно России, как и эндемичных регионах (южные провинции Китая и страны юго-восточной Азии) не является фактором, предрасполагающим к возникновению этого заболевания. Проведенные исследования позволили предположить что у больных РНГ и ДОПР персистируют генетически родственные штаммы ВЭБ, содержащие близкие по структуре варианты LMP1, что, повидимому является отражением полиморфизма вируса, распространенного среди населения страны. Возникновение же РНГ, вероятно, зависит не столько от конкретного штамма ВЭБ и варианта имеющегося у него гена LMP1, сколько от генетической предрасположенности инфицированного лица к заболеванию РНГ, воздействия на него вредных факторов окружающей среды (канцерогенов, факторов иммуносупрессивного воздействия, особенностей диеты и т.д.), и возможно влияния ряда других еще неизвестных факторов.

Экспериментальная фотодинамическая терапия: достижения и перспективы

Р.И. Якубовская¹, А.А. Панкратов¹, Н.Б. Морозова¹, А.Д. Плютинская¹, Т.Н. Андреева¹, Ю.Б. Венедиктова¹, Е.А. Плотникова¹, Е.А. Лукъянец², Деркачева², Е.А. Макарова², С.В. Дудкин², М.А. Грин³, А.Ф. Миронов³, М.Г. Страховская⁴

¹ ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава РФ, Москва;

² ФГУП ГНЦ «НИОПИК», Москва;

³ МИТХТ им. М.В. Ломоносова;

⁴ МГУ им. М.В. Ломоносова

Успешные клинические исследования фотодинамической терапии (ФДТ) и флуоресцентной диагностики (ФД) злокачественных новообразований инициировали развитие ряда направлений в других областях. Это — поиск новых перспективных фотосенсибилизаторов (ФС), поглощающих в длинноволновой области спектра, создание диагностической и лечебной аппаратуры, разработка новых методик и алгоритмов использования метода ФДТ при лечении как злокачественных новообразований, так и инфекционных заболеваний, а также некоторых патологий кожи неопухолевого происхождения и глаз.

За последние 5 лет нами изучены более 70 новых ФС различных классов: производные природного хлорофилла а и бактериохлорофилла а, синтетические бактериохлорины, фталоцианины, а также эфиры 5-аминолевулиновой кислоты, как предшественники протопорфирина IX в системах *in vitro* и *in vivo*. С использованием разработанных нами методических подходов оценены их физико-химические, фотофизические и биологические свойства. Из каждого класса выявлены наиболее перспективные ФС, характеризующиеся стабильностью в растворах и устойчивостью при облучении, проявляющие высокую фотоиндуцированную противоопухолевую активность *in vitro* и *in vivo*. Для всех классов исследуемых ФС созданы источники оптического излучения, являющиеся прототипами аппаратуры для клинического применения.

В результате проведенных исследований разработаны лекарственные формы и подготовлены пакеты документов, переданных в Министерство Здравоохранения

Российской Федерации для получения разрешения на проведение клинических испытаний следующих препаратов: «Гексасенс-лио» — для ФД злокачественных новообразований и «Фталосенс-лио» — для ФДТ больных с поверхностно расположенными опухолями различных локализаций и опухолями полых органов.

Проведены углубленные исследования препарата «Холосенс» на основе холинового производного фталоцианина цинка, обладающего широким спектром действия и предназначенным для ФДТ опухолей и антимикробной ФДТ.

Исследования в области производных синтетических и полусинтетических бактериохлоринов как на опухолевых клетках в культуре, так и на животных-опухоленосителях позволили выявить ФС, обладающие высокой фотоиндуцированной противоопухолевой активностью, достигающей 50—100% излеченности животных для соединений с максимумами поглощения от 755 до 800 нм.

Разработаны методы сочетанного применения ФДТ с химиотерапией (ХТ) (цисплатин, доксорубин, 5-фторурацил, циклофосфан) и импульсной лазерной гипертермией, а также новые методики применения низкоинтенсивной и импульсной лазерной ФДТ. На основании проведенных исследований были созданы протоколы для клинических испытаний: интраоперационной, интерстициальной ФДТ, сочетанного применения ФДТ с ХТ и гипертермией.

Таким образом, наши исследования в области экспериментальной ФДТ и ФД явились основой для создания новых препаратов для противоопухолевой и антимикробной ФДТ, а также оригинальных методик ФДТ в сочетании с традиционными методами лечения в онкологии с целью продвижения в клинику.

Возможная роль оксида азота в канцерогенезе

В.А. Ямшанов

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, Санкт-Петербург

Предполагается, что риск онкопатологии связан с избытком производства оксида азота в организме. Следствием перепроизводства оксида азота является образование канцерогенных N-нитрозосоединений. В организме человека и животных процессы образования и утилизации NO сбалансированы и находятся под контролем. Вместе с тем, внешние факторы, такие как вариации ГМП, способны нарушить равновесие в системе и тогда возможны неблагоприятные для организма последствия в виде онкопатологии или осложнений в сердечно-сосудистой сфере. Можно полагать, что в процессе эволюции выработались механизмы, позволяющие нейтрализовать избыток оксида азота. Одним из таких механизмов является производство мелатонина, имеющего выраженный циркадианный ритм с максимумом в ночное время. Мелатонин является соединением, обладающим антиоксидантным действием, нейтрализующим оксид азота и, кроме того, влияющим на активность NO-синтаз. Реакции с гемоглобином или кислородом также важны для удаления избытка оксида азота. Нарушение метаболизма динитрозильных комплексов железа с серосодержащими лигандами также может быть причиной появления избыточного количества оксида азота в организме.

Мы предполагаем, что существует еще один способ утилизации оксида азота, который имеет значение для нормального функционирования организма, в частнос-



РАЗДЕЛ 1

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ («ПЕТРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»)

ти, речь идет о возможности образования полимерных линейных молекул оксида азота. [Ямшанов В.А., 2010.] Наличие у молекулы оксида азота магнитного момента позволяет предположить образование в магнитном поле полимерной спиральной молекулы с токопроводящими свойствами, в том числе путем самосборки. До настоящего времени нет единой точки зрения на участие генетических и эпигенетических факторов в процессе канцерогенеза. Автор придерживается той точки зрения, что генетически опухолевая клетка может не отличаться от нормальной, из которой она произошла. Вместе с тем, не исключен вариант появления мутаций, которые, однако, не являются определяющими для судьбы клетки, а представляют собой побочное следствие процесса канцерогенеза. Главным фактором, определяющим дальнейший путь развития клетки, является ее микроокружение, т.е. те клетки, с которыми она устанавливает межклеточные контакты. Еще в прошлом веке в результате опытов по переносу ядер в другую цитоплазму было установлено, что именно цитоплазма определяет, что клетка должна синтезировать в данном месте в данной ткани [Гердон Дж., 1970]. Наличие межклеточных контактов обеспечивает такую связь внутри тканей и определяет функцию каждой клетки с помощью доставки специфического цитоплазматического материала [Божкова В.П. и др.1970]. Однако, внутритканевые связи между клетками с помощью токопроводящих полимеров также дает организму преимущества в плане управления ростом и делением клеток. Нарушение этих связей ведет к обособлению и к автономности групп клеток, т.е. к онкологическим последствиям для организма. В молекулах канцерогенных N-нитроаминов группа NO соединена с различными радикалами и встраивание такой молекулы в полимерную цепь приведет к разрыву проводимости, т.е. к нарушению связей между клетками. Возможно, этим и объясняется канцерогенный эффект этой группы соединений, а специфичность канцерогенного действия этой группы веществ связана с особенностью радикальной части молекулы. Другая роль NO в установлении межклеточных контактов заключается в том, что при облучении организма, например, галактическими космическими лучами увеличивается расход оксида азота на нейтрализацию образующихся свободных радикалов, что в свою очередь препятствует образованию проводящей связи между клетками с автономизацией, как следствие, группы клеток как будущего очага опухоли.

Анализ мутаций Р1К3СА в колоректальных карциномах

Г.А. Янус^{1,2}, Е.Н. Суспицын^{1,2}

¹ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Генетические повреждения Р1К3СА присутствуют в опухолевой ткани 10—20% больных колоректальным раком (КРР); подавляющее большинство мутаций приходится на три «горячие точки» в экзонах 9 и 20. Важным событием 2012 года стало неожиданное сообщение о предиктивной роли мутаций онкогена Р1К3СА в качестве маркера ответа опухоли на терапию аспирином (Liao et al., 2012). Полагают, что эффект НПВС у больных с мутациями связан с подавлением активности циклооксигеназы-2. В то же время, мутантный Р1К3СА является маркером резистентности при лечении КРР ингибиторами EGFR (De Rook et al, 2010).

Цель исследования: анализ частоты и спектра мутаций Р1К3СА у больных КРР Северо-Запада России.

Материалы и методы: в исследование вошли 195 образцов опухолевой ткани от больных с аденокарциномами толстой и прямой кишки, проходивших лечение в НИИ онкологии им Н.Н. Петрова в 2005—2006 годах. Экзоны 9 и 20 Р1К3СА подвергнуты ПЦР-амплификации с последующим высокоразрешающим плавлением продуктов ПЦР. Мутации подтверждались при помощи секвенирования, а также, в случае мутации р.Н1047R, аллель-специфической ПЦР.

Результаты: выявлено 24 мутации Р1К3СА (12,3%), из которых 21 случай приходился на три наиболее частые мутации, описанные в литературе (8—р.Е542К, 9—р.Е545К, 4—р.Н1047R). В согласии с наблюдениями других исследователей, повреждения Р1К3СА часто сочетаются с мутациями в гене KRAS: частота мутаций KRAS среди образцов, несущих мутацию Р1К3СА, составила 15/24 (62,5%), среди образцов без мутаций Р1К3СА—61/172 (35,2%). Любопытно, что 7 из 15 мутаций KRAS, сочетанных с Р1К3СА, были представлены мутацией р.G12V, в то время как самые частые мутации KRAS, р.G12D и р.G13D, были обнаружены лишь в 3-х случаях.

Таким образом, впервые охарактеризована частота и структура мутаций Р1К3СА у российских пациентов с КРР. Учитывая предиктивную ценность, определение статуса Р1К3СА представляется целесообразным при лечении больных КРР.

Наследственные мутации онкогена RET при медуллярном раке щитовидной железы

Г.А. Янус, Е.Н. Суспицын

*ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет*

Медуллярный рак щитовидной железы (мРЩЖ) составляет приблизительно 2—5% всех случаев карциномы данного органа. В формировании этого типа опухоли исключительную роль играет активация онкогена RET. Наследственные мутации RET являются причиной развития как изолированных семейных форм мРЩЖ, так и мРЩЖ в составе синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН2А и МЭН2В). Риск развития опухолей варьирует в зависимости от типа мутации. Например, мутации кодона 918 ассоциированы с очень ранним развитием мРЩЖ и наиболее агрессивным поведением опухолей, тогда как мутации в 609 кодоне наблюдаются при сравнительно индолентном течении заболевания. Данные генетического анализа позволяют выбрать оптимальные сроки профилактической тиреоидэктомии у здоровых носителей мутации.

Цель работы:

Анализ частоты и структуры наследственных мутаций RET при мРЩЖ.

Материалы и методы:

Проведено секвенирование экзонов 5, 8, 10, 11, 13-16 онкогена RET в 31 образце ДНК, выделенной из крови больных мРЩЖ.

Результаты: в 6 случаях (19%) обнаружены патогенные мутации: р.С620R (с.1858Т>С), р.С634W(с.1902С>G), р.С620W (с.1860 С>G), р.С634G (с.1900 Т>G), р.М918Т (с.2753Т>С). У двух больных с мутациями р.С620R и р.С620W семейный



РАЗДЕЛ 1

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ («ПЕТРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»)

анамнез был отягощен в отношении мРЦЖ. В одном случае (сочетание мРЦЖ и феохромоцитомы; p.C634W) подтвержден синдром МЭН2А; у двух больных обнаружение мутации p.M918T позволило поставить диагноз МЭН2В. Кроме того, у пациентки 32 лет с изолированным мРЦЖ без семейного анамнеза выявлена ранее неизвестная мутация p.G831R (с.2491G>C), классифицированная предиктивными программами (PolyPhen-2) как «возможно патогенная».

Определение статуса RET представляется особенно актуальным в свете одобрения применения ингибиторов тирозинкиназ (вандетаниб) для лечения мРЦЖ. Кроме того, анализ мутаций крайне важен для медико-генетического консультирования родственников больных.

**ОРГАНИЗАЦИЯ И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ
НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**



Заболеваемость новообразованиями в г. Норильске. Пути формирования групп повышенного риска

ОРГАНИЗАЦИЯ
И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ
СЛУЖБЫ
НА СОВРЕМЕННОМ
ЭТАПЕ

О.А. Ананина, Л.Ф. Писарева, И.Н. Одинцова, Е.Л. Христенко, Г.А. Попкова,
И.Д. Христенко
ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск;
Муниципальное учреждение Управление Здравоохранения Администрации Норильска;
МБУЗ «Городская поликлиника № 1», Норильск

Актуальность. Сложившаяся экологическая ситуация (гос. доклад «О состоянии и об охране окружающей среды РФ в 2010 году») в г. Норильске в сочетании с природно-климатическими и социально-гигиеническими факторами среды обитания человека, приводят к значительным нарушениям в состоянии здоровья населения.

Цель исследования: изучить заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) населения в г. Норильске.

Материалы и методы. Рассчитывались (2007—2011 гг.) экстенсивные (%), стандартизованные показатели (СП) на 100 тыс. населения (0/0000, мировой стандарт), средний возраст заболевших, прогноз заболеваемости, темп прироста СП (%).

Результаты. В структуре онкозаболеваемости у мужчин в г. Норильске и Красноярском крае первое место занимает рак легкого (19,4% и 23,3%), второе место—рак почки (11,9%) и рак желудка (10,4%), на третьем месте—рак прямой кишки (7,3%) и рак предстательной железы (8,7%) соответственно. Ведущее место у женщин и в городе, и в крае занимает рак молочной железы (23,5%; 21,2%). На втором месте стоит рак тела матки (10,6%) и рак кожи (10,6%) соответственно. На третьем месте находится рак шейки матки (10,0%), а в крае—рак тела матки (6,8%). Средний возраст заболевших раком легкого (РЛ) в Норильске у мужчин в 2002—2006 гг. составил 54,9 года (Красноярский край—62,7), увеличившись на 0,7 и 0,4 года к 2007—2011 годам. Средний возраст заболевших раком молочной железы (РМЖ) в городе составил 50,6 года (край—57,5), увеличившись на 2,7 и 1,0 года. Средний возраст заболевших в Норильске (33,6 года) моложе, чем в целом по краю (36,6 года) и РФ (38,7 года), что связано с миграционными процессами (Гос. доклад «О состоянии здоровья населения МО г. Норильск в 2010 году»). СП рака легкого ($44,2 \pm 4,3$ /0000) у мужчин стабильно высокий, не превышает показателя края ($65,7 \pm 0,7$ /0000). В динамике наблюдается рост СП с $42,2 \pm 5,9$ /0000 (2002—2006 гг.) до $46,0 \pm 6,2$ /0000 (2007—2011 гг.), темп прироста составил 9,1%. В крае наблюдается снижение величины СП РЛ с $68,0 \pm 1,0$ /0000 (2002—2006 гг.) до $63,7 \pm 0,9$ /0000, темп убыли составил 6,2%. СП РМЖ в г. Норильске стабильно высокие: $42,4 \pm 3,2$ /0000 ($45,2 \pm 0,2$ /0000, РФ—2011 г.) (2002—2006 гг.) и $43,7 \pm 3,5$ /0000. В крае в динамике наблюдается рост СП с $39,2 \pm 0,6$ /0000 до $44,4 \pm 0,6$ /0000, темп прироста составил 13,3%. По прогнозу в г. Норильске, в 2017 году СП РЛ может достичь $51,4$ /0000, СП РМЖ— $61,3$ /0000. Изучено влияние производственных факторов в г. Норильске (Писарева Л.Ф., 1997 г.) на горно-добывающих, обогатительных и металлургических предприятиях. На функциональное состояние организма рабочих влияют неблагоприятные микроклиматические условия, высокий уровень вибрации и шума, рудная пыль, содержащая никель, мышьяк, медь, железо, бензапирен и др. Были изучены факторы риска РМЖ у женщин г. Норильска. На основе выявленных факторов риска была построена прогностическая модель для оценки индивидуального риска РМЖ, которая была введена в компьютерную программу.

Выводы. В структуре онкозаболеваемости у женщин г. Норильска преобладают гормонозависимые опухоли (РМЖ), а у мужчин РЛ, фактором риска которого являются вредные условия труда и образ жизни. Для формирования групп риска по РМЖ была внедрена компьютерная программа «ОИР».

20-летний опыт оказания медицинской помощи онкологическим больным в Казани

Ф.Ш. Ахметзянов, Р.Ш. Хасанов, Н.Г. Шайхутдинов, И.М. Шаймуратов,
И.В. Шаймарданов

*ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ»;
ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», Казань;
Приволжский филиал РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина, Казань*

На основании изучения работы кураторов–онкологов городских лечебно-профилактических учреждений, в целях улучшения качества медицинской помощи онкологическим больным Казани, с 1 марта 1993 года создано отделение паллиативной медицинской помощи в составе городского онкологического диспансера (ныне в составе ГАОУЗ «РКОД МЗ РТ»). Аналогов в литературе мы не нашли.

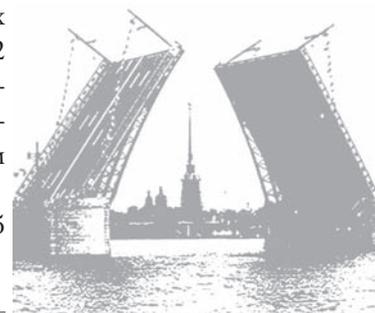
Основная функция службы, которая задумывалась первоначально— это пожизненная курация за онкологическими больными, амбулаторное долечивание их на дому, реабилитация оперированных на ранних этапах после операции, хосписное обслуживание.

По ранее распространенной практике симптоматическое лечение у больных IV клинической группы должно осуществляться поликлиниками по месту жительства. Эта работа проводится, на наш взгляд, не на должном уровне и формально: назначается симптоматическая терапия не в полном объеме; возникшие осложнения и острые неотложные состояния трактуются неверно; не учитываются возможности проведения лучевой, химио- и гормонотерапии, иммуномодуляторов; выпадают из поля зрения возможности проведения реабилитационных мероприятий; своевременно не применяются паллиативные и симптоматические операции и так далее.

Работа созданной нами службы позволила реально довести на дом к каждому больному IV клинической группы комплексную специализированную— медицинскую, медико-психологическую и социальную— помощь. Больные и их родственники, при наличии такой помощи, не отрываются от привычной домашней обстановки, не теряется контроль онколога за своевременностью применения специальных методов лечения в необходимых случаях и в любой момент. К этой работе привлекаются, в порядке чередования, опытные специалисты, в том числе, в сложных случаях, заведующие отделениями всех служб, а для установления перидурального катетера для длительного обезболивания— анестезиологи.

За 20 лет работы обслужено 394,085 вызовов, выполнено на дому плевральных пункций—8,193, лапароцентезов—4,591, госпитализированы в стационар—7,062 пациента. Хирургическая активность составила 59,8%. Послеоперационная летальность при экстренных оперативных вмешательствах—12,6%. Снижение одногодичной летальности с 45,3% в 1992 году, до 18,3%—в 2011, является результатом работы и этой службы.

Наш опыт работы позволяет рекомендовать организацию подобных служб в крупных городах.



Проблемы разработки Госпитального Регистра

**ОРГАНИЗАЦИЯ
И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ
СЛУЖБЫ
НА СОВРЕМЕННОМ
ЭТАПЕ**

Л.А. Бабаян, В.Д. Мокина, С.Р. Родин
*ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва;
Вычислительный центр им. А.А. Дородницына, Москва*

Современное развитие информационных технологий и массовое внедрение локальных вычислительных сетей определяют актуальность задачи разработки и внедрения новых информационных технологий в отечественную практику компьютеризации деятельности медицинских учреждений онкологического профиля.

В настоящее время деятельность специализированных онкологических научных центров характеризуется широким внедрением в практику лечения онкологических больных самого современного диагностического оборудования, используемого как для глубокой диагностики, так и для проведения разнообразных лечебно-диагностических мероприятий. Применение современных комплексных подходов к методам лечения, использование дорогостоящих препаратов для проведения курсов химио-, гормоно- и иммунотерапии предполагает проведение лечашим персоналом большой научной и научно-методической работы. Все эти обстоятельства приводят к заметному усложнению задач организации лечебно-диагностического процесса со стороны администрации лечебного учреждения.

Необходимость оперативного решения задач управления предполагает использование современных информационных технологий на основе специально разработанных компьютерных систем. В ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ» для решения этих задач используется так называемый Госпитальный Регистр, представляющий сложный программный комплекс, базовой компонентой которого является специализированная база данных, содержащая учетно-справочную информацию обо всех пациентах, госпитализированных в лечебном учреждении. Состав и объем информации о каждой госпитализации пациента определяется перечнем обязательных отчетных форм и той совокупностью запросов, которая необходима для обеспечения оперативной информационно-справочной поддержки процессов принятия решений.

Проблемы разработки подобных высокопроизводительных, надежных и качественных программных систем оказываются слишком сложными для неформальных, несистематических технических решений. Сложность современных информационных систем достигла того уровня, когда с задачей невозможно справиться без разработки и поддержания общей архитектуры, которая объединяет систему в связное целое и предотвращает разрозненную реализацию со всеми вытекающими проблемами для эксплуатации, тестирования, интеграции и поддержания целостности информации. Сложные архитектурные решения, используемые при создании Госпитального Регистра выдвинули на первый план проблему декомпозиции правил целостности информационных моделей предметной области на различные уровни реализации. Решение этой проблемы лежит в русле стратегических направлений развития методологии создания информационных систем: использованию объектно-ориентированных подходов на всех уровнях разработки и активному применению архитектуры многоуровневых приложений баз данных.

Опыт эксплуатации Госпитального Регистра в МНИОИ им. П.А. Герцена показывает, что использование современных информационных технологий оказывает существенную помощь администрации Института при оперативном получении объективной оценки состояния лечебно-диагностического процесса и на этой основе помогает обоснованно принимать решения на всех уровнях управления.

Клинические данные по лечению больных с первичной множественными злокачественными опухолями за 5 лет

С.М. Вашкуров, В.О. Короленко, А.В. Анисимова, К.В. Боля
СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

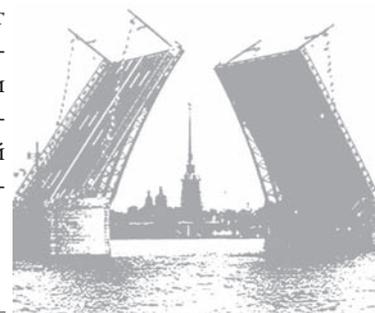
Одним из актуальных вопросов онкологии является изучение медико-биологических особенностей первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО), составляющих от 5% до 10% онкологической патологии. По данным Национального института рака США, на январь 2003 г. из 10,5 млн. наблюдаемых с 1973 г. онкологических больных примерно у 750 тыс. человек (около 8%) появились вторая и последующие опухоли. В последние годы отмечается рост числа ПМЗО, что объясняется рядом факторов—увеличением продолжительности жизни населения в целом, улучшением диагностики онкологических заболеваний, в том числе на ранних стадиях, прогрессом в лечении злокачественных новообразований (ЗНО) и, соответственно, более длительной выживаемостью.

Учет ПМЗО в нашей стране ведется в формах государственной онкологической статистики с 1989 г. Однако, информация о ПМЗО в официальных формах не разбита по нозологическим группам ЗНО, возрастному-половому составу, срокам выявления первичной и последующих опухолей, что делает невозможным детальный анализ. По данным В.И. Чиссова и соавт., в 2003 году ПМЗО были выявлены у 10 664 пациентов, в 2007 г.—у 14 320, в 2011 г.—у 24 774. Показатель заболеваемости ПМЗО на 100 000 населения составил в 1994 г.—3, в 2003 г.—7,4, в 2011 г.—17,4.

Наши данные основаны на клиническом материале 9 онкохирургического отделения Городского клинического онкологического диспансера Санкт-Петербурга за 5 лет (с 2006 по 2010 гг.). За этот период в отделение было впервые госпитализировано 4006 пациентов со злокачественными опухолями, из них 255 страдали ПМЗО (6,4%). Метакронные опухоли диагностированы у 138 человек (54,1%), синхронные—у 117 (45,9%). Мужчин было 77 (30,2%), женщин—178 (69,8%). Возраст пациентов колебался от 23 лет до 91 года (средний возраст—69 лет). Медиана возраста установления первичного диагноза при наличии метакронных опухолей составила у мужчин 65,5 лет, у женщин 56,6 лет. Вторая опухоль развилась в течение 1 года в 1 случае у мужчин (3,2%), в 9 случаях у женщин (8,5%), от 1 до 5 лет—в 12 случаях у мужчин (37,5%), в 28 случаях у женщин (27%), от 5 до 10 лет—в 11 случаях у мужчин (34,3%), в 24 случаях у женщин (23%), через 10 и более лет—в 8 случаях у мужчин (25%), в 43 случаях у женщин (41,5%). При наличии метакронных опухолей наиболее часто встречались сочетания: рак молочной железы (РМЖ) с различными ЗНО—28%, опухолей кожи—40,6% (в т.ч. меланомы—в 20,6%), кишки—19%. При наличии синхронных опухолей наиболее часто встречались сочетания различных злокачественных опухолей кожи—50,8% (в т.ч. меланомы—15,8%), а также сочетания меланомы кожи с РМЖ—26,3%, меланомы кожи с саркомой—21%.

Две опухоли развились у 248 пациентов, у 8 женщин было 3 опухоли, у 4 пациентов—4.

Наши результаты по рассмотренным нозологическим формам соответствуют данным иностранной литературы. Очевидно, что риск возникновения второй опухоли у наблюдаемых длительное время онкологических больных не в равной степени относится ко всем локализациям рака. Наличие специфических сочетаний множественных опухолей дает возможность разработать стратегию первичной и вторичной профилактики, включая длительное диспансерное наблюдение, направленное на раннюю диагностику и лечение последующих опухолей.



Инновационная система управления крупным онкологическим диспансером**ОРГАНИЗАЦИЯ
И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ
СЛУЖБЫ
НА СОВРЕМЕННОМ
ЭТАПЕ**

С.Ю. Двойников

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Стратегия развития крупных онкологических диспансеров России все в большей степени ориентируется на маркетинговые и коммерческие факторы функционирования, которые обеспечивают учреждениям дополнительные инвестиционные возможности модернизации материально-технической базы, достойный уровень оплаты труда сотрудников и конкурентное качество медицинских услуг. Seriously возрастают требования к уровню управления, планирования и маркетингового продвижения услуг онкологических диспансеров.

Необходимость для онкологических диспансеров формировать собственную стратегию развития делает возможным и необходимым разработку для них современной системы управления, определяющей базовые принципы развития, подходы к обоснованию общей долгосрочной стратегии, функциональных стратегий и основных направлений инновационного развития, ориентированных на реализацию конкурентных преимуществ конкретного медицинского учреждения.

Цель формирования инновационной системы управления онкологическим диспансером состоит в реализации эффективной технологии управления лечебно-профилактической и производственно-коммерческой деятельностью медицинского учреждения как современной хозяйственной системой, способной к адаптивному поведению за счет целевого проектирования и реинжиниринга соответствующих бизнес-процессов.

Основные результаты разработки и внедрения инновационной системы управления онкологическим диспансером следующие.

Во-первых, формирование с учетом специфики лечения социально значимых заболеваний общей стратегии онкологического диспансера, функциональных стратегий и основных направлений инновационного развития, ориентированных на стратегический менеджмент, реинжиниринг бизнес-процессов медицинского учреждения (BPR), управление качеством (TQM) и реализацию синергетических эффектов.

Во-вторых, обоснование подхода и соответствующей конкурентной бизнес-модели инновационного развития онкологического диспансера с учетом адекватного изменения системы его организации, планирования и управления.

В-третьих, разработка прототипа, эскизного проекта, доработка и внедрение Системы управления онкологическим диспансером (СУОД), базирующейся на процессно-ориентированном подходе, организационном реинжиниринге и современной информационно-коммуникационной технологии.

Такой подход создает возможности для функционирования онкологического диспансера как современного ЛПУ, способного в нестабильной внешней среде обеспечить необходимую адаптацию его элементов для инновационного развития и поддержания устойчивой конкурентоспособности на рынке качественных медицинских услуг.

Порядок и методы организационно-методической работы онкологической службы Самарской области в ЛПУ общей лечебной сети

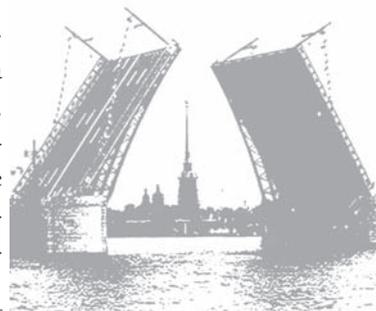
А.Г. Егорова, А.Н. Сомов, Т.Ф. Попова, Т.Г. Золотарева
ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»
ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

В головном учреждении онкологической службы Самарской области ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» (ГБУЗ СОКОД) ежегодно главным онкологом утверждается комплексная программа курации онкологического компонента деятельности ЛПУ области, регламентирующая порядок и методы организационно-методической работы службы в ЛПУ общей лечебной сети. В реализации мероприятий программы, кроме организационно-методических подразделений, участвуют выездные многопрофильные бригады специалистов ГБУЗ СОКОД, врачи-кураторы, главные специалисты министерства здравоохранения области по различным профилям, а также лекторы «Постоянно-действующего онкологического семинара-практикума для врачей и медсестер ЛПУ» и «Постоянного действующего онкологического лектория для населения». Реализация программы курации осуществляется по следующим основным направлениям: ежеквартальный мониторинг онкологического компонента деятельности ЛПУ (ранжирование); общие и узкопрофильные рабочие совещания с руководителями ЛПУ (День онколога, Научное общество онкологов; Онкологическая комиссия, Междисциплинарный совет по онкологии, выездные совещания на территориальном уровне); общие и узкопрофильные целевые проверки; обучающие мероприятия для медработников по вопросам диагностики и лечения ЗНО; санитарно-просветительная работа с населением по вопросам профилактики рака. По результатам проводимой работы разрабатываются и принимаются организационные решения для устранения выявленных недостатков.

В 2012 году, пользуясь возможностями «Автоматизированной системы управления результатами деятельности онкологической службы», функционирующей на базе Самарского популяционного ракового регистра, подготовлено 280 различных отчетных форм, по данным которых подготовлены и направлены в 63 ЛПУ области «Заключения о результатах онкологического компонента деятельности ЛПУ». Результаты ежеквартального мониторинга обсуждены на 75 рабочих совещаниях с руководителями ЛПУ.

В 28 ЛПУ проведены два вида целевых проверок: «Проверка качества ведения первичной учетной документации при выявлении злокачественных новообразований и диспансеризации онкологических больных» и «Проверка качества терапии болевого синдрома у онкологических больных 4 кл. группы». По результатам проверок подготовлено 28 актов с анализом выявленных недостатков и рекомендациями по их исправлению.

В рамках «Постоянно действующего онкологического семинара-практикума» проводились два обучающих семинара «Организация онкологического компонента деятельности специалиста участковой службы» (в 20 подразделениях ЛПУ области, обучено 316 специалистов) и «Порядок учета онкологических больных в ЛПУ Самарской области» (в 67-и ЛПУ области, обучено 370 специалистов). Практические навыки специалистов совершенствовались на мастер-классах: «Особенности онкологического компонента работы фельдшера-акушерки ФАП, офиса ВОП, смотрово-



РАЗДЕЛ 2

ОРГАНИЗАЦИЯ И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

го кабинета, акушера-гинеколога женской консультации» (в 18-и ЛПУ обучено 165 средних медработников и 35 врачей акушеров-гинекологов); «Актуальные вопросы первичной и уточняющей эндоскопической диагностики ЗНО» (в 3-х ЛПУ обучено 3 врача эндоскописта); «Дифференциальная ультразвуковая диагностика ЗНО с хроническими заболеваниями» (в 3-х ЛПУ, обучено 5 врачей УЗДГ); «Актуальные вопросы рентгенологической диагностики опухолей легких и молочной железы» (в 2-х ЛПУ обучено 5 специалистов). Всего на семинарах и мастер-классах обучено 900 специалистов различных специальностей. Онкологической службой региона организовано и проведено 14 клинических конференций по актуальным вопросам онкологии, в работе которых приняло участие около 600 врачей разных специальностей. В 2012 году подготовлены следующие методические материалы: проект приказа «Порядок деятельности онкологической службы Самарской области», 10 информационных писем, ежегодник «Методические материалы кураторов ГБУЗ СОКОД в 2012 году», включающий 15 лекций-презентаций для медработников и 18 лекций для населения.

В рамках «Постоянно действующего онкологического лектория» специалистами отдела профилактики ГБУЗ СОКОД выполнено 217 различных мероприятий, в которых приняли участие 8755 жителей области; распространено 12856 буклетов по вопросам профилактики онкологических заболеваний. В средствах массовой информации вышли 32 статьи по вопросам профилактики рака, 28 информационных сюжетов на телевидении, 179 сообщений на различных Интернет-порталах.

Таким образом, стандартизация организационно-методической работы онкологической службы Самарской области позволила повысить «онкологическую настроженность» специалистов ЛПУ общей лечебной сети и улучшить качество диагностики злокачественных новообразований. Так, всего в 2012 году на исключение злокачественных новообразований в области было осмотрено 1996705 пациентов, или 62,1% от общего числа населения (в 2011 г. — 56,8%). При этом, активно выявлено 1882 онкологических больных. Показатель активной выявляемости рака от числа впервые выявленных составил 14,6% (в 2011 г. — 14,5%). Доля больных, выявленных в 1—2 ст. процесса, возросла с 57,1% до 57,8%, показатель одногодичной летальности снизился с 28,6% до 28,4%; удельный вес онкобольных, состоявших на учете 5 и более лет, возрос с 50,4% до 50,9%.

Структура онкологических больных, поступающих в многопрофильный стационар по экстренным показаниям

А.А. Захаренко, О.В. Бабков, Д.А. Суров, Б.Г. Безмозгин, А.А. Трушин, О.А. Тен
*ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»,
Санкт-Петербург*

Проведен анализ годового массива онкологических больных, поступивших в ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».

За год в многопрофильный стационар поступило 280 больных с раком ободочной и прямой кишки, что составляет 22,1% от общего числа онкологических больных. По количеству пациентов данная нозологическая единица занимает лидирующее положение по сравнению с другими заболеваниями, превышая более, чем в 2 раза количество пациентов, доставленных с раком желудка (n=146), поджелудочной железы (n=108), яичников (n=98) и легких (n=97).

Анализ степени распространённости опухолевого процесса показал, что более 80% пациентов с осложнённым колоректальным раком, поступающих в институт, не имеют отдалённых метастазов, соответственно, им возможно выполнение радикальных оперативных вмешательств. Подобное распределение по стадиям отмечено и у онкогинекологических больных, где I—III стадии заболевания диагностированы более, чем у 60% пациенток.

Из всего массива пациентов онкологического профиля, поступающих в многопрофильный стационар по экстренным и неотложным показаниям, колопроктологические больные лидируют как в численном отношении, так и в возможности проведения радикального лечения, причем из-за особенностей данной локализации опухоли и клинической картины заболевания, специализированная онкологическая помощь большинству из них показана на этапе многопрофильного стационара.

Постоянно обсуждаемым вопросом среди онкологов и неотложных хирургов является место оказания медицинской помощи больным с осложненным КРР. Первые обосновывают целесообразность создания отделений ургентной помощи в специализированных онкологических учреждениях. Теоретически это было бы идеальным вариантом, но пациентов с осложнениями КРР «скорая помощь» доставляет с синдромальными диагнозами. Только в 18% случаев диагноз КРР известен при поступлении в многопрофильный стационар. За год через отделение экстренной медицинской помощи ГБУ «Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им И.И. Джанелидзе» прошло 59 416 пациентов, из них только у 1 266 (2,13%) диагностировано онкологическое заболевание. Пациенты с осложненным колоректальным раком составили 0,47% (n=280) от общего числа поступивших в институт больных (n=59 416) и 5,7% от группы, где КРР подозревался на догоспитальном этапе (n=4054).

Спектр ургентных хирургических патологий, скрывающийся под догоспитальными диагнозами, очень широк и требует наличия мощного фильтра—многопрофильного стационара, располагающего полным арсеналом специалистов и современных методов диагностики и лечения, доступных в круглосуточном режиме.

Эпидемиология неходжкинских лимфом в Архангельской области

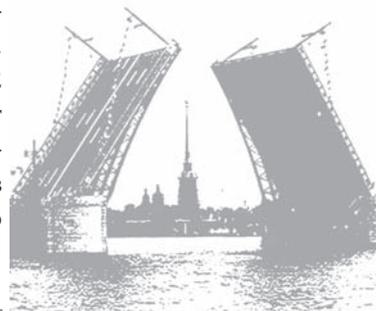
А.М. Зверев, М.Л. Левит, О.Н. Бурдаева

ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск

ГБУЗ «Северный государственный медицинский университет», Архангельск

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) в Архангельской области составляют 76% в группе опухолей лимфатической системы. Среднегодовая заболеваемость НХЛ в России составляет 6,45 на 100 тыс. населения, в Архангельской области этот показатель не превышает общероссийский (6,37 на 100 тыс. населения). Целью настоящего исследования явилось изучение эпидемиологии и демографических особенностей НХЛ по материалам Канцер-регистра Архангельской области за 2000—2010 гг.

За период с 2000 по 2010 гг. в Архангельской области зарегистрировано 372 больных НХЛ, из них 208 мужчин (55,9%) и 164 женщины (44,1%) в возрасте от 6 месяцев до 83 лет. Средний возраст больных составил 54,6 лет. Наибольшее количество больных отмечено в возрастной группе 61—70 лет—103 чел. (27,7%), из них было больше мужчин—56 чел. (54,4%). Лица моложе 20 лет составили 8,6% (32 чел.), из них больных мужского пола было больше, чем женского (62,5%).



Доля городского населения с впервые выявленной НХЛ превышает удельный вес больных НХЛ среди сельского населения (62,6% больных с впервые диагностированной НХЛ проживали в городе, 38,4% — в сельской местности). Однако первичная заболеваемость НХЛ сельского населения оказалась выше, чем городского — соответственно 6,4 и 3,6 на 100 тыс. населения.

Абсолютный показатель первичной заболеваемости НХЛ по области за исследуемый период возрос с 2,3 до 4,4 на 100 тыс. населения. При анализе первичной заболеваемости НХЛ за 2006—2010 гг. особенно высокий уровень отмечен в крупных городах: в Северодвинске в 2008 г. — 7,7 на 100 тыс. населения, а в 2007 г. — в Архангельске (5,4 на 100 тыс. населения).

Из 260 случаев уточненных морфологических вариантов преобладали: диффузная В-крупноклеточная лимфома — 30,4% (79 чел.) и диффузная В-мелкоклеточная лимфома — 30,0% (78 чел.) Фолликулярная лимфома составила 11,5% (30 чел.), лимфобластная лимфома — 10,0% (26 чел.), Т-клеточная — 11,9% (31 чел.), из них 4 больных — с грибовидным микозом, диффузная смешанная — 5,0% (10 чел.). Выявлено 2 случая лимфомы Беркитта — 0,7% (2 чел.).

Из 278 чел. с известной стадией заболевания на момент постановки диагноза 1 стадия выявлена у 5,0% (14 чел.), 2 стадия — у 24,5% (68 чел.), 3 стадия — у 34,9% (97 чел.), 4 стадия — у 35,6% (99 чел.). Таким образом, 70,5% больных имели далеко зашедшие стадии заболевания, что свидетельствует о поздней диагностике.

За исследуемый период (с 2000 по 2010 гг.) в Архангельской области отмечен рост уровня первичной заболеваемости НХЛ в 1,9 раза. Удельный вес больных НХЛ является наиболее высоким в возрастной группе 61—70 лет, что соответствует общемировой статистике. НХЛ у 2/3 больных диагностируются в поздних стадиях заболевания (3—4 ст.), 5-летняя выживаемость больных НХЛ в Архангельской области, в среднем, соответствует общемировым показателям (45,7%).

Заболеваемость раком молочной железы в Архангельской области по данным Канцеррегистра

А.М. Зверев, М.Ю. Вальков

*ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск
ГБУЗ «Северный государственный медицинский университет», Архангельск*

Рак молочной железы (РМЖ) является серьезной проблемой здравоохранения в Российской Федерации в связи с ростом заболеваемости и смертности женщин молодого трудоспособного возраста от этой патологии. Среди женщин Архангельской области РМЖ занимает первое ранговое место в структуре онкологических заболеваний. Отмечена тенденция к росту заболеваемости РМЖ в Архангельской области. С 2000 года ведется сплошная запись случаев заболеваний и смертей женщин от РМЖ в Архангельском областном онкологическом регистре (Канцер-регистре). Это дает возможность оценить тенденции заболеваемости и смертности от РМЖ, а также оценить влияние ряда факторов на выживаемость от РМЖ.

Проведен ретроспективный анализ 4189 случаев впервые диагностированного РМЖ за период с 2000 по 2010 гг. по данным Архангельского областного онкологического регистра. Численность населения за данный период была получена в Региональном Бюро Статистики. Заболеваемость была рассчитана на 100000 женского населения.

За период с 2000 по 2011 гг. в Архангельской области зарегистрировано 4 189 больных РМЖ. Средний возраст больных в дебюте заболевания составил 53,7 лет. Преобладали пациентки в возрасте 40—59 лет—2598 чел. (62,0%), старше 60 лет было 1591 чел. (38,0%). Большинство больных проживали в городах Архангельске, Северодвинске и Новодвинске—2857 чел. (69,4%). 58,6% больных с впервые диагностированной РМЖ проживали в городе, 41,4%—в сельской местности. Однако первичная заболеваемость РМЖ сельского женского населения оказалась выше, чем городского—соответственно 54,3 и 52,6 на 100 тыс. женской популяции.

Абсолютный показатель первичной заболеваемости РМЖ по области за исследуемый период возрос с 41,3 до 58,9 на 100 тыс. женского населения. При анализе первичной заболеваемости РМЖ за 2000—2010 гг. особенно высокий уровень отмечен в крупных городах: в 2009 г.—в Архангельске и в 2008 г.—в Северодвинске. На момент постановки диагноза 1 стадия выявлена у 503 чел. (12,0%), 2 стадия—у 2953 чел. (70,5%), 3 и 4 стадии, характеризующие запущенность опухоли—у 733 чел. (17,5%), причем за эти годы число больных, у которых РМЖ диагностирован в 1 и 2 стадиях, увеличилось в 3,5 раза, а число больных в 4 стадии уменьшилось в 5 раз.

Заболеваемость РМЖ в Архангельской области за период с 2000 по 2010 гг. возросла в 1,4 раза. Среди впервые заболевших РМЖ преобладали городские жители. Женщины в возрастной группе 40—59 лет составили большую часть пациенток с РМЖ, что соответствует общероссийской статистике.

Изменения заболеваемости злокачественными новообразованиями и их структуры в астраханской области с 1970 по 2010 годы

О.А. Иванов¹, В.В. Старинский², А.Е. Сухарев³, Р.Т. Ажгалиев¹, С.П. Иванова⁴

¹ ГБУЗ АО «ГП №3», Астрахань;

² ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена», Москва;

³ ГБУЗ АО «ГКБ №4», Астрахань;

⁴ ФГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия»

Проведен анализ изменений в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Астраханской области за период с 1970 по 2010 годы. Выявлено статистически достоверное снижение заболеваемости раком пищевода и желудка, но повышение заболеваемости злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, толстой и прямой кишки, простаты, молочной железы. Показана необходимость на основе этих данных разработки мероприятий по влиянию на заболеваемость раком с целью её снижения. Проведен анализ динамики «грубых» (нестандартизованных) показателей заболеваемости в структуре заболеваемости и смертности от ЗНО на 100 000 населения за последние 40 лет в Астраханской области, по данным областного ракового регистра вне зависимости от пола заболевших. В 1970 году показатель заболеваемости на 100 000 населения в области увеличился с 240,2 до 307,1 (на 28%) разница статистически достоверна, Определялось плавное повышение: 1980—266,3; 1990—272,3; 2000—301,5. Интересны данные о динамике структуры в общем месте ежегодно выявляемых локализациях ЗНО. Если



в 1970 году первое место среди впервые выявленных заболевших ЗНО составил рак желудка: $25 \pm 1,0\%$; 2 место в 1970 году в общей структуре составил рак кожи ($18,7 \pm 0,9\%$); 3—рак легких— ($17,1 \pm 0,8\%$); 4—рак пищевода ($13,7 \pm 0,7\%$) и 5—рак шейки матки ($5,7 \pm 0,5\%$). В 2010 году эти локализации независимо от пола больных распределились следующим образом: рак кожи ($16,0 \pm 6\%$); рак легких ($12,1 \pm 0,6\%$); рак молочной железы ($11,2 \pm 0,4\%$); рак желудка ($7,0 \pm 0,4\%$) и колоректальный рак ($6,0 \pm 0,3\%$). Интересны тенденции заболеваемости и их роста за указанный период на фоне общего роста заболеваемости ЗНО. Статистически достоверно снизилась заболеваемость раком желудка и пищевода (положительное явление). Однако, самый высокий темп роста на фоне общего роста заболеваемости от ЗНО отмечился среди колоректального рака (1970 по 2010 $+3,84$ раза роста заболеваемости). На втором месте по темпу росту заболеваемости за указанный периоды лидирует рак молочной железы— $+2,7$ раза, составляя самую высокую заболеваемость ЗНО среди женщин, превышая рак шейки матки, тела матки и яичников, вместе взятые. Указанные данные диктуют о проведении профилактических и ежегодных диагностических мероприятий: пропаганда оптимальной репродуктивной функции среди женщин, обязательное ежегодное в зависимости от возраста использование УЗИ молочных желез и маммографии. Что касается колоректального рака, то в данном случае лидирует пропаганда профилактических мероприятий: оптимизация питания и подвижного образа жизни. Мониторинг таких инвазивных мероприятий как исследования толстого кишечника как ирригоскопия, колоноскопия с учетом их возможных осложнений даже у опытных эндоскопистов требует дальнейшего изучения. На наш взгляд, эти процедуры обязательны для диагностики данной патологии, но желательно перед ними предварительное выполнение неинвазивных процедур: ультразвукового исследования, компьютерной и магнитнорезонансной томографии, позитронноэмиссионной томографии.

Анализ причин смерти у больных с ретинобластомой

З.С. Исламов, Р.Х. Усманов
РОНЦ МЗ РУз, Ташкент

Актуальность. Ретинобластома—злокачественная внутриглазная опухоль, встречающаяся в раннем детском возрасте и приводящая к высокому уровню смертности при поздней диагностике и неадекватном лечении.

Целью нашей работы явился анализ причин смерти у больных с ретинобластомой.

Материал и методы. В онкоофтальмологическом отделении РОНЦ МЗ РУз. с 2001 по 2010 год нами пролечены 295 детей, заболевших Рб, в возрасте от 1 месяца до 11 лет. Анализированы истории болезни и амбулаторные карты, а также были получены сведения из ООД о состоянии здоровья этих больных. По сведениям, полученным из ООД, выявлено, что из них за этот период умерли 65 детей.

Результаты и обсуждение: результаты анализа историй болезни показали, что из 65 умерших больных с ретинобластомой, при первичном обращении 7 больных были в возрасте от 1 месяца до 1 года, 13 больных были от 1 года до 2 лет, 40 больных были от 2-х до 5 лет, старше 5 лет 5 больных. 32 больных поступили в стадии T3N0M0, а 33 в стадии T4N1M1. У 33 из них было прорастание опухоли в орбиту и различные метастазы. У 45 больных была односторонняя и у 20 двухсторонняя Рб.

42 больных обратились в онкофтальмологическое отделение РОНЦ через 6 месяцев после обнаружения первого симптома свечения зрачка (лейкокория), 16 больных через 1 год и более. По 1 больному через 2, 3 и 5 лет после начала болезни. 15 больным с ошибочными диагнозами проведены неадекватное лечение и операция в различных не онкологических клиниках. При поступлении в нашу клинику как указано выше, все больные были на запущенных стадиях ретинобластомы. В отделении проведено 13 больным оперативное лечение (энуклеация или экзентерация) в сочетании с химиотерапией (комбинированная лечение). 14 больных получили химио-лучевую терапию (комбинированное лечение). 27 больных получили комплексное лечение, сочетание операции с химио- и лучевой терапией. У 8 больных родители отказались от всякого лечения. Выявлено, что после установления диагноза «ретинобластома» продолжительность жизни у больных не получивших лечение было от 1-го месяца до 2-х лет (в среднем 1,3 года). Больные, получившие химио-лучевую терапию прожили от нескольких месяцев до 7 лет (в среднем, 2,1 года.). У больных получивших комплексную терапию, продолжительность жизни было от нескольких месяцев до 9 лет (в среднем, 3 года).

Выводы: таким образом, проведенный нами анализ показал, что основной причиной смерти у больных с ретинобластомой, были позднее обращение, ошибочная диагностика и неправильное лечение в других клиниках, отказ родителей от лечения. Анализ также показывает, что при проведении адекватного комбинированного и комплексного лечения даже при запущенных случаях опухолевого процесса можно продлить жизнь больных до значительных сроков и улучшить выживаемость.

Отдаленные результаты лечения ретинобластомы

З.С. Исламов, М.С. Гильдиева, Д.Ф. Хакимова, Г.М. Чугунова
РОНЦ МЗ РУз, Ташкент

В XIX веке дети, заболевшие ретинобластомой, несмотря на проведенную энуклеацию глазного яблока в 100% случаях погибали. В XX веке с внедрением лучевой терапии, химиотерапии, а также улучшением диагностических возможностей в связи изобретением лучевых методов диагностики, выживаемость улучшилась. По данным российских и зарубежных исследователей, в настоящее время 5-летняя выживаемость составляет 98% процентов. В доступной литературе мы не нашли исследований, касающихся выживших больных в отдаленный период.

Целью нашей работы явилось изучение отдаленных результатов лечения ретинобластомы.

Материал и методы. В поликлинике РОНЦ были обследованы 20 больных получивших комбинированное и комплексное лечение по поводу ретинобластомы от 13 до 37 лет назад. Они были в возрасте от 14 до 38 лет. Из них—мужчин было 11, женщин—9. Все они состоят на диспансерном учете и проходят периодическое обследование.

Результаты. Мы распределили больных по возрасту следующим образом: от 14 до 20 лет было 15 человек; от 20 до 30 лет—3 человека; от 30 до 38 лет—2 человека. У 18 больных диагноз ретинобластомы был подтвержден гистологически после энуклеации глазного яблока. У 14 обследованных, была односторонняя ретинобластома, у 6 двухсторонняя ретинобластома.



Выяснено, что 12 больным с односторонней ретинобластомой было проведено лечение: операция-энуклеация глазного яблока и 4 курса полихимиотерапии (ПХТ). У 2 больных при первичном обращении была выявлена первая стадия ретинобластомы, и они получили органосохранное лечение— химио- и лучевую терапию. Больным с двухсторонней ретинобластомой произведена энуклеация того глаза, где опухоль была в более развитой стадии. На второй глаз, где опухоль была менее развита, проведено органосохранное лечение.

У 8 больных, получивших органосохранное лечение развилась постлучевая катаракта и острота зрения снизилась до светоощущения. Из них 3 больным произведена Экстракция катаракты, и после очковой коррекции острота зрения восстановлена до 0,3—0,4.

В настоящее время 5 больных получивших в детстве лечение по поводу ретинобластомы, состоят в браке—3 мужчин и 2 женщины. В семье одной женщины и одного мужчины родились дети с 2-х сторонней ретинобластомой (наследственная форма). В семье 2-х мужчин у родившихся детей также выявлена ретинобластома— односторонняя форма. а у 1 женщины в феврале 2013 года родился здоровый ребенок (первый ребенок был с ретинобластомой). Эти дети были взяты на учет и получают соответствующее лечение в РОНЦ МЗ РУз, а здоровый ребенок, родившийся от матери с ретинобластомой, отнесен к группе риска и наблюдается.

Больные с двухсторонней ретинобластомой (6 человек из 20) являются инвалидами I и II группы. Остальные (14 человек) трудоустроены.

Выводы. Своевременное выявление больных с ретинобластомой и адекватное лечение позволяет выжить больным, произвести потомство, трудоустроиться и вести нормальный образ жизни.

Анализ случаев ретинобластомы за 1985–2010 годы

З.С. Исламов
РОНЦ МЗ РУз, Ташкент

Целью нашей работы явился анализ случаев ретинобластомы за предыдущие десятилетия.

Материал и методы. Нами проведен анализ случаев ретинобластомы лечившихся в онко-офтальмологическом отделении за 1985—2000 годы (207 больных по архивным данным) и 2001—2010 годы (295 больных—собственные наблюдения), по историям болезни и амбулаторным картам. Далее в скобках архивные данные.

Результаты и обсуждения. Из 295 больных 53,8% были пациенты мужского пола и 46,2% женского (из 207—54% и 46%). Распределение по половому признаку в собственном материале и в архивном материале с небольшим перевесом преобладают больные мужского пола. Возраст больных: от 1 месяца до 11 лет. Больных до 1 года было 19,7% (4,3%) от 1 до 3 лет—60% (65,7%),— до 6 лет 14,5% (24,2%). После 6 лет количество больных резко уменьшается (5,8%). Средний возраст больных был 2,3 (2,8) года.

Односторонняя ретинобластома была у 77,4% (85%), двусторонняя у 22,5% (15%) больных, всего 360 глаз. В 17,5% (19%) глазах была стадия T1N0M0, в 51% (38%)—T2N0M0, в 20,4% (32%)—T3 и в 9% (11%) была T4. Стадия T1 в основном была выявлена в парных глазах у больных с двусторонней ретинобластомой (60 глаз), только у 2 больных стадия T1 была выявлена первично.

Энуклеации проведены в 82% случаях (100%), экзентераций орбиты—9% (12%), Двухсторонняя энуклеация произведена только 2 больным (10). Смертность за 3 года составила 14,6% (20%).

При распределении больных по возрастным категориям, очевидно, что в собственном материале больше больных стали диагностировать в более раннем возрасте. В связи с и чем уменьшился средний возраст больных. Увеличение бинокулярных форм сообщенное Бровкиной А.Ф., (2004), подтверждается нашими собственными наблюдениями. Благодаря профилактическим мероприятиям, проведенным нами, больных в ранних стадиях стали выявлять чаще, чем в архивном материале. Это отразилось также, в том, что раньше из-за позднего обращения все глаза приходилось энуклеировать, в нашем материале удалось уменьшить количество энуклеаций, экзентераций, а также двусторонних энуклеаций стало значительно меньше. Все вышесказанное в итоге привело к снижению смертности детей от ретинобластомы.

Выводы. Анализ показывает, что за сравниваемые периоды заболеваемость ретинобластомой увеличилась, ранняя диагностика улучшилась, тому свидетельство увеличение количества выявленных больных до 1 года и в ранних стадиях (T1-T2) энуклеация глаза и экзентерация орбиты уменьшилась, смертность снизилась.

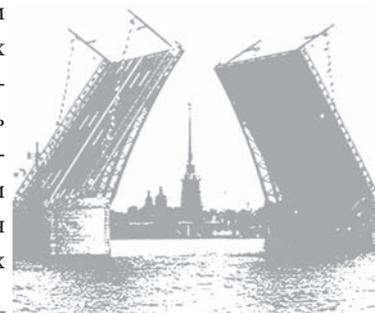
Возможность прогнозирования заболеваемости ретинобластомой

З.С. Исламов, Р.Х. Усманов
РОНЦ МЗ РУз, Ташкент

Цель: изучить прогнозируемую частоту заболеваемости ретинобластомой.

Материалы и методы: нами изучены данные о количестве населения, уровня рождаемости и детской смертности в различных странах и вычислена возможная частота заболеваемости ретинобластомой, и сравнены (с реальными цифрами заболеваемости) с нашими данными по областям.

Результаты: было изучено население около 200 стран. Странами с самым многочисленным и высоким темпом роста населения являются Китай (1,34 млрд.) и Индия (1,2 млрд.), но детская смертность у них разная: в Индии высокая (46,1%), а в Китае относительно небольшая (15,6%). Поэтому в Индии средняя статистическая возможность заболевания ретинобластомой более высокая (1423), чем в Китае (978). Фактическая заболеваемость РБ в Индии 1,519 в Китае 1,134). Если взять страны с маленькой площадью, но с большой скученностью населения, к примеру, Бангладеш и Индонезию, темп роста населения у них тоже высокий. В Бангладеше проживают около 162 млн. населения, но детская смертность высокая (49,0%), а в Индонезии проживают около 248 млн. жителей, детская смертность (27,0%) ниже, чем в Бангладеше. В Индонезии частота выявления ретинобластом в среднем (248) в год, а в Бангладеше с учетом высокой смертности (207). При сравнении двух государств в Центральной Азии также прослеживается закономерность. В Узбекистане и Афганистане проживают приблизительно по 30 млн. человек, но уровень детской смертности разная: в Узбекистане (21,2%), а в Афганистане эта цифра в несколько раз выше (121,6%). Следовательно, прогнозируемая частота заболеваемости ретинобластомой в Узбекистане (29) ниже, чем в Афганистане (63). Фактическая заболеваемость РБ совпадает с прогнозируемыми данными. В африканских странах



РАЗДЕЛ 2

ОРГАНИЗАЦИЯ
И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ
СЛУЖБЫ
НА СОВРЕМЕННОМ
ЭТАПЕ

уровень детской смертности высокий, колеблется в диапазоне от 40,0 до 103,0 за счет ВИЧ инфицированных больных. Например, в Республике Чад уровень детской смертности 93,6 при популяции 11 млн. жителей, соответственно, медиана заболеваемости ретинобластомой равна 23 случаям в год.

А также мы проанализировали частоту заболеваемости в Республике Узбекистан. Вероятность высокой встречаемости ретинобластомы в Ферганской долине (Ферганская область—4 случаев, Наманганская и Андижанской областях—около 3 случаев в год), Самаркандской и Кашкадарьинской областях 4—5 случаев в год. В Навоийской и Сырдарьинской областях вероятность встречаемости ретинобластомы минимальная, от 0 до 1 случая в год. Эти прогностические данные совпадают со среднестатистическими данными о заболеваемости по областям, полученными нами в результате наших исследований.

Выводы: в странах с развитой экономикой и высоким уровнем здравоохранения детская смертность ниже, чем в странах с таким же количеством населения, но менее развитой экономикой и низким уровнем здравоохранения. Соответственно, прогнозируемая заболеваемость ретинобластомой меньше в первых странах, чем во вторых. Имея данные о количестве населения, рождаемости и детской смертности, мы имеем возможность прогнозировать заболеваемость ретинобластомой.

Результаты широкомасштабной онкопрофилактической работы в Краснодарском крае

М. В. Казанцева

ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар

Введение. Злокачественные новообразования занимают второе место по числу самых распространенных причин смертности населения Краснодарского края (15,4%). Основным путем решения проблемы снижения смертности от онкозаболеваний является усиление ранней диагностики онкозаболеваний путем внедрения различных профилактических программ в практику здравоохранения Кубани. Поэтому с 2011 г. в рамках губернаторской стратегии «Будьте здоровы!» реализуется на Кубани новый проект «Онкопатруль». Его цели и задачи заключаются в раннем выявлении предопухолевых и злокачественных заболеваний среди жителей отдаленных от краевого центра районов края, что, в свою очередь, ведет к своевременному лечению и, как следствие, снижению смертности от злокачественных новообразований.

Материалы. В каждом выезде принимают участие более 70 опытных врачей-онкологов, 13—15 аппаратов УЗИ, цифровой маммограф. На каждом «Онкопатруле» для населения ведущими специалистами—онкологами читаются лекции по профилактике и ранней диагностике злокачественных новообразований. Культурно-образовательная часть мероприятия состоит из выступлений творческих коллективов, викторин по здоровому образу жизни и др. Привлечение культурного компонента к проведению таких медицинских акций дает свои положительные результаты для более активной посещаемости профилактических мероприятий. Опыт проводимых выездов «Онкопатруля» показал, что сочетание культурного и образовательного наряду с профилактическим и медицинским компонентами является наиболее эффективным. Творческий подход к проведению «Онкопатруля»—это убедительный

способ мотивации человека к сохранению и укреплению своего здоровья. По итогам 21 выезда «Онкопатруля» всего обследовано 72,8 тысяч человек, выявлено 1155 (1,6%) злокачественных опухолей и 2102 (2,9%) предраковых заболевания. При этом ранние стадии опухолевого процесса составляют более 88%.

Результаты. На сегодняшний день на Кубани на учете у онкологов находятся более 141 тысячи больных. При этом ежегодно заболевания диагностируются у 20 тысяч новых пациентов. Но, несмотря на то, что онкозаболеваемость растет, смертность в течение последних нескольких лет снижается. Это связано с огромной профилактической работой, проводимой врачами-онкологами (участие в Днях здоровья, Днях открытых дверей, в «Онкопатруле»). Это позволило в последние годы увеличить процент выявления злокачественных опухолей в начальных стадиях до 55,5%, что выше, чем в среднем по стране (49,8%), и снизить показатель запущенности до 19,5% (в России—21,3%).

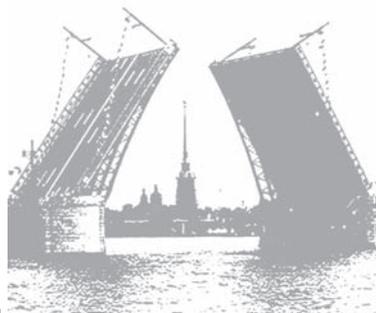
За создание «Онкопатруля» и столь высокие показатели его результативности в начале 2012 года коллектив Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический онкологический диспансер №1» министерства здравоохранения Краснодарского края получил I-ю Всероссийскую премию в области онкологии «In vita veritas» («Истина в жизни»), а в июне 2012 года стал лауреатом премии «Призвание» в номинации «За создание нового направления в медицине» — «Кубанский Онкопатруль — новое направление профилактической онкологии».

Выводы. Огромная профилактическая работа врачей-онкологов позволила увеличить выявляемость злокачественных опухолей на ранних стадиях, что, в свою очередь, дало возможность применять во многих случаях органосохраняющее лечение при соблюдении всех принципов онкологии, улучшить качество жизни пролеченных пациентов, снизить смертность от онкопатологии.

Актуальные проблемы, стоящие перед онкологической службой России

А. Д. Каприн, В. В. Старинский
ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, Москва

Правительство РФ уделяет значительное внимание развитию отечественного здравоохранения, совершенствуя как законодательную базу, так и увеличивая финансирование программ, направленных на совершенствование оказания медицинской помощи населению. В 2009 г. по инициативе Минздравсоцразвития России в рамках национального приоритетного проекта «Здоровье» стартовала онкологическая программа, главной целью которой является снижение смертности от злокачественных новообразований. Для реализации мероприятий программы до 2015 г. планируется выделить только из федерального бюджета более 40 млрд. руб. Увеличение финансирования учреждений онкологической службы позволило добиться в 2010—2011 гг. стабилизации показателя смертности при среднегодовом темпе прироста заболеваемости, равном 1,64%, а в территориях, вошедших в онкологическую программу, отмечено снижение смертности на 1%. В тоже время отмечаются существенные различия в показателях заболеваемости и смертности (на 100 тыс. населения) в России по сравнению со странами Евросоюза: мужчины—заболеваемость в РФ—315,6; Франции—626,4, Германии—648,0; соответственно смертность—233,9, 281,4, 286,7;



РАЗДЕЛ 2

ОРГАНИЗАЦИЯ И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

женщины — заболеваемость — 298,4, 451,0, 521,2 и смертность — 173,7, 190,3, 230,3 соответственно.

Положительными результатами модернизации онкологической службы следует считать рост числа смотровых кабинетов (до 4623 кабинетов), коечного фонда специализированных учреждений (на 1500 коек) и, главное, эффективности его использования. Среднегодовая занятость онкологической койки в 2011 г. составила 322,2, радиотерапевтической 356,8 дней в году при средней продолжительности пребывания больного 11,6 и 23,6 дней на соответствующей койке.

Приоритеты дальнейшего развития здравоохранения определены распоряжениями Правительства РФ № 2511-р от 24 декабря 2012 г. «Государственная программа развития здравоохранения Российской Федерации» и от 28.12.2012 № 2599-р «Изменения в отраслях социальной сферы, направленные на повышение эффективности здравоохранения» (план мероприятий «дорожная карта»). Вместе с тем, следует отметить серьезные проблемы, которые могут ограничивать возможности достижения целевых индикаторов, поставленных перед онкологической службой.

1. Недостаточное финансирование мероприятий проектов. В 2011 г. государственные расходы на здравоохранение составили 4% от ВВП, а в «новых» странах Евросоюза — 6%. Это обуславливает низкие объемы высокотехнологичной медицинской помощи. Так, в развитых странах лучевую терапию получают 70% онкологических больных, при этом в основном используются ускорительные комплексы. В России — около 52% пациентов, а техническое переоснащение службы еще продолжается. Кроме того, нормативы Программы госгарантий бесплатной медицинской помощи не соответствуют реальным потребностям пациентов в противоопухолевых препаратах.

2. Отсутствие нормативной базы, регламентирующей функционирование федерального ракового регистра, затрудняет полноту учета онкологических больных. В 2011 г. 17 780 умерших от злокачественного новообразования не состояли на учете в специализированном онкологическом учреждении.

3. Дефицит кадров онкологов, составляющий 39%. Кадровая обеспеченность на 10 тыс. составляет 0,42 при нормативе 0,73, коэффициент совместительства — 1,7.

4. Недостаточная вузовская подготовка студентов по профилю «онкология» (70 час. обучения на кафедрах онкологии), что в дальнейшем влечет отсутствие онкологической настороженности у врачей амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения, низкую выявляемость злокачественных новообразований и запущенность.

НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова в условиях переходной экономики

А.П. Карицкий, С.А. Кулева

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

В настоящее время в связи с экономической нестабильностью и ростом затрат на систему здравоохранения, порождающих дефицит бюджета, на смену четкой государственной системе управления здравоохранением пришли «промежуточные» формы охраны здоровья граждан. На первый план в новых рыночных отношениях вышли такие недостатки бюджетной модели, как отсутствие стимуляции развития

диагностики и лечения онкологических заболеваний, медленный рост качества оказания медицинской помощи, использование методик на основе старых медицинских технологий, нормирование медицинских услуг, «листы ожидания», ограничение свободы выбора врача пациентом.

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова осуществляет свою деятельность, используя несколько моделей здравоохранения: государственная (высокотехнологичная медицинская помощь, фонды обязательного медицинского страхования (ОМС)), система добровольного медицинского страхования (ДМС) и предоставляет гражданам платные медицинские услуги. Высокотехнологичная медицинская помощь оказывается за счет средств федерального бюджета на основании государственного задания, которое формируется Министерством здравоохранения России. Финансирование при страховой системе осуществляется из различных источников: государственные средства за счет налогообложения, средства ОМС, средства ДМС, личные средства граждан. Долевой размер источников финансирования контролируется государством. Нормирование медицинских услуг и длинные очереди являются недостатком социально-страховой модели здравоохранения.

Одним из вариантов модели здравоохранения, связанных с регулированием рынка, стала предпринимательская или частная система здравоохранения, преимуществами которой являются высококвалифицированная медицинская помощь, отлаженная система подготовки медицинских кадров, скоординированная система научных исследований и т.д. К недостаткам такой системы следует отнести принцип «гонорар-услуга», что приводит к неадекватному назначению медицинских процедур и лекарственных средств, значительный разброс стоимости в разных учреждениях, рост уровня затрат на здравоохранение не всегда соответствует росту качества медицинских услуг.

В настоящее время НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова можно назвать предприятием с национальной системой здравоохранения с государственным регулированием программ всеобщего обязательного медицинского страхования.

Социально-страховая и бюджетно-рыночная модели могут стать конечными пунктами реформирования национальной системы здравоохранения.

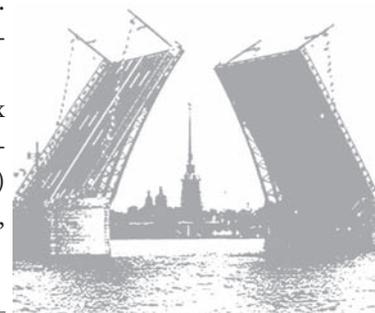
Обоснование модели организации медицинской помощи онкологическим больным с распространенным опухолевым процессом

Б.Б. Кравец, Н.Р. Колосова, И.П. Мошуров

БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж

Во всех странах мира широко используется термин «инкурабельные больные». Он относится, в первую очередь, к пациентам с распространенным опухолевым процессом.

В большом энциклопедическом словаре 2000 года издания, в словаре русских синонимов ASIS (Тришин В.Н., 2010 г.) термин «курация» обозначается как попечение, лечение, наблюдение, уход за больным. В других словарях (1935, 1940, 1999 гг.) он трактуется как безнадежность, неизлечимый, неисцелимый, обреченный больной, что обусловлено прогностической оценкой состояния пациента.



РАЗДЕЛ 2

ОРГАНИЗАЦИЯ И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

В практическом плане использование термина «инкурабельный больной» нацеливает врачей только на симптоматическую терапию без учета возможностей достаточно эффективного паллиативного лечения.

Проведена сравнительная оценка двух моделей организации медицинской помощи больным с распространенным опухолевым процессом.

Цель действующей модели — симптоматическое лечение, проектируемой — увеличение сроков дожития, обеспечение приемлемого качества жизни.

Общая спецификация функций участковых терапевтов при действующей модели — посещение пациента по вызову, в новой — регулярная курация больных с привлечением лабораторной онкологической, неврологической, торакальной, эндоскопической служб; обеспечение морфологического сопровождения.

Используемые методы также разнятся: в действующей модели — фармакотерапия, в проектируемой — паллиативное специальное лечение. Управленческие решения модернизируются — от регламентации обезболивающей терапии к стандартизации всех процессов медицинской помощи этой категории больных (паллиативного лечения костных метастазов, использования физических методов реканализации опухолей, детоксикации, иммунокоррекции, паллиативных хирургических вмешательств).

Проектируется система оценочных критериев эффективности реализации новой модели: частота посещений пациента на дому, периодичность лабораторных и инструментальных обследований, сроки дожития.

Таким образом, новая организационно-функциональная модель расширяет цели медицинской помощи больным с распространенным опухолевым процессом, создает предпосылки к более широкому использованию паллиативного лечения, улучшению качества жизни.

Медико-статистические показатели — основа планирования противораковых мероприятий (на примере г. Уфы)

Л. Н. Кудряшова

Республиканский клинический онкологический диспансер, Уфа

Обеспечение рационального управления онкологической службой требует наличия объективной информации о состоянии онкологической помощи населению. В настоящее время в Российской Федерации функционирует единая система обязательного учета и пожизненного наблюдения за больными злокачественными новообразованиями (ЗН), что способствует проведению анализа и получения достоверной информации об истинном состоянии онкологической помощи населению. Однако, применение только медико-статистических подходов не позволяет в полном объеме решить весь комплекс задач, связанных с планированием оказания онкологической помощи населению. Онкологическая служба в своей деятельности тесно связана с учреждениями здравоохранения общей лечебной сети, которые влияют на эффективность диагностики и последующее лечение ЗН.

В настоящее время в г. Уфе создана единая система оказания помощи онкологическим больным (24 первичных онкологических кабинета и 5 межмуниципальных медицинских онкологических центра). Материально-техническая база ЛПУ г. Уфы удовлетворительная, т.к. имеются все условия для проведения профилактических мероприятий, выявления больных на ранних стадиях заболевания, диспансерного

наблюдения. Укомплектованность врачами онкологами поликлиник—92,1%, все 100% специалистов имеют сертификаты по онкологии. Заболеваемость ЗН в г.Уфе за 2012г. составила 326,2 на 100 тыс. населения (за 10 лет рост на 5,1%), что выше на 11,8% по сравнению с таковым в РБ (287,8 на 100 тыс. населения). В структуре первичной заболеваемости ЗН по нозологии ранговые места распределились следующим образом: молочной железы—14,8%, кожи—10,8%, легкого—9,2%, желудка 7,5%, предстательная железа 7,0%. За период с 2010 по 2012гг. отмечается снижение доли больных на IV стадии заболевания с 23,3% в 2010г. до 20,0% в 2012г. При сравнении показателя запущенности в Уфе и РБ установлено, что он выше в республике и в 2012г. составил 22,7%. Смертность от ЗН как в Уфе снизилась с 202,3 в 2010г. до 148,5 в 2012г. на 100 тыс. населения. При сопоставлении показателя смертности в Уфе и РБ, выявлено, что городской выше республиканского на 9,9%. В структуре смертности за 3 года существенных изменений не произошло, и ведущие позиции занимают смертельные исходы от ЗН: легких—15,9%, молочной железы—12,8%, желудка—11,1%, ободочной кишки—7,2%, прямой кишки—6,4%.

На основании вышеизложенного в 2013г. запланировано: 1. Создать единое информационное пространство для врачей онкологов с целью обеспечения доступа к канцеррегистру, обучающим ресурсам и организации дистанционных консультаций больных, по результатам проведенных им обследований. 2. Продолжить работу по подготовке квалифицированных кадров—врачей онкологов для работы в амбулаторных поликлиниках. 3. Продолжить укрепление материально-технической базы первичного звена, обеспечить своевременный ремонт и плановую замену медицинского оборудования. 4. Принять активное участие в диспансеризации населения, с целью активизации работы по профилактике и раннему выявлению ЗН; 5. Продолжить работу по совершенствованию паллиативной помощи неизлечимым больным.

Таким образом, основой планирования противораковых мероприятий является медико-статистический анализ показателей заболеваемости населения ЗН с учетом состояния материально-технического оснащения и обеспеченности кадрами ЛПУ.

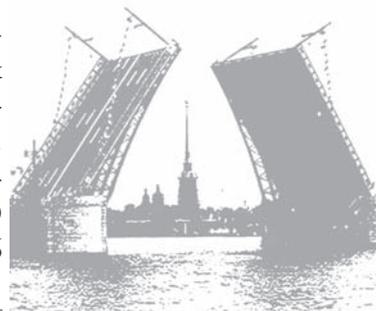
О новых тенденциях трехлетней выживаемости онкологических больных на популяционном уровне в калининградской области

А.Б. Кутлумуратов, С.В. Корнев, К.И. Поляков, И.З. Вайсбейн
*Калининградская областная клиническая больница;
Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград*

Введение. Выживаемость онкологических больных на популяционном уровне—конечный показатель эффективности организационной, диагностической и лечебной деятельности онкослужбы.

Цель исследования. Оценка наблюдаемой и скорректированной трехлетней выживаемости (НТВ и СТВ) онкологических больных 23 локализаций злокачественных новообразований (ЗНО) в Калининградской области до и после включения областного диспансера в состав Калининградской областной клинической больницы (КОКБ).

Материалы и методы. Использована база данных популяционного ракового регистра (ПРР) Калининградской области за 2006—2012гг. Проанализированы ЗНО 23 локализаций, зарегистрированных в периоды 2007—2009 (группа «ДО», 7096



РАЗДЕЛ 2

ОРГАНИЗАЦИЯ И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

больных) и 2009—2012 гг. (группа «ПОСЛЕ», 7678 больных). Структуры изученных групп (по изученным локализациям ЗНО) были сходны. Исследованы вероятности НТВ и СТВ. О групповых различиях судили по *t*-критерию Стьюдента. При числе наблюдений менее 30 использовали поправки Йетса с расчетом φ -параметра Фишера.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что частота впервые выявленных больных ЗНО (на 100 000 населения) по Калининградской области в промежутке 2006—2008 гг. снизилась, но в 2010—2012 гг. выросла на 17% и вернулась к значениям 2000—2005 гг. По сравнению с 2006—2009 гг. в течение 2010—2012 гг. более, чем на 1/3 выросли объемы лечения ЗНО по радикальной программе, на 3/5—доля леченных комбинированным и комплексным методами, годовая летальность снизилась на 6—7%. НТВ и СТВ больных всех 23 локализаций в группе «ДО» уступала соответствующим показателям больных группы «ПОСЛЕ». Различия статистически достоверны для 18 локализаций ЗНО. Исключение составили ($p > 0,05$) ЗНО соединительной и мягкой ткани, костей, забрюшинного пространства, щитовидной железы, Ходжкинские лимфомы. Обращают на себя внимание статистически достоверные различия НТВ и СТВ для визуально доступных локализаций ЗНО—кожи ($p < 0,001$), меланомы ($p < 0,001$), гортани ($p < 0,001$), молочной железы ($p < 0,001$), прямой кишки ($p < 0,001$), шейки матки ($p < 0,001$) и вульвы ($p < 0,05$). При оценке НТВ и СТВ в зависимости от стадии (по системе TNM и советской классификации), клинической группы, стратегии и вида лечения, способов верификации диагноза ЗНО преимущество в группе «ПОСЛЕ» по сравнению с группой «ДО» сохраняется. Для 15 локализаций ЗНО оно статистически значимо (от $p < 0,05$ до $p < 0,001$). Различий не отмечено ($p > 0,05$) в малочисленных группах—ЗНО щитовидной железы, костей, соединительной и мягкой тканей, забрюшинного пространства, Ходжкинских и Неходжкинских лимфом ($p > 0,05$).

Закключение. Полученные результаты являются следствием возросшего доступа населения области к диагностике и специализированному лечению, и обеспечены материально-техническими, кадровыми и организационными ресурсами многопрофильной КОКБ.

Выводы. В сравнении с 2006—2009 гг. в течение 2010—2012 гг. выявляемость ЗНО по Калининградской области вернулась к уровню начала текущего века; на 1/3 увеличились объемы лечения ЗНО по радикальной программе, на 3/5—доля больных, леченных комбинированными и комплексными методами лечения, на 6—7% уменьшилась годовая летальность. Возросли НТВ и СТВ на популяционном уровне для 23 локализаций ЗНО.

Комплексная оценка уровня онкологической помощи по совокупности показателей позитивного и негативного ряда

А. Ф. Лазарев

Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН;

КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул

Традиционная оценка уровня онкологической помощи проводится по отдельным показателям: онкологической заболеваемости, запущенности, годовичной и общей смертности, инвалидизации и другим. Однако, этот подход не дает объективной картины о состоянии онкологической помощи в регионе или в городе, или районе. Так

как в разных регионах или населенных пунктах разная структура онкологических заболеваний, разные половозрастные характеристики населения. Да и оценка эффективности помощи только по одному показателю часто приводят к его деформации, припискам за счет тех других, которые на данный момент не учитываются. Так, например, в регионе, где высока заболеваемость раком печени, поджелудочной железы и другими трудно диагностируемыми и трудно излечимыми формами опухоли, всегда одногодичная летальность будет выше по сравнению с теми, где преобладают опухоли наружных локализаций, определяемые визуально.

Нами предложена комплексная оценка уровня онкологической помощи в регионе или населенном пункте, основанной на одновременном учете всех позитивных и негативных показателей по специальной формуле:

$$P_y = \frac{\sum_{i=1}^n a_i}{\sum_{i=1}^n a_i + \sum_{j=1}^m b_j} \times 100\%, \text{ где}$$

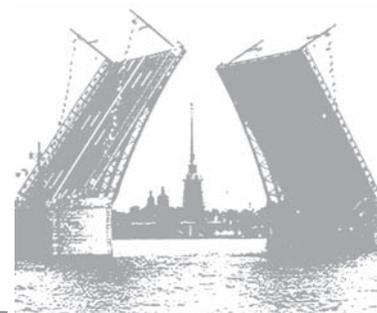
P_y — показатель эффективности онкологической помощи;

a_i — критерии позитивного ряда (выявление онкозаболеваний в ранних стадиях; выявления онкозаболеваний на профосмотрах; подтверждение диагноза морфологически; число онкобольных, закончивших спецлечение в течение года; число находившихся под наблюдением 5 лет и более; индекс накопления контингентов);

b_j — критерии негативного ряда (выявление онкозаболеваний в IV стадии; число больных имевших противопоказания к спецлечению; число отказавшихся от спецлечения; одногодичная летальность; общая летальность; число диагнозов установленных посмертно).

Нами произведены оригинальные расчеты онкологической помощи в Алтайском крае, Республике Алтай и Российской Федерации по показателям, взятым из статистических сборников «Злокачественные новообразования в России» (под ред. Чисова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В., -М.: ФГУ «МНИОИ им П.А. Герцена Минздравсоцразвития России», 2002—2011 гг.), которые показали стабильное улучшение уровня специализированной онкологической помощи в Российской Федерации за последние 10 лет. Аналогичная картина, с некоторым опережением, просматривается на территории Алтайского края. И очень неустойчивая, нестабильная ситуация в Республике Алтай, где, кстати, отсутствует структура онкологического диспансера.

Считаем возможным применение предложенной методики для объективной оценки уровня специализированной помощи в регионе или населенном пункте и эффективности вложенных в нее финансовых и материальных ресурсов.



Организация скрининга заболеваний шейки матки в городе Москве

ОРГАНИЗАЦИЯ
И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ
СЛУЖБЫ
НА СОВРЕМЕННОМ
ЭТАПЕ

А. Н. Махсон², А. М. Сдвижков¹, И. Д. Васильева¹, В. В. Евтягин¹, Н. Г. Цыганкова¹,
Т. Д. Кропачева¹, М. А. Секундова¹

¹ Онкологический клинический диспансер № 1, Москва;

² Городская клиническая больница № 62, Москва

Рак шейки матки остается одной из самых актуальных проблем в онкологии. Среди злокачественных новообразований женских половых органов в Москве рак шейки матки занимает третье место после рака эндометрия и рака яичников. Отмечается рост заболеваемости с 12,0 на 100 тыс. женского населения в 2001 г. до 15,6— в 2011 г. Москва в 2002 году стала первым субъектом РФ, реализующим программу системного скрининга заболеваний шейки матки.

В настоящее время во многих странах разработаны экономически эффективные меры по раннему выявлению рака этой локализации. Москва в 2002 году стала первым субъектом Российской Федерации, реализующим программу системного скрининга заболеваний шейки матки.

Организация раннего активного выявления заболеваний шейки матки является одной из приоритетных задач Департамента здравоохранения Москвы. С этой целью в 2002 г. была утверждена подпрограмма «Целевая диспансеризация женского населения по выявлению заболеваний шейки матки» (приказ Департамента здравоохранения № 103 от 05.03.2002 г.). Программой предусмотрен цитологический скрининг женщин в возрасте 35—69 лет, с периодичностью 1 раз в 3 года.

Эффективность любого скрининга в большой степени зависит от охвата им целевых групп женского населения.

Скринингу подлежат 1 620 000 женщин, ежегодно— 540 тыс. женщин.

За 2002—2004 гг. обследовано 1 113 621 женщина (68,7% от должного);

за 2005—2007 гг. обследовано 1 561 352 женщины (96,4% от должного);

в 2008—2010 г. обследовано 1 652 768 женщин (102,0% от должного).

С 2011 г. скринингу подлежит 1 680 000 женщин в возрасте 35—69 лет, ежегодно— 560 000. Скринингу подлежит 75% возрастной группы, так как в среднем 25% уже имеют какую-либо гинекологическую патологию и не могут входить в скрининговую группу. В 2011 г. обследовано 567 413 женщин (101,3 от годового плана).

За период с 2002 по 2011 гг. выявлен инвазивный рак шейки матки у 1 938 женщин (0,04% от прошедших скрининг) (I и II стадии составили 94,4%); рак *in situ*— у 1 292 (0,03%); дисплазия 1 ст.— у 15 991 (0,3%), дисплазия 2 ст.— у 7 580 (0,2%), дисплазия 3 ст.— у 3 626 (0,07%); фоновые заболевания— у 411 153 (8,4%).

Внедрение целевой диспансеризации женского населения по выявлению заболеваний шейки матки позволило улучшить ряд показателей среди женщин скринингового возраста:

—повысился удельный вес I—II стадий рака шейки матки среди впервые выявленных больных с 68,4% в 2002 г. до 73,6% в 2011 г.;

—уменьшился удельного веса III—IV стадий рака шейки матки среди впервые выявленных больных с 31,5% в 2002 г. до 26,7% в 2011 г.;

—отношение выявленных неинвазивных случаев рака шейки матки к инвазивным в 2001 г. составляло 1:5,8, а в 2011—1:4,3.

—увеличивается разрыв показателей заболеваемости и смертности на 100 тыс. женского населения с 8,1 в 2001 г. до 13,0 в 2011 г., так как темпы роста смертности ниже темпов роста заболеваемости.

Выживаемость онкологических больных (методология расчета показателей и фактические данные)

В. М. Мерабишвили

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

Цель и задачи исследования: существенно расширить численность административных территорий России, на которых используются современные методы оценки эффективности противораковой борьбы по международным стандартам.

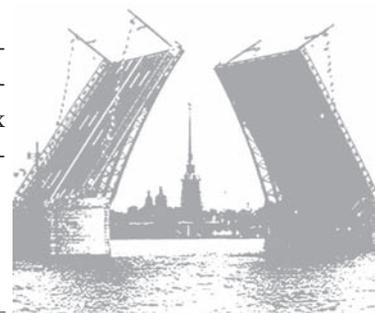
Материалы и методы. Прослежена выживаемость более 265 000 больных злокачественными новообразованиями в Санкт-Петербурге с расчетами наблюдаемой и относительной выживаемости с 1994 по 2010 год. Углубленная разработка 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости проведена с расчетом пола, возраста, 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 0151 «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 годичной 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 %.

Положительная динамика выживаемости коснулась не всех локализаций опухолей. Существенные успехи выявлены в лечении детских контингентов, особенно злокачественных лимфом.

Выводы. Широкое внедрение в территориальных раковых регистрах России расчета показателей выживаемости онкологических больных по международным стандартам позволит объективно оценить эффективность проводимых противораковых мероприятий и получить возможность объективно оценить онкологическую ситуацию в сравнении с передовыми экономически развитыми странами.



**Медиана кумулятивной наблюдаемой выживаемости
больных злокачественными новообразованиями с учетом
посмертно зарегистрированных больных
на популяционном уровне (1995 – 2008)**

В. М. Мерабишвили

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

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.

Медиана выживаемости онкологических больных—показатель, определяющий период времени, за который погибает половина больных исследуемой группы.

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

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.

Полученные нами впервые в России на популяционном уровне расчеты показателей медианы выживаемости онкологических больных по данным Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга могут послужить хорошим ориентиром (и даже справочным материалом) для популяционных раковых регистров страны, для включения этого показателя в комплекс оценки эффективности противораковой борьбы на административных территориях.

Медиана выживаемости онкологических больных Санкт-Петербурга представлена в динамике за 4 периода наблюдения (1995—1997 гг.; 1998—2000 гг.; 2001—2003 гг.; 2004—2006 гг.) с учетом и без учета посмертно зарегистрированных больных.

Общее число наблюдений составило 290 963 больных, в том числе 137 003 мужчин и 153 960 женщин.

Прежде всего, следует отметить, что за сравниваемый период медиана кумулятивной наблюдаемой выживаемости (без посмертно учтенных) возросла с 2 лет до 2,8 года или на 40 %.

Существенно ниже показатель выживаемости, исчисленный для больных злокачественными новообразованиями с посмертно учтенными пациентами, хотя показатель так же возрос с 1,4 года до 1,9 года или на 35,7 %.

Рост величины общего показателя медианы выживаемости для всех новообразований был различным для мужчин и женщин. Величина медианы выживаемости

для мужчин возросла с 1,2 до 1,4 года или на 16,6% (16,1%), для женщин — на 54% (56,2%). В скобках — величина роста медианы выживаемости указана с учетом посмертно-зарегистрированных онкологических больных.

Представленные материалы свидетельствуют о том, что не по всем локализациям злокачественных новообразований медиана выживаемости возросла, а по некоторым даже уменьшилась. Это относится к раку желудка (у мужчин и женщин), раку легкого (у мужчин и женщин), злокачественным новообразованиям головного мозга (у мужчин), лейкемии (у мужчин).

По многим локализациям опухолей с низким уровнем летальности, нам не удалось рассчитать показатель медианы выживаемости, т.к. период расчета еще не наступил и эту процедуру нам предстоит осуществить позднее.

Популяционные раковые регистры других территорий России, работающие по международным стандартам вполне могут использовать методику расчета медианы кумулятивной наблюдаемой выживаемости для получения объективной оценки проводимых противораковых мероприятий.

Нами проведены расчеты медианы выживаемости и по основным возрастным группам с учетом и без учета других новообразований кожи (С44) и посмертно учтенных больных. Закономерность резкого снижения величины медианы с увеличением возраста очевидна.

Нерешенные методологические и организационные формы противораковой борьбы

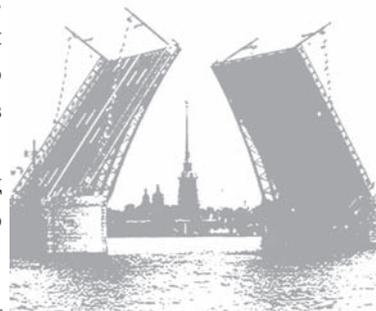
В.М. Мерабишвили

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

В 1950 году Министерство здравоохранения СССР издает специальный приказ о введении обязательной медицинской документации на онкологических больных. С 1953 года на всей территории страны вводить обязательную и повсеместную регистрацию больных злокачественными новообразованиями. Обязательный учет всех умерших на всей территории страны (а не только в городских поселениях) вводится с 1956 года. К 1970 году в стране сформировалась надежная система учета, и отчетности в созданной к этому времени онкологической службе, с возможностью проведения организационных мероприятий и онкоэпидемиологических исследований.

Любое научное исследование начинается с формирования классификаторов, тем более онкология. Главным для врача критерием ведения больного является заключение патоморфолога о степени злокачественности опухоли. Наука не стоит на месте, используемый в России 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 года. На предыдущих 2-х съездах мы обращали на это внимание (совместно с МНИОИ им. П.А. Герцена), однако наше предложение до сих пор остается без внимания. Это касается и других классификаторов.

— Минздраву России необходимо срочно издать распоряжение на переход в стране всей патологоанатомической службе и раковым регистрам на последнюю версию МКБ-0-3 (пусть даже в английской версии).



РАЗДЕЛ 2

ОРГАНИЗАЦИЯ И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

— Устарел и используемый в стране TNM-классификатор. Сейчас в мире используется TNM-7 (седьмого пересмотра) в России официально действует пятый пересмотр.

— Группа экспертов ВОЗ завершает подготовку к изданию очередного пересмотра классификатора болезней МКБ-11.

— Диспансерное наблюдение. 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». При принятии этого закона вместе с водой выбросили и «ребенка», не только в онкологической службе, но и для анализа материнской смертности, и смертности населения от других причин (при существующих положениях о диспансерном наблюдении заболевших). Например, в Северо-Западном федеральном округе России из 10 административных территорий в 5 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 (рак легкого, поджелудочной железы, злокачественных новообразований мозга и др. локализаций).

— Выживаемость больных. Расчет показателя наблюдаемой и относительной выживаемости при правильно организованной системе диспансерного наблюдения должен стать главным критерием оценки деятельности онкологической службы. 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.

— Активное выявление онкологических больных— это экспертная оценка районного онколога, каким образом, больному был установлен диагноз злокачественного новообразования, и было ли у лечащего врача (терапевта, акушера-гинеколога, уролога, хирурга, дерматовенеролога или другого специалиста) подозрение на наличие злокачественного новообразования. Сбор этих сведений затруднен, т.к. первичная медицинская документация не предусматривает учет такого признака. Кроме того, порой многократная смена пациентам лечащего врача общей практики (не онколога) не позволяет удержать такой тип информации.

— Информационные системы должны обеспечивать органы управления здравоохранения надежными данными. В настоящее время на всех административных территориях России созданы территориальные раковые регистры, подавляющая часть которых не соответствует международным требованиям. Последние 30 лет только данные ракового регистра Санкт-Петербурга (Ленинграда) представлены в монографиях МАИР «Рак на 5 континентах». Практически ни на одной административной территории страны раковые регистры не обеспечены полностью квалифицированными сотрудниками в соответствии с рекомендациями Минздрава по штатному обеспечению, (в том числе, и районные раковые регистры крупных городов).

Теоретическая вероятность и реально оказанная помощь онкологическим больным, подлежащим радикальному (специальному) лечению (популяционное исследование)

В.М. Мерабишвили

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

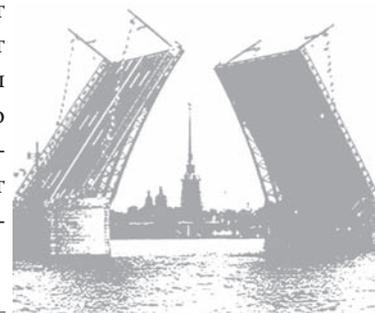
Государственная отчетность Ф. №35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» позволяет только частично ответить на вопрос о количестве онкологических больных, закончивших специальное лечение из числа первичных учтенных в отчетном году. Мы неоднократно предлагали изменить существующий порядок оценки количества больных, получивших специальное лечение, и предлагали для анализа брать не отчетный, а предыдущий год. Сегодня, согласно принятой инструкции больные, закончившие специальное лечение в отчетном году, но начавшие его в предыдущем, не учитываются, как и те, кто начал лечение в отчетном году и закончит его в последующем. Реальное число больных, получивших и закончивших специальное лечение из числа подлежащих радикальному лечению вероятно в 2 раза выше, чем получаемые из отчета ф. №35.

База данных популяционного ракового регистра позволяет получить более качественную информацию в этом плане, причем по всем локализациям злокачественных новообразований с учетом пола и возрастных групп больных.

Казалось бы, больные, подлежащие радикальному лечению (т.е. больные, выявленные в ранней стадии заболевания) должны подвергнуться лечению в 100% от числа зарегистрированных. Вместе с тем проведенный нами анализ показал, что из 68 916 больных, подлежащих специальному лечению, лечение получили 48 069 человек или 69,8%, это заболевшие с локализованным опухолевым процессом и высокой вероятностью излечения от данной патологии. Однако имеется еще большая группа больных с распространенным злокачественным процессом—30 732 человек, также получающая лечение, но имеющая значительно меньшие показатели наблюдаемой и относительной выживаемости и получающие паллиативное лечение. В итоге получается, что из всех учтенных больных, выявленных в ранних стадиях заболевания за 16 лет в Санкт-Петербурге (99 648 человек) специальное лечение получили меньше половины (48,2%). Еще меньше эта доля среди больных 70 лет и старше—37,0%.

Если среди всех злокачественных новообразований 62,8% мужчин получили специальное лечение, то по раку печени только 6,6%, раку поджелудочной железы—15,8%, раку легкого—32,3%. Зато по меланоме этот показатель составил 94,2%, злокачественным новообразованиям яичка—96,0%, ободочной кишки—78,7%. Близка к этой картина и для женщин. Специальное лечение получили 5,0% больных раком печени, 11,0%—больных раком поджелудочной железы, 19,8%—больных раком пищевода. Максимальные показатели выявлены для злокачественной меланомы—95,8%, рака щитовидной железы—95,5%, рака эндометрия—87,6%.

Огромное значение при планировании проведения специального лечения имеет возраст больных. Наше исследование показало, что среди больных в возрасте от 0 до 49 лет специальное лечение получили более 90% больных. Среди этой группы больных отказов от лечения было 3—4%, как и противопоказаний к проведению лечения. Среди больных старших возрастных групп, подлежащих специальному лечению, его получили: больные в возрасте 70—84 лет—59,1%; в возрасте 85 лет и старше—32,8%. Здесь же и самые высокие удельные веса больных имевших противопоказания к лечению, соответственно 31,4% и 55,8%.



О необходимости обязательного использования комплекса программного обеспечения «Выживаемость больных» в популяционных раковых регистрах России

В. М. Мерабишвили¹, Т. Л. Цветкова²

¹ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

² ООО «Новел-СПб», Санкт-Петербург

В России создана обширная сеть популяционных раковых регистров. Начала формироваться единая база данных Государственного ракового регистра. Однако, крайне ограниченное число территорий использует комплекс программного обеспечения «Выживаемость» для расчета наиболее объективного критерия оценки деятельности онкологической службы. Особую обеспокоенность вызывает ограничение доступа к персонифицированным данным ученых и главных специалистов онкологических учреждений, что приводит к резкому искажению государственной отчетности по оценке эффективности лечения онкологических больных. Ни о каких расчетах показателей выживаемости больных на этих территориях не может быть и речи, включая показатель одногодичной летальности. Вместе с тем, до настоящего времени сохраняется практика подмены показателей 5-летней выживаемости процентным критерием накопленных контингентов онкологических больных, состоящих под наблюдением 5 и более лет. Не все показатели выживаемости пригодны для сравнения уровней выживаемости по различным территориям, тем более накопленные контингенты в базе данных районного онколога. Каждый критерий имеет свое предназначение. Сравнение данных выживаемости должно осуществляться только на основе расчета показателей относительной выживаемости. Сравнить уровни показателей даже на основе наблюдаемой выживаемости в соответствии с международными требованиями некорректно. Еще один подводный камень в получении объективной оценки эффективности противораковой борьбы — контингенты больных, состоящих на учете 5 и более лет. Выдавать за 5-летнюю выживаемость накопленные контингенты онкологических больных бессмысленно. Рассмотрим это на двух примерах: злокачественных новообразованиях губы (C00) и желудка (C16). Удельный вес накопленных контингентов онкологических больных в целом по России, состоящих под наблюдением 5 и более лет (51,0%) близок к реальной величине относительной 5-летней выживаемости (42,1% — мужчины; 57,9% — женщины — БД ПРР Санкт-Петербурга). Теперь посмотрим, из каких величин формируется, так называемая, 5-летняя выживаемость в среднем по России равная 51,0%. Накопленные (5 и более лет) контингенты больных с диагнозом злокачественного новообразования губы в среднем по России составляют 74,1%, тогда как реальные показатели по БД ПРР Санкт-Петербурга составили для мужчин 93,3%, для женщин 100%. Данные Eurocare-4 (средняя по Европе) близки к нашим данным — мужчины 93,2%, женщины — 91,5%. Обратный процесс мы выявили для рака желудка (РЖ), не снижение величины реального показателя, а резкое его завышение. Накопленные контингенты (5 лет и более) по России составили 53,2% (а по ряду территорий — 60–70%). Тогда, как реальная величина 5-летней относительной выживаемости больных РЖ, составляет для мужчин 26,8%, для женщин 27,8% (БД ПРР Санкт-Петербурга) и 22,9% для мужчин; 25,8% для женщин по программе Eurocare-4. Медиана выживаемости по раку печени 3 месяца, а на 5 административных территориях России удельный вес больных «состоящих под наблюдением» 5 и более лет, более 50%. Вероятно 90 и более процентов из них «мертвые души».

Отдел организации противораковой борьбы НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова приглашает онкологов административных территорий России для обучения по программе расчета всех видов показателей выживаемости онкологических больных.

Экологические аспекты онкологической заболеваемости населения Республики Татарстан и Ульяновской области

Г. Х. Михеева, И. Г. Гатауллин, Р. Г. Биктемирова
ГБОУ ДПО КГМА Минздрава РФ, Казань

Онкологическая ситуация в России характеризуется высоким уровнем заболеваемости, быстрыми темпами прироста, высоким удельным весом запущенных форм рака, неравномерностью поражения населения опухолями в различных регионах Российской Федерации.

Цель исследования. Изучение зависимости популяционного риска злокачественных новообразований от комплекса внешних воздействий.

Материалы и методы. Для анализа сложившейся ситуации и поиска путей ее решения нами изучена заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований в двух субъектах Среднего Поволжья — республике Татарстан и Ульяновской области за период с 1999 по 2009 гг., а также характеристика среды обитания жителей этих регионов.

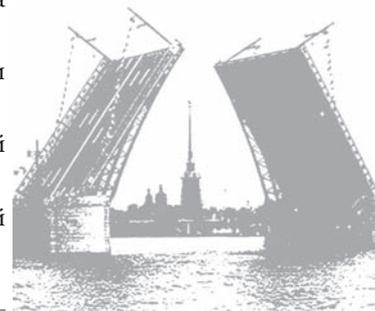
Исходя из поставленной цели, нами проанализированы показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями и конкретные характеристики среды обитания населения указанных регионов — состояния атмосферного воздуха, содержания металлов в почве и растениях.

Результаты собственных исследований. Обработка полученных данных методом математического корреляционного анализа позволила установить достоверное влияние вредных выбросов промышленных предприятий и транспорта в атмосферу, высокое содержание в почве и растениях тяжелых металлов на уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями.

При определении коэффициента нагрузки (отношение объема суммарных выбросов от стационарных источников к количеству населения, проживающего на данной территории, т.е. кг. на 1 человека) выявлена достоверная корреляция между загрязненностью атмосферного воздуха и заболеваемостью раком легкого, раком мочевого пузыря, желудка и раком ободочной и прямой кишки (коэффициенты корреляции 0,37; 0,42; 0,38; 0,4; и 0,36 соответственно).

В связи с формированием техногенных аномалий, которые свидетельствуют о загрязненности окружающей среды, проведено сравнительное изучение онкологической заболеваемости с концентрацией в почве солей тяжелых металлов. Установлена корреляционная связь между высокой концентрацией в почве:

- никеля с высокими показателями заболеваемости раком ободочной кишки (коэффициент корреляции 0,57) и прямой кишки (коэффициент корреляции 0,62);
- хрома с высокими показателями заболеваемости раком ободочной и прямой кишки (коэффициент корреляции 0,47 и 0,59 соответственно);
- меди с высокими показателями заболеваемости раком ободочной и прямой кишки (коэффициент корреляции 0,55 и 0,67 соответственно);



Полученные результаты исследований позволили выявить достоверно более высокое содержания кадмия и никеля в почве в районах с высокой заболеваемостью раком легкого и мочевого пузыря (коэффициент корреляции 0,57 и 0,79).

Также с высокой степенью достоверности выявлено влияние высокого уровня содержания в почве урана на заболеваемость раком легкого и мочевого пузыря (коэффициент корреляции 0,41 и 0,50).

Закключение. Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о влиянии комплекса факторов окружающей среды на заболеваемость онкологической патологией населения Республики Татарстан и Ульяновской области — опухолями легкого, кожи, мочевого пузыря и желудочно-кишечного тракта.

Оптимизация процесса курации онкологических больных IV клинической группы

И.П. Мошуров, Б.Б. Кравец, Н.Р. Колосова, А.А. Серeda
БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»

Из состоящих на учете в Воронежской области на конец 2012 года 54 936 онкологических больных 787 отнесены к IV клинической группе. Из них под наблюдением до 3-х лет — 215 (27,3%), до 4 — 165 (20,9%), до 5 лет — 109 (13,9%), свыше 5 лет — 298 (37,9%).

Достаточно длинные сроки наблюдения диктуют необходимость поддержания у больных достойного качества жизни.

Ведение этой категории пациентов осуществляют участковые врачи. Анализ эффективности оказываемой им медицинской помощи позволил сделать следующие выводы: участковые терапевты проводят только симптоматическую терапию, целенаправленное обследование пациентов в динамике не практикуется, юридические и психологические проблемы не решаются, обезболивающая терапия неполноценная. Это обусловлено устоявшимся за многие десятилетия положением о том, что такие пациенты incurable; недостаточной онкологической грамотностью врачей лечебной сети; отсутствием стандартов тактики ведения онкологических больных IV клинической группы; незнанием врачами неонкологического профиля возможностей специального паллиативного их лечения.

Нами обоснован посиндромный подход в курации этой группы пациентов. Наиболее важные синдромы: метаболических нарушений, коагулопатический, респираторных нарушений, метастатического поражения отдельных органов, анемический, экссудативный, инфекционных осложнений на фоне нейтропении, неотложных состояний.

С целью оптимизации тактики ведения больных с распространенным опухолевым процессом на базе данных литературы и собственного опыта нами разработаны функциональные стандарты с использованием посиндромного подхода. Это алгоритмы тактики участкового врача с описанием клинической симптоматики, определением маршрутизации больного, лечебных мероприятий. Последние включают паллиативные хирургические вмешательства при стенозировании полых органов, дыхательных и мочевыводящих путей; сдавлении магистральных сосудов и нервных стволов, кровотечениях; паллиативное лучевое лечение для достижения противоболевого или противовоспалительного эффекта, ликвидации синдромов, требующих неотложных мероприятий; паллиативную терапию цитостатическими препаратами;

гормонотерапию. И только при невозможности оказания паллиативной специализированной помощи проводят симптоматическое лечение.

Таким образом, к курации онкологических больных IV клинической группы должны быть привлечены не только участковые терапевты, но и онкологи, нейрохирурги, торакальные хирурги, эндоскописты, психотерапевты. Алгоритмы ведения этих пациентов участковым врачом позволяют своевременно воспользоваться консультацией узкого специалиста, при показаниях направить больного в стационар.

Смертность от рака легкого городского и сельского населения Томской области

И. Н. Одинцова, Л. Ф. Писарева, О. А. Ананина, В. А. Воробьев
НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск

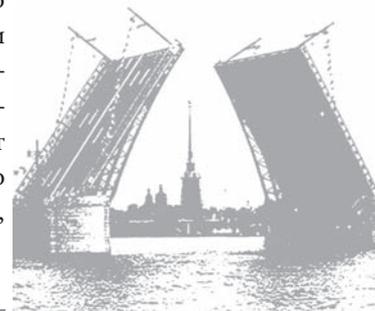
Рак легкого является наиболее распространенной формой злокачественных новообразований в популяции мира и Российской Федерации. Среди 12-ти административных территорий, входящих в состав СФО, по заболеваемости РЛ у мужского населения Томская область находится на 5-м ($69,8 \pm 3,6 / 0000$), женского — на 4-м месте ($11,0 \pm 1,1 / 0000$).

Цель исследования: ретроспективный эпидемиологический анализ смертности от рака легкого (РЛ) городского и сельского населения Томской области за 2001 — 2010 гг.

Материалы и методы. Использованы данные официальной учетно-отчетной медицинской документации и территориального органа федеральной службы государственной статистики. Рассчитывались показатели, применяемые в онкологии.

Результаты. Из 21 686 человек умерших от ЗНО 67,9% проживали в городских поселениях (2001 — 2010 г.). От РЛ умерло 4 254 человека, из них 63,4% — горожане. У мужчин из общего числа умерших удельный вес городских жителей составил 62,1%, у женщин — 69,3%. В структуре онкологической смертности сельского (32,2%) и городского (28,2%) мужского населения области рак легкого занимал 1-е место. У женского сельского населения области рак легкого (8,0%, 3-е место в структуре онкологической смертности), его удельный вес выше, чем у городского населения (7,3%, 4-е место).

Стандартизованный показатель смертности от РЛ населения сельских поселений ($32,2 \pm 0,8 / 0000$) статистически значимо выше, чем жителей городских поселений ($29,3 \pm 0,6 / 0000$) ($p \leq 0,05$) (2001 — 2010 гг.). С 2001 по 2010 г. показатели изменялись в пределах доверительного интервала, при наметившейся тенденции роста ($r = 0,4$) интенсивных показателей у сельских жителей. Среди основных локализаций ЗНО показатели смертности от новообразований трахеи, бронхов, легкого у мужского населения, проживающего как в городах ($65,4 \pm 1,4 / 0000$), так и в сельской местности ($67,6 \pm 1,9 / 0000$), имеют наибольшие значения. У женского населения области, живущего как в городе, так и на селе, наиболее высокими являются показатели смертности от рака молочной железы и желудка. У горожан по значимости затем следует РЛ ($8,2 \pm 0,4 / 0000$), у сельских жителей — рак шейки матки ($8,1 \pm 0,6 / 0000$) и легкого ($7,4 \pm 0,5 / 0000$). Средний возраст умерших от РЛ сельских жителей (62,9 года) меньше, чем у городских (63,9 года).



Риск умереть от рака легкого в течение жизни (0—74 года) в 2010 г. был выше у жителей сельских поселений (4,08 % и 3,38 % соответственно). В динамике у мужчин, проживающих в городах, он имел тенденцию к снижению (2001 г.— 8,04 %, 2010 г.— 7,65 %), у сельчан— к росту (2001 г.— 6,80 %, 2010 г.— 8,3 %). Кумулятивный риск умереть от РЛ у женщин как в городской, так и в сельской местности, имел тенденцию роста (городские поселения: 2001 г.— 0,74 %, 2010 г.— 0,80 %, сельские поселения: 2001 г.— 0,87 %, 2010 г.— 0,96 %).

Заключение. В Томской области показатели смертности и риска умереть от рака легкого выше у жителей сельских поселений, чем у горожан. На территории области необходима разработка и внедрение программы «Онкология», включающие мероприятия по профилактике и раннему выявлению данного заболевания.

Злокачественные новообразования в женской популяции Сибири и Дальнего Востока

И. Н. Одинцова, Л. Ф. Писарева, О. А. Ананина, А. П. Бояркина
НИИ онкологии СО РАМН, Томск

Злокачественные новообразования являются одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем современности, занимая лидирующие позиции среди причин смертности. Основой противораковой борьбы является профилактика заболевания. Для разработки профилактических мероприятий необходимы сведения о эпидемиологической ситуации.

Цель исследования: Оценка заболеваемости злокачественными новообразованиями (С00–С97) женского населения региона Сибири и Дальнего Востока за 2011 год.

Материалы и методы. Использованы данные официальной учетно-отчетной медицинской документации территориальных диспансеров и Федеральной службы государственной статистики. Рассчитывались структура заболеваемости (%), стандартизованные показатели заболеваемости (СП, мировой стандарт, $^0/_{0000}$), темп прироста за 10-летний период (2002— 2011 гг.).

Результаты. В структуре онкологической заболеваемости населения региона ведущую позицию занимают злокачественные новообразования молочной железы (19,5 %), кожи (13,8 %, с меланомой 15,5 %), ободочной кишки (6,5 %, тела (6,3 %) и шейки (6,2 %) матки, желудка (5,6 %), яичника (4,7 %) и легкого (4,6 %). В женской популяции региона наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы— 36,7 %. Стандартизованные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями составляют $234,0 \pm 1,1^0/_{0000}$. Высокие показатели заболеваемости регистрируются в Сахалинской ($296,1 \pm 9,1^0/_{0000}$), Иркутской ($265,2 \pm 4,0^0/_{0000}$), Магаданской ($263,7 \pm 16,0^0/_{0000}$), Новосибирской ($256,0 \pm 3,7^0/_{0000}$) областях и Камчатском крае ($260,5 \pm 10,8^0/_{0000}$), более низкие— в республиках Тыва ($179,4 \pm 11,1^0/_{0000}$), Саха (Якутия) ($188,7 \pm 5,9^0/_{0000}$), Бурятия ($192,1 \pm 5,6^0/_{0000}$), Алтай ($196,7 \pm 12,8^0/_{0000}$) и в Амурской области ($207,7 \pm 5,9^0/_{0000}$). За 10-летний период отмечается рост стандартизованных показателей заболеваемости с темпом прироста— 20,3 %, высокий прирост показателей наблюдался при новообразованиях почки (44,9 %), меланомы кожи (33,6 %) и тела матки (28,0 %). Среди территорий высокий темп прироста заболеваемости отмечается в Камчатском крае (46,0 %), Иркутской (36,9 %), Магаданской (34,2 %)

и Сахалинской (33,2%) областях. В Сахалинской области выросли показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями лимфатической и кроветворной ткани (на 115,2%), головного мозга (на 108,2%), шейки матки (на 102,1%), в Магаданской области — шейки матки (на 125,6%), лимфатической и кроветворной ткани (на 106,3%), поджелудочной железы (на 90,9%). В Камчатском крае самый большой темп прироста наблюдался при опухолях желчного пузыря (112,8%), кожи (113,4%), яичников (72,8%). В Иркутской области самый высокий темп прироста фиксировался при заболеваниях печени (92,0%), кожи (84,5%), головного мозга (90,3%).

Заключение. Таким образом, в регионе злокачественные новообразования молочной железы и кожи сохраняют лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости. В динамике отмечается рост стандартизованных показателей заболеваемости рака почки, меланомы и кожи, тела матки, что необходимо учитывать при обосновании мероприятий по профилактике и ранней диагностике злокачественных новообразований.

Основные показатели состояния онкологической помощи населению России в 2012 году

Г.В. Петрова, Е.В. Вихарева, В.В. Старинский, О.П. Грецова, М.Ю. Простов
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ России, Москва

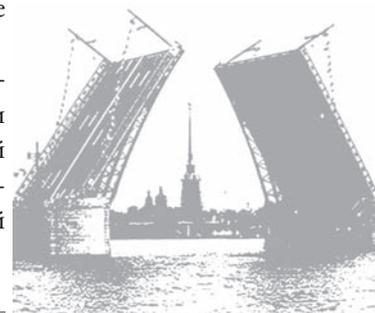
Заболеваемость злокачественными новообразованиями. В 2012 г. в Российской Федерации впервые в жизни выявлено 525 931 случаев злокачественных новообразований (в том числе, 240 938 и 284 993 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Прирост данного показателя по сравнению с 2011 г. составил 0,7%.

«Грубый» показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями на 100 000 населения России составил 367,9 (все показатели рассчитаны на численность населения 2011 г.), что на 0,7% выше уровня 2011 г. и на 18,0% выше уровня 2002 г. Стандартизованный показатель (мировой стандарт возрастного распределения) составил 231,4 (в 2011 г. — 228,1), прирост за 10-летний период — 10,4%.

Контингент больных со злокачественными новообразованиями, состоявших на учете в онкологических учреждениях России. На конец отчетного 2012 г. контингент больных составил 2 995 566, т.е. 2,1% населения страны. Из них сельские жители составили 20,5%.

1 529 942 пациентов или 51,1% всех больных со злокачественными новообразованиями, находившихся под наблюдением онкологических учреждений, состояли на учете 5 лет и более. В территориях данный показатель варьировал от 26,5% в Республике Чечня, 35,8% в Приморском крае, 39,3% в Чукотском автономном округе, 40,6% в Псковской области, 41,1% в Республике Ингушетия до 60,1, 59,4, 58,7, 57,7 и 57,1% в Забайкальском крае, Республике Карелия, Тверской области, Республике Башкортостан, Калининградской области соответственно.

Основной объем контингентов больных (без учета группы больных с опухолями кожи без меланомы — 12,1%) формируется из пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы (18,2%), тела матки (7,1%), лимфатической и кроветворной ткани (5,6%), ободочной кишки (5,6%), шейки матки (5,5%), желудка (4,5%), предстательной железы (4,5%), прямой кишки (4,3%), щитовидной железы (4,3%) и трахеи, бронхов, легкого (4,1%) (суммарно 58,0%).



Среди больных, наблюдавшихся 5 лет и более, больший удельный вес составляют пациенты с опухолями молочной железы (20,6%), тела (8,3%) и шейки (7,0%) матки, лимфатической и кроветворной ткани (5,8%), щитовидной железы (5,4%), ободочной кишки (5,4%), желудка (4,7%), прямой кишки (4,2%), почки (4,0%), яичников (3,5%), трахеи, бронхов, легкого (3,1%).

Показатель распространенности злокачественных новообразований в массиве населения России достиг в 2012 г. 2095,4 на 100 000 населения, что выше уровня 2002 г. (1548,5) на 37,2%. Рост данного показателя обусловлен как ростом заболеваемости и выявляемости, так и увеличением выживаемости онкологических больных.

Максимальные значения данного показателя отмечены в Курской области (2817,4), Краснодарском крае (2682,6), Калужской (2557,8), Московской (2520,4) областях, Республике Карелия (2519,5); минимальные — в республиках Тыва (656,9), Дагестан (659,3), Ингушетия (797,4), Чукотском автономном округе (1008,5).

Индекс накопления контингентов больных со злокачественными новообразованиями вырос по сравнению с 2002 г. с 5,1 до 6,2. Наиболее высокие показатели отмечены в Ямало-Ненецком автономном округе (7,8), Московской области (7,7), Санкт-Петербурге (7,7), Республике Карелия (7,5), Забайкальском крае (7,1); низкие — в Чукотском автономном округе (3,7), Республике Тыва (4,2), Магаданской области (4,3), Республике Хакасия (4,7), Астраханской (4,7), Сахалинской (4,7) областях.

Основные показатели, характеризующие лечебный компонент онкологической помощи населению России в 2012 году

Г.В. Петрова, Е.В. Вихарева, В.В. Старинский, О.П. Грецова
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва

В 2012 г. в онкологических учреждениях России среди всех выявленных в отчетном году злокачественных новообразований 51,8% (262 707 опухолей) были пролечены по радикальной программе, радикальное лечение 11,3% опухолей (57 132) не было закончено и будет продолжено в 2013 г. Число опухолей, лечение которых закончено, от числа опухолей I—III стадии составило 72,0%. Отношение суммы опухолей, радикальное лечение которых закончено, будет продолжено, не проводилось по причине отказа больного или противопоказаний, к числу опухолей, подлежащих радикальному лечению, составило в 2012 г. 91,4%.

В 2012 г. 13 254 опухоли не были радикально пролечены по причине отказа больного (опухоли I—II стадии составили 42,2%), что составило 2,6% общего числа вновь выявленных опухолей и 3,6% опухолей I—III стадии. В 2012 г. 44 188 938 опухолей не были радикально пролечены по причине противопоказаний (опухоли I—II стадии составили 30,3%), что составляет 9,3% общего числа вновь выявленных злокачественных новообразований и 12,9% от опухолей I—III стадии.

Существенные различия наблюдаются в величине показателя завершенности радикального лечения разных нозологических групп злокачественных новообразований — наиболее низкий при злокачественных новообразованиях печени, поджелудочной железы, трахеи, бронхов, легкого, пищевода, желудка, глотки и предстательной железы; наиболее высокий при злокачественных новообразованиях молочной железы, шейки и тела матки, щитовидной железы, губы, при меланоме кожи. Удельный вес хирургического метода, как самостоятельного вида лечения, составил 50,4% (2011 г. — 49,5%), доля наиболее эффективного комбинированного или комплексного

метода—32,9% (2011 г.—31,8%), доля лучевого метода—11,3% (2011 г.—13,2%). Высокие показатели применения хирургического метода в качестве самостоятельного вида радикального лечения отмечены при раке почки (89,3%), щитовидной железы (86,1%), ободочной кишки (70,8%), желудка (69,1%), мочевого пузыря (63,1%), соединительной и других мягких тканей (62,1%), поджелудочной железы (61,5%), кожи (кроме меланомы) (60,3%), прямой кишки (55,8%), при меланоме кожи (79,7%).

Показатель частоты применения лучевого метода в качестве самостоятельного вида лечения преобладал при злокачественных опухолях губы (56,9%), кожи (кроме меланомы) (36,3%), шейки матки (31,0%), гортани (27,4%), глотки (25,6%), полости рта (24,0%). Лекарственная терапия как самостоятельный метод противоопухолевого лечения применялась при злокачественных новообразованиях лимфатической и кроветворной ткани—лейкемиях (96,4%), лимфомах (65,7%). Комбинированный или комплексный метод использовался в наибольшем объеме при лечении злокачественных новообразований яичников (77,2%), молочной железы (70,0%), тела матки (56,7%), гортани (47,7%), печени (45,5%), полости рта (43,0%), костей и суставных хрящей (42,7%), предстательной железы (42,0%), легкого (41,8%), прямой кишки (41,1%), поджелудочной железы (38,5%), глотки (37,7%), соединительной и других мягких тканей (36,9). Химиолучевой метод в качестве самостоятельного вида лечения, в среднем, применялся у 2,1% больных. Наиболее высокие показатели использования этого метода отмечены при лечении злокачественных новообразований глотки (28,9%), полости рта (16,0%), шейки матки (10,3%), гортани (8,1%), трахеи, бронхов, легкого (7,3%), пищевода (5,8%), лимфом (16,4%). Показатель применения хирургического метода лечения в комбинации с другими методами в целом по России составил 83,3%. Лучевой метод в сочетании с другими методами нашел применение при лечении 13,4% злокачественных новообразований, в основном губы (57,8%), глотки (54,5%), шейки матки (41,3%), полости рта (40,0%), гортани (35,5%), пищевода (20,8%).

Лекарственный метод в сочетании с химиолучевым в основном использовался при лечении злокачественных новообразований лимфатической и кроветворной ткани (88,8%).

Рак шейки матки в Сибири и на Дальнем Востоке: эпидемиологические аспекты

Л. Ф. Писарева¹, И. Н. Одинцова¹, О. А. Ананина¹, А. П. Бояркина¹, Н. Н. Макарова², Т. Н. Чимитдоржиева³

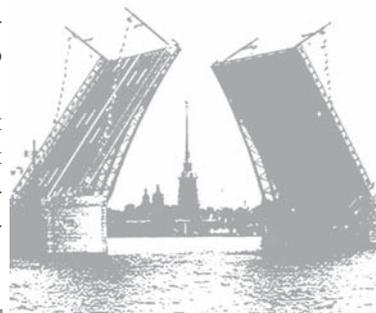
¹ НИИ онкологии СО РАМН, Томск;

² Якутский научный центр комплексных медицинских проблем Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Якутск;

³ Бурятский государственный университет, Улан-Удэ

Рак шейки матки остается одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований в женской популяции мира. По данным МАИР, ежегодно в мире регистрируется более 530 тыс. новых случаев заболевания.

Цель работы: оценить эпидемиологическую ситуацию по раку шейки матки в регионе Сибири и Дальнего Востока. Материалы и методы. Информационной основой послужили данные официальной учетно-отчетной медицинской документации специализированных учреждений региона и Федеральной службы государственной статистики.



Результаты. На территории региона проживает более 13,8 млн. женщин. В 2010 г. было зарегистрировано 2999 больных раком шейки матки (РШМ). За 10 лет число заболевших увеличилось на 6,6%. В структуре онкологической заболеваемости женской популяции он занимает 5-е (6,2%), среди гинекологических раков — 1-е место.

Показатели заболеваемости выше среднероссийских данных, в СФО они составили 15,8, в ДВФО — 16,8 на 100 тыс. населения (РФ — 13,7). К территориям повышенного риска относятся Забайкальский (28,1⁰/0000) и Камчатский (23,1⁰/0000) края, Сахалинская (23,1⁰/0000) и Томская (20,4⁰/0000) области, Республика Тыва (20,7⁰/0000). Сложилась неблагоприятная тенденция, связанная с ростом заболеваемости среди молодых женщин. Средний возраст больных за 10 лет снизился на 3,6 года (с 51,4 до 48,2 года) (РФ — 51,9 лет). Самый молодой средний возраст больных в Забайкальском крае (41,4 года), Республике Бурятия (45,7 года) и Иркутской области (47,3 года). В динамике отмечался рост заболеваемости. Темп прироста стандартизованных показателей с 2001 по 2010 г. составил в СФО 7,5%, в ДВФО — 17,5%.

В структуре смертности от ЗНО женской популяции региона РШМ занимает 5-е место. В 2010 г. 1271 женщина умерла от данного заболевания. Стандартизованный показатель смертности (6,3 на 100 тыс. женского населения) в регион выше среднероссийского (РФ — 5,1). Высокая смертность от рака шейки матки в республиках Алтай (11,0⁰/0000), Тыва (10,4⁰/0000), Бурятия (8,7⁰/0000), Сахалинской области (9,4⁰/0000), Забайкальском (7,9⁰/0000) и Приморском (8,2⁰/0000) краях.

На конец 2010 г. состояло на учете в специализированных учреждениях региона 441 085 больных злокачественными новообразованиями ($\approx 1,6\%$ населения), 28 849 пациентов (6,5% от общего числа) состояли на учете с РШМ, из них 66,4% — 5 лет и более. Показатель распространенности достиг в СФО 118, в ДВФО — 89,5 на 100 тыс. населения. Максимальные значения данного показателя наблюдались в Алтайском (131,4⁰/0000), Забайкальском (211,1⁰/0000), Камчатском (127,2⁰/0000) краях и Р. Алтай (132,4⁰/0000), минимальные — в Хабаровском крае (77,6⁰/0000) и Республике Тыва (89,1⁰/0000) (РФ — 112,6⁰/0000).

Рак шейки матки — форма злокачественного новообразования, для выявления которой существует налаженная система профилактических осмотров, имеется распознаваемая преклиническая фаза, длительный этап развития, однако в СФО только 28,4%, в ДВФО — 14,6% больным от числа первично выявленных диагнозов поставлен при проведении профосмотров (РФ — 28,9%).

Таким образом, только массовые скрининговые обследования женщин на основании популяционно-ориентированных организованных программ, наряду с ростом культуры населения позволяют снизить заболеваемость и смертность от РШМ.

Эпидемиология первично множественных злокачественных опухолей у больных раком желудка

С.А. Поликарпов, Г.Н. Писаревский, И.Ю. Яковенко, О.А. Ядыков, Х.И. Муталов,
Е.К. Осипова

ГБУЗ «ОКД № 1 ДЗМ», Москва;

ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Задача исследования. Установить частоту встречаемости и закономерности распределения первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) у больных раком желудка.

Материал и методы. В 2000—2012 годах в ОКД № 1 наблюдалось 1806 больных первичным раком желудка. Среди них 190 пациентов имели первично-множественные злокачественные опухоли (10,5%).

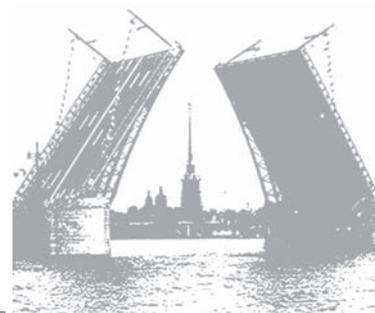
Результаты. Среди больных изолированным раком желудка было 853 (52,%) мужчины и 763 (47,2%) женщины. Среди больных с ПМЗО при раке желудка мужчин было 101 (53,2%), женщин—89 (46,8%). Две злокачественные опухоли были у 162 больных, 3— у 24, 4— у 3 и 5— у 1 больного. Три и более ПМЗО наблюдалось у 14,7% больных с множественными опухолями. Всего у 190 больных раком желудка имелось 223 другие первично злокачественные опухоли. Метакронные ПМЗО отмечены у 131 больного (69%), синхронные—у 44 (23,1%), метакронно-синхронные—у 12 (6,3%), синхронно-метакронные—у 2 (1,1%), синхронно-метакронно-синхронные—у 1 (0,5%). По локализации ПМЗО среди больных раком желудка распределились следующим образом: колоректальный рак— 51 (22,9%), рак молочной железы— 38 (17%), злокачественные опухоли женских половых органов— 18 (8,1%), рак предстательной железы— 18 (8,1%), рак кожи— 17 (7,6%), рак легкого— 14 (6,3%), рак гортани— 13 (5,8%), рак почки— 12 (5,4%), системные заболевания крови— 11 (4,9%), рак мочевого пузыря— 9 (4%), меланома кожи— 5 (2,2%), рак пищевода— 5 (2,2%), рак щитовидной железы— 5 (2,2%), рак челюстно-лицевой области— 3 (1,3%), другие локализации— 4 (1,8%).

Выводы.

1. Больные с ПМЗО при раке желудка составляют значительную долю этой категории больных—10,5%.

2. Распределение нежелудочных локализаций ПМЗО по частоте встречаемости в общем совпадает с аналогичными показателями в популяции.

3. Распределение по полу больных при изолированном раке желудка и с ПМЗО при раке желудка не отличается.



Особенности локализации первично множественных синхронных злокачественных опухолей в зависимости от пола

Т. Н. Попова

ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

С ростом онкологической заболеваемости растет число больных с первично-множественными синхронными опухолями. «Грубый» показатель заболеваемости первично-множественными злокачественными новообразованиями в Российской Федерации составил 9,5 на 100 тыс. населения (2010 г.). Доля синхронных опухолей 42,8%. От особенностей локализации первично-множественных синхронных злокачественных новообразований у мужчин и женщин зависит алгоритм диагностики полинеоплазий.

Проанализированы истории болезни 526 больных первично-множественными синхронными злокачественными новообразованиями. Средний возраст больных составил $57,8 \pm 0,5$ лет, мужчин — $59,6 \pm 0,7$, женщин — $56,8 \pm 0,6$ лет.

Две опухоли обнаружены у 510 больных ($97,0 \pm 0,7\%$), три опухоли — у 15 ($2,8 \pm 0,7\%$), четыре — у 1 ($0,2 \pm 0,2\%$). Всего у 526 больных выявлено 1069 злокачественных новообразований.

В анализируемой группе мужчин было 200 ($38,0 \pm 2,1\%$), женщин 326 ($62,0 \pm 2,1\%$), что свидетельствует о значительном преобладании последних ($p < 0,01$).

Полинеоплазии у мужчин развиваются чаще в пищеварительной системе ($43,0 \pm 2,5\%$), затем в дыхательной ($23,5 \pm 2,1\%$), мочевыделительной ($16,3 \pm 1,8\%$) и лимфатической ($2,5 \pm 1,8\%$). У женщин — в половой системе ($36,3 \pm 1,9\%$), коже и молочной железе ($33,9 \pm 1,8\%$) и эндокринной системе ($5,4 \pm 0,9\%$).

В пищеварительной системе локализовались 284 ($26,6 \pm 1,4\%$) опухолей. Самой частой локализацией полинеоплазий явился желудок, как у мужчин, так и у женщин. Затем в порядке убывания у женщин чаще поражалась ободочная ($18,2 \pm 3,7\%$), сигмовидная ($17,4 \pm 3,6\%$) и прямая кишка ($14,5 \pm 3,4\%$), а у мужчин полость рта ($21,8 \pm 3,1\%$), прямая кишка ($12,6 \pm 2,5\%$) и пищевод ($12,1 \pm 2,5\%$).

В органах половой системы имели место 268 ($25,1 \pm 1,3\%$) злокачественных опухолей. У женщин преобладает поражение тела матки ($37,8 \pm 3,1\%$). Второе место занимают яичники ($36,5 \pm 3,1\%$), третье — шейка матки ($22,0 \pm 2,7\%$). У мужчин наиболее частой локализацией злокачественной опухоли является предстательная железа ($85,2 \pm 6,8\%$).

240 ($22,5 \pm 1,3\%$) первично-множественных синхронных злокачественных новообразований локализовались на коже и ее производном — в молочной железе. Рак молочной железы у женщин ($87,6 \pm 2,2\%$) доминировал над опухолями кожи различной локализации и при этом диагностировался чаще в качестве первой опухоли.

105 ($9,8 \pm 0,9\%$) полинеоплазий располагались в органах дыхательной системы. Как у мужчин, так и у женщин чаще поражалось легкое. При этом опухоль легкого чаще выявлялась при полинеоплазиях второй. На втором месте у мужчин — гортань.

В мочевыделительной системе обнаружено 86 ($8,0 \pm 0,8\%$) злокачественных новообразований. У мужчин, в отличие от женщин ($p < 0,05$), первое место занимают злокачественные новообразования мочевого пузыря ($51,5 \pm 6,2\%$), второе — почки ($47,0 \pm 6,1\%$). У женщин преобладает рак почки ($65,0 \pm 10,7\%$).

Таким образом, большая часть синхронных опухолей, как у мужчин, так и у женщин, локализуется в определенных органах и системах, что имеет немаловажное значение, как для научных исследований канцерогенеза, так и для диагностики полинеоплазий.

Кластерный подход к совершенствованию медицинской помощи при онкологических заболеваниях в Республике Татарстан

И. Ф. Раббаниев, Р. Ш. Хасанов, К. Т. Шакиров, С. Г. Габитова, И. А. Гилязутдинов,
Л. Г. Карпенко
ГАУЗ «РКОД МЗ РТ», Казань;
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, Москва;
ГБОУ «КГМА», Казань

В настоящее время необходимо широкое внедрение новых форм управления отраслью—создание системы управления качеством онкологической помощи, которая являясь структурным элементом системы управления здравоохранением, включает специфические организационно-технические мероприятия и алгоритмы по обеспечению и улучшению качества. Для достижения требуемого уровня качества онкологической помощи необходимо реализовать координированный комплекс мероприятиями по оптимизации использования ресурсов, внедрению современных технологий, мониторингованию получаемых результатов с последующей корректировкой. Управление качеством онкологической помощи имеет 3 составляющие: управление структурой (материально-технические ресурсы, кадры), процессом (технологии) и результатом.

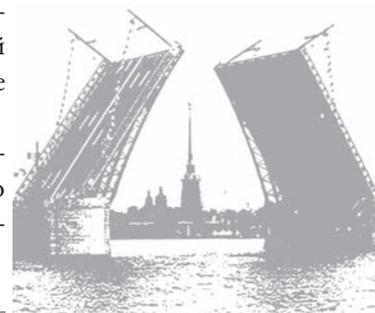
Важнейшими ресурсами для достижения запланированного уровня качества медицинской помощи являются ресурсы информационные.

В Республике Татарстан, все учреждения, участвующие в организации онкологической помощи населению функционально объединены в онкологический кластер. Единый информационный блок данных дает возможность проводить эпидемиологический анализ, оценить эффективность работы служб здравоохранения по профилактике и раннему выявлению онкологических заболеваний.

Целью проекта является внедрение в республике компьютерной системы сбора, архивирования и обмена данными на всех этапах лечебно-диагностического процесса у пациентов. Реализация проекта позволяет мониторировать качество онкологической помощи у каждого пациента, своевременно принимать необходимые управленческие решения, осуществлять телеконсультации медицинских изображений, проводить дистанционную запись пациентов на прием и госпитализацию.

Основой системы онкологической помощи являются учреждения здравоохранения, расположенные по месту проживания пациентов. Именно там, силами врачей поликлиник и фельдшеров происходит выявления подозрения на онкологическое заболевание.

При необходимости, пациент направляется в Первичный онкологический кабинет. Этот кабинет, структурно, является подразделением той же поликлиники по месту жительства пациента. Но функционально— это этап первичной онкологической помощи.



В рамках проекта подразделения онкологической помощи в учреждениях здравоохранения были оснащены персональными компьютерами, проведена локальная сеть до каждого онкологического кабинета, осуществлен монтаж локальной сети в подразделениях Республиканского клинического онкологического диспансера в г. Казань, г. Набережные Челны и г. Альметьевск. Стратегией развития здравоохранения предусмотрено также использование ресурса межмуниципальных сосудистых центров в городах Арск, Буинск и Чистополь для высокотехнологичной диагностики новообразований жителей районов РТ.

Реализация проекта позволяет своевременно принимать обоснованные и адекватные медицинские и организационные решения, способствует повышению качества онкологической помощи жителям РТ.

Анализ летальности больных, поступивших по неотложной помощи в клинику неотложной онкологии РКОД МЗ РТ

А. А. Самигуллин, Ф. Ш. Ахметзянов, Ю. В. Румянцев
*ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Приволжский филиал РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Казань*

Заболеваемость злокачественными опухолями постоянно возрастает, только за 2011—2013 гг. в г. Казань этот показатель вырос на 26%. Растет также число пациентов с осложненными формами болезни, как у первичных, так у больных, прошедших этапы лечения в онкологическом стационаре. Нарастает поступление больных старших возрастных групп и больных с полиорганной недостаточностью.

1 марта 1993 года в г. Казань создано отделение паллиативной медицинской помощи в составе городского онкологического диспансера (ныне в составе ГАУЗ «РКОД МЗ РТ»), аналогов которому в литературе мы не нашли.

Нами проведен ретроспективный анализ летальности в хирургических отделениях диспансера. Анализированы истории болезни пациентов, пролеченных с 2004 по 2012 гг. в отделении неотложной хирургической помощи. На долю больных в возрасте свыше 60 лет, поступивших в стационар базы №2 РКОД МЗ РТ, приходится 79,5%.

Госпитальная летальность больных, поступивших по неотложной помощи, неуклонно снижается (15,2% в 2007 году и 10,0%—в 2012). Отмечается снижение послеоперационной летальности— с 17,9% в 2007 г. до 11,6% в 2012. Растет число умерших от сердечно-сосудистой недостаточности (ССН)— до 55% с преобладанием ТЭЛА (31% в структуре умерших от ССН). Снижается частота перитонитов и дыхательной недостаточности как причины смерти.

Таким образом, несмотря на неотложность, тяжесть состояния и преклонный возраст больных, квалифицированная помощь позволяет в профильных отделениях снизить госпитальную и послеоперационную летальность.

Врачебно-диспетчерская служба — как метод, повышающий доступность специализированной медицинской помощи онкологическим больным

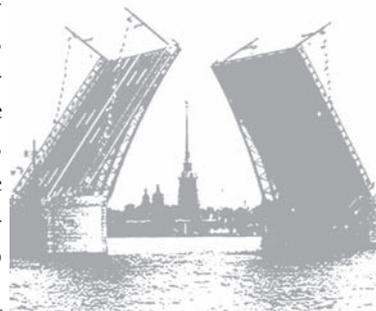
Е. Л. Секержинская, В. Д. Петрова, А. В. Федоскина, А. Ф. Лазарев
КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» (АКОД), Барнаул

Актуальность. В 2012 г. в Алтайском крае (АК) абсолютное число заболевших злокачественными новообразованиями (ЗН) составило 9730 человек, что на 1,7% больше, чем в 2011 г. «Грубый» показатель заболеваемости (оба пола) на 100 000 населения составил 457,7 (РФ — 365,7, 2011 г.). Контингент больных, состоящий на учете в онкологических учреждениях края и нуждающийся в регулярной диспансеризации, увеличился до 59 230 больных. В 2012 г. в поликлинику КГБУЗ АКОД — «Надежда» было выполнено 140 301 посещение. Таким образом, вопросы доступности специализированной медицинской помощи онкологическим больным в АК сохраняют свою актуальность.

Цель. Повысить качество оказания специализированной медицинской помощи онкологическим больным АК на амбулаторном этапе, независимо от места проживания.

Материал и методы. В 60 районах АК, территория которого составляет 168,0 тыс. км², проживает 2407,2 тыс. человек. Удельный вес жителей села от всей численности населения края составляет 46,3%. С 2008 г. в крае функционирует единая врачебно-диспетчерская служба (ВДС), позволяющая значительно сократить и сделать проще путь пациента к специалистам краевых медицинских учреждений. В настоящее время все медицинские учреждения края, включая самые отдаленные, имеют возможность записать пациента на прием через Интернет. Т. е. дистанционная форма записи объединяет все ЦРБ и краевые консультативные ЛПУ. Информация передается в закрытом режиме по корпоративной сети передачи данных, доступна только специалистам и защищена от постороннего вмешательства. Пациент, благодаря ВДС, приезжает на консультацию с направлением и талоном, где конкретно указаны день и время приема. Маршрутизация пациентов с подозрением на ЗН или с установленным диагнозом ЗН осуществляется через первичный онкологический кабинет (приказ № 944н МЗ и СР РФ от 03.12.2009 г. «Порядок оказания медицинской помощи населению при онкологических заболеваниях»). Направление на консультативный прием осуществляется после обследования направляющим ЛПУ в соответствии с отраслевыми стандартами медицинской помощи в АК на этапах её оказания (приказом № 144 ГУ АК по здравоохранению и фармацевтической деятельности от 07.05.2007 г. «О порядке направления больных на консультативный прием в онкологические диспансеры Алтайского края»).

Результаты. За время работы ВДС (май 2009 — 2012 гг.) число пациентов, записанных по Интернету, возросло с 13,1% до 53,7%. Удельный вес традиционных видов записи: личное обращение в регистратуру (15,5%) и запись по телефону (30,8%), соответственно, значительно уменьшились. На фоне увеличения количества пациентов, принятых в поликлинике за год (+9,6%) наблюдается практически отсутствие очередей, как в регистратуру, так и в кабинеты приема. Значительно сократилось число жалоб населения на работу регистратуры. Вместе с тем, в Алтайском крае наблюдаются устойчивые положительные тенденции онкологической помощи населению, в которых, безусловно, есть и доля работы ВДС. Это: увеличение удельного



РАЗДЕЛ 2

ОРГАНИЗАЦИЯ
И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ
СЛУЖБЫ
НА СОВРЕМЕННОМ
ЭТАПЕ

веса ЗН, выявленных на ранних— I и II стадиях (с 52,5 %, 2009 г. до 57,3 %, 2012 г.; РФ 2011 г. 49,8 %), и в стадии *in situ* (с 2,2 % до 2,9 %, соответственно); стабильное увеличение контингента излеченных больных, состоящих на учете 5 и более лет с 51,9 % до 53,3 % (РФ 2011 г.— 51,3 %).

Заключение. Таким образом, организация врачебно-диспетчерской службы позволила значительно повысить доступность высококвалифицированной специализированной медицинской помощи онкологическим больным Алтайского края.

Эффективность диспансерного наблюдения лиц Алтайского края, пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской Атомной электростанции (ЧАЭС)

Т.В. Синкина, Ю.Н. Димитриади, В.Д. Петрова, А.Ф. Лазарев
КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» (АКОД);
ФГБУЗ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул

Актуальность. Современные исследования показывают, что ионизирующее излучение является достоверным фактором, вызывающим злокачественные новообразования (ЗН). В связи с чем, актуальным является диспансерное наблюдение лиц, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС. Анализ развития ЗН у данной категории лиц Алтайского края не проводился.

Цель исследования: оценить оправданность и эффективность диспансерного наблюдения лиц Алтайского края, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС.

Материал и методы. В отделении профилактики и индивидуального прогнозирования ЗН поликлиники КГБУЗ АКОД формируют регистр предрака высокого онкориска. В настоящее время состоят на учете 671 ликвидатор аварии на ЧАЭС, из них: 559 мужчин и 2— женщины. Пациенты проходят диспансерное наблюдение и реабилитационное лечение, согласно разработанным алгоритмам.

Результаты. За период— с 1986 г. по 2012 г. ЗН были выявлены у 35 мужчин, что составило 5,9 % от общего числа регистра ликвидаторов. Средний возраст пациентов со ЗН на момент аварии составил— 33,0 года; средний возраст на момент установления диагноза ЗН— 50,0 лет. Структура ЗН и сроки развития реализации опухолей разнообразны. Наиболее часто встречались ЗН щитовидной железы (15,0 %); которые были диагностированы ранее всех ЗН— через 7,0 лет после аварии. Через 8 лет— чаще выявляли рак кожи (12,1 %). Через 9—13 лет— лейкемии (2,0 %) и лимфомы (2,0 %). С 12 по 21 годы диагностировали ЗН почек (15,0 %); с 16 по 22 годы— рак мочевого пузыря (9,1 %) и предстательной железы (9,1 %). Максимальный период возникновения ЗН после аварии составил 24 года— при раке ободочной и прямой кишки (9,1 %). Средний период от аварии на ЧАЭС до возникновения опухолей составил 17,0 лет. Удельный вес ранних (I и II стадий) при диспансеризации в отделении профилактики остается довольно высоким— 97,1 %; III стадии— 2,9 %; IV стадии— 0 %. Все опухоли визуальных локализаций были выявлены в I и II стадиях. На сегодняшний день умерло 3-и пациента. Следует отметить, наличие высокого удельного веса вредных привычек (курение, алкоголь) и психических расстройств у пациентов данной группы.

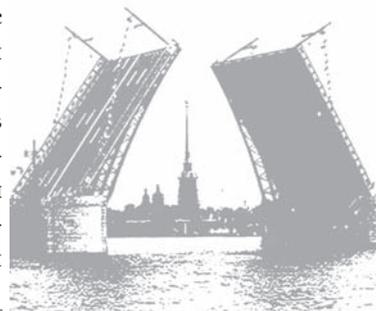
Заключение. Проведенный анализ показал, что пожизненная диспансеризация лиц, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС, является оправданной и эффектив-

ной. 1. Характерным для данной группы является высокий риск (5,9%) возникновения ЗН, который сохраняется и по настоящее время. 2. Удельный вес ранних (I и II) стадий ЗН, выявленных на диспансерном осмотре в данной группе, достаточно высок и составляет 97,1%. 3. Сроки реализации развития ЗН для пострадавших различны (7—24 и более лет), что требует пожизненного диспансерного наблюдения.

Мероприятия по совершенствованию оказания медицинской помощи онкологическим больным

В.В. Старинский, И.С. Беряева, О.П. Грецова, Г.В. Петрова, Е.В. Вихарева
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва

В структуре смертности от всех причин в России в 2011 г. злокачественные новообразования занимают вторую позицию (15,0%), уступая лишь заболеваниям системы кровообращения (55,9%). Снижение профилактической работы и сокращение скрининговых программ привело к росту показателя запущенности (28,7% в 2010 г.). Сокращение числа районных онкологических кабинетов, централизованных цитологических лабораторий, смотровых кабинетов является, по сути, снижением доступности онкологической помощи. Все это, а так же слабая материально-технической база и неадекватная подготовка кадров— явились причинами принятия неотложных мер по совершенствованию онкологической службы РФ. Учитывая сложившуюся ситуацию, Президент РФ подписал указ, где были обозначены задачи— обеспечить снижение смертности от новообразований к 2018 г. до 192,6 на 100 тыс. населения, разработать комплекс мер по усовершенствованию онкологической помощи, обеспечить работу по формированию здорового образа жизни, обеспечить систему здравоохранения медицинскими кадрами. В соответствии с требованиями Федерального закона «Об основах охраны здоровья» разработан Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология», в котором структурируются все виды помощи: первичная медикосанитарная, специализированная помощь, высокотехнологическая, паллиативная помощь, а так же реабилитация онкологических больных. Порядок содержит 36 приложений, каждое приложение о структурном подразделении сопровождается стандартом оснащения и штатными нормативами. Задачи для достижения цели— снижение смертности от злокачественных новообразований выполнимы, но только при командной работе всех звеньев системы здравоохранения, как-то диспансеризация населения и реализация скрининговых программ, повышение онкологической настороженности врачей первичного звена, оказание онкологической помощи по единым стандартам, поддержка научно-исследовательской деятельности, мотивация здорового образа жизни населения. В целом по стране отмечается некоторая положительная динамика показателей, снижается удельный вес больных с запущенными стадиями с 32,0% в 2000 г. до 28,0% в 2011 г, падает показатель одногодичной летальности с 35,7% в 2000 г. до 27,4% в 2011 г., все же ситуация остается тревожной. С целью раннего выявления, своевременного лечения и как следствие снижения инвалидизации и смертности населения МЗ РФ разработан порядок диспансеризации и порядок проведения профилактических осмотров населения, в которых большое внимание уделено выявлению онкологической патологии и предопухолевых заболеваний. Так же для раннего выявления внедряются скрининговые программы, например для скрининга рака молочной железы рекомендовано УЗИ 1 раз в 2 года с 25 до 40 лет. Этот метод исследования не включен



РАЗДЕЛ 2

ОРГАНИЗАЦИЯ
И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ
СЛУЖБЫ
НА СОВРЕМЕННОМ
ЭТАПЕ

в план диспансеризации, но его целесообразно использовать для скрининга. В соответствии с Федеральным Законом № 323 с 1 января 2013 г. медицинская помощь должна оказываться в соответствии с порядком и стандартами. Только при тесном взаимодействии первичной медикосанитарной и специализированной помощи и реализации комплекса мероприятий, направленных на выявление злокачественных новообразований возможно достижение прогнозных показателей. К 2020 г. планируется достичь уровня показателей, предусмотренных Государственной программой развития здравоохранения Российской Федерации.

Некоторые аспекты подготовки базы данных территориального популяционного ракового регистра для формирования базы данных Федерального ракового регистра

В.В. Старинский, О.П. Грецова, И.С. Беряева, Г.В. Петрова, Л.Б. Привезенцева,
Ю.И. Простов, М.Ю. Простов
*«Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» МЗ
России, Москва*

В марте 2013 года исполнилось 3 года с момента начала нового этапа в развитии ракового регистра РФ, на сервере МЗ начала функционировать объединённая база данных (БД) территориальных раковых регистров. Возможность передачи данных 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. В территориальных раковых регистрах, ведущих учет больных со злокачественными новообразованиями на информационно-аналитических системах, отличных от программного комплекса «Канцер-регистр», перед передачей информации на федеральный уровень проводится конвертация данных.

На 1 марта 2013 года в базе данных федерального ракового регистра России содержатся сведения о более 2 млн. пациентах из 33 территорий РФ.

При анализе представленных на федеральный уровень БД выявляются существенные различия как в объеме (количестве внесенных в БД пациентов), так и в качестве этих данных.

Сотрудники Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии в составе МНИОИ им П.А. Герцена с целью контроля качества информации систематически тестируют БД, поступившие из территорий.

Далее представлены некоторые типичные ошибки, к сожалению, характерные для БД почти всех территориальных раковых регистров, передающих сведения на федеральный уровень.

Наиболее распространенной ошибкой является несоответствие отмеченной стадии заболевания и проведенного лечения.

Например, в данных о больном с диагнозом «Рак желудка IV ст., С16.2» отмечено проведение полного радикального лечения, в то же время, как проведенная операция введено «Гастростомия»; в сведениях о больной с диагнозом «Рак молоч-

ной железы III ст., С50.2», также отмечено проведение законченного полного радикального лечения, а из методов лечения введена информация о выполнении только мастэктомии по Маддену и нет данных по проведению лучевого и/или химиотерапевтического лечения.

При анализе БД выявлено, что значительная часть сведений о пациентах, у которых диагноз закодирован по МКБ десятого пересмотра, с использованием подгруппы с четвертым знаком. 9 (ЗНО какой-либо локализации неуточненной части, т.е. С.. 9) и проведено полное радикальное лечение. Также выявлено, что в данных пациентов, которым проведено радикальное лечение, в разделе «Диагноз» не отмечена его морфологическая верификация.

Ввод информации о стадии заболевания у больных с нестатидируемыми злокачественными новообразованиями.

При заполнении раздела «Лечение», во вкладках «Химиотерапия», «Гормонотерапия», в ряде территорий не внесены названия препаратов, их дозы, в пунктах, касающихся проведенной лучевой терапии, так же не вводятся данные о полученных дозах.

Отмечается значительное количество ошибок при регистрации первично-множественных опухолей («ложная первичная множественность»). Одной из причин является неправильный ввод информации из первичного учетного документа (выписки стационарного больного, извещения). Например, больной после стационарного лечения в неспециализированном лечебном учреждении взят на диспансерный учет на основании выписки стационарного больного с диагнозом «Рак верхней доли легкого, С34.1», после лечения в онкологическом диспансере поставлен диагноз «ЗНО легкого, выходящее за пределы одной локализации, С34.8», морфологический тип опухоли совпадает, при этом в пункте, характеризующем первичную множественность, проставлена отметка о метакронном выявлении опухолей. Введение данных об очередной выявленной опухоли требует внимания и дополнительного контроля информации о топографии и морфологии всех выявленных ЗНО.

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. Шаблоны формируются из справочников, которые используются в программе. При возникновении трудностей при составлении шаблона «запроса-списка», необходимо обратиться к справочной системе в разделе «Помощь».

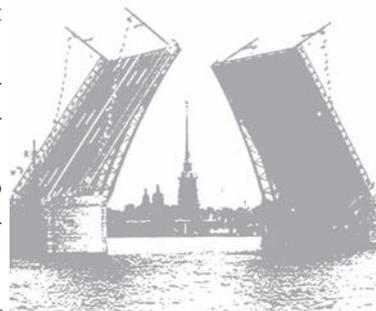
Должен быть налажен тесный контакт врачей экспертов ракового регистра и лечащих врачей онкологических отделений.

При работе в территориальном регистре необходимо периодически (например, 1 раз в неделю) проводить тестирование вводимой информации на ее соответствие и полноту врачом-экспертом, ответственным за ведение регистра, что позволит выявить и исправить ошибки операторов на этапе ввода информации.

Перед осуществлением передачи БД территориального регистра на федеральный уровень (сервер МЗ РФ) необходимо дополнительно проверить качество введенной информации.

Только при адекватно введенных данных возможна корректная оценка эффективности профилактических, диагностических и лечебных мероприятий, проводимых на конкретной территории.

Работа с данными ракового регистра не должна сводиться только к получению отчетных форм, необходимо стремиться к более широкому использованию информации в аналитической, исследовательской, научно— практической деятельности.



Картина распространенности злокачественных заболеваний по Ташкентской области за 2007 – 2011 гг.

**ОРГАНИЗАЦИЯ
И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ
СЛУЖБЫ
НА СОВРЕМЕННОМ
ЭТАПЕ**

Д. Т. Султанов, А. Н. Абдихакимов, Р. К. Жураев
*Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент;
Ташкентский областной онкологический диспансер*

Высокие показатели заболеваемости и смертности, имеющиеся сложности в диагностике, актуальность массового внедрения скрининговых программ, улучшение качества медицинских и профилактических осмотров и зачастую несвоевременность лечения социально уязвимых слоёв населения и остающиеся неудовлетворительными показатели эффективности терапии больных с некоторыми формами злокачественных опухолей, нехватка высоко квалифицированных кадров, заставляет не только онкологов, но также и организаторов здравоохранения всё чаще возвращаться к решению этих сложных задач в формировании онкологической службы в системе здравоохранения. Из года в год количество регистрируемых новых случаев злокачественных новообразований растёт. При изучении случаев постановки на учёт больных с впервые установленным диагнозом «рак», по данным Государственного комитета статистики, у населения Ташкентской области в период с 2007—2011 гг. данная цифра составила 9006 случаев, а по Республике Узбекистан эта цифра достигла 95 183 случаев, среди которых 2780 случая злокачественных новообразований было выявлено у детей. Наиболее распространенной формой злокачественных опухолей у мужчин является рак желудка. Среди форм злокачественных новообразований встречающихся у женщин свои лидирующие позиции продолжают занимать рак молочной железы и рак шейки матки. За изучаемый период по области было зафиксировано 1185 случаев рака молочной железы и 602 случая рака шейки матки соответственно. Среди всех впервые регистрируемых злокачественных новообразований, остается высокой доля выявления случаев болезни в запущенных стадиях. Так, например, в 2011 году по Ташкентской области было зарегистрировано больных III и IV стадиях болезни 51,7%, а по Республике данное число составляет 52,4%. В 2011 году смертность от злокачественных новообразований на 100 тысяч населения составил 45,2. Не утешительны и цифры одногодичной летальности, которая равна 23,1% (2011 г.), это больные, умершие не дожив и года с момента установления диагноза. Приоритетами развития программ здравоохранения, направленных на усовершенствование онкологической службы, предусматривают задачи, к решению которых должны быть привлечены не только онкологическая, но и общая лечебная служба, первичное звено здравоохранения. К ним относятся скрининг, мониторинг, диспансерное наблюдение, снижение смертности населения от онкологических заболеваний и увеличение продолжительности жизни, формирование здорового образа жизни населения, повышение качества и доступности онкологической помощи.

Наблюдаемая выживаемость больных раком почки в Краснодарском крае по данным Популяционного ракового регистра (ПРР)

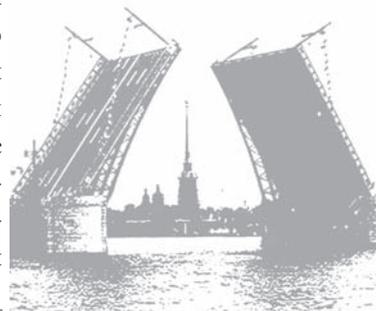
Л.Г. Тесленко, И.В. Цокур

ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» министерства здравоохранения Краснодарского края

Введение. В структуре онкологической заболеваемости в Краснодарском крае в 2012 г. рак почки (РП) составляет 3,3%, а среди злокачественных опухолей мочеполовой системы 2-е место, уступая по частоте только раку предстательной железы. Ежегодно в крае РП заболевает около 600 человек.

Цель. Целью исследования явилось изучение распространенности РП среди населения Краснодарского края и наблюдаемой выживаемости больных за 12 лет.

Методы и результаты. Проанализированы данные ПРР за 2001—2012 гг. В крае в динамике за 2001—2012 гг. как грубые, так и стандартизованные показатели заболеваемости РП имеют тенденцию к росту. Данные тенденции наблюдаются как у мужчин, так и у женщин. Прирост интенсивных показателей у мужчин составил 55,8% (с 11,3 на 100 тыс. населения в 2001 г. до 17,6 в 2012 г.), у женщин— 59,4% (с 6,9 до 11,0, соответственно). Динамика стандартизованных показателей (мировой стандарт): у мужчин— с 8,4 в 2001 г. до 10,7 в 2012 г., у женщин— с 3,9 до 6,2 (на 100 тыс. населения соответствующего пола). Мужчины болеют РП в 1,5 раза чаще, чем женщины. Заболеваемость РП имеет несколько возрастных волн— 0—4 года, 55—59 и 65—69 лет. В возрасте 5—29 лет встречаются спорадические случаи, как у мужчин, так и у женщин. У женщин по возрастной уровень заболеваемости РП ниже, чем у мужчин. Пик заболеваемости у обоих полов приходится на возраст 65—69 лет. За рассматриваемые годы удельный вес морфологически верифицированных диагнозов РП в Краснодарском крае вырос— с 54,8% до 74,4%. Среднероссийские показатели смертности от РП имеют тенденцию к росту. В отличие от них, в Краснодарском крае смертность вследствие данной онкопатологии стабилизировалась на уровне 5,3 на 100 тыс. населения. Ежегодно на Кубани умирает от РП 250—270 человек. Главным фактором прогноза при РП является стадия опухолевого процесса: 12-летняя наблюдаемая выживаемость пациентов, взятых на учет в 2001 г., с опухолью, ограниченной только почкой, составляет 60,7%, распространение на крупные вены или надпочечник, а также околопочечные ткани в пределах фасции Герота уменьшает выживаемость до 48,5%. Несмотря на возросшие возможности современных диагностических методов, количество больных с распространенными формами заболевания, по-прежнему, достаточно высокое— каждый третий пациент обращается в специализированные учреждения в неоперабельной стадии заболевания, что наглядно отражают показатели выживаемости. Прорастание опухоли в соседние органы и наличие отдаленных метастазов у больных РП ассоциировано с плохим прогнозом: 12 лет переживает 11,2% пациентов. Однако в последние годы отмечается снижение удельного веса числа больных РП, выявленных в IV стадии заболевания— с 35,1% в 2001 г. до 27,0% в 2012 г. Обращает на себя внимание и снижение однодневной летальности с 26,7% в 2001 г. до 18,6% в 2012 г., что говорит об улучшении оказания специализированной онкопомощи больным РП. Имеются различия в показателях 12-летней наблюдаемой выживаемости в зависимости



от пола заболевшего. Среди мужчин (9,1%) выживаемость ниже, чем среди женщин (14,5%). Эта закономерность сохраняется и в разрезе стадий РП: выживаемость мужчин с I—II стадией 56,3%, женщин— 65,2%, с III—IV стадией— 21,6% и 29,7%, соответственно. Выводы. Таким образом, показатели выживаемости РП в Краснодарском крае находятся в прямой зависимости от стадии выявленного заболевания.

Мероприятия, определяющие достоверность показателя смертности от злокачественных новообразований в Иркутской области

И. В. Ушакова, В. В. Дворниченко, Н. Г. Чантурия, К. Г. Зубринский
ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск;
ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»

Достоверность показателя смертности от онкологических заболеваний во многом зависит от корректного заполнения медицинской документации на больного в случае смерти от злокачественного новообразования и своевременного и оперативного поступления информации в популяционный раковый регистр территориального онкологического диспансера.

Для достоверности показателя смертности от онкологических заболеваний в Иркутской области продумана организация документооборота, обработка данных и пути своевременного внесения информации в базу данных популяционного ракового регистра.

С 2007 года организационно-методическая работа главного онколога Иркутской области, организационно-методического отдела с популяционным раковым регистром направлена на изучение достоверности показателя смертности от злокачественных новообразований. Информационной основой для изучения показателя смертности послужил банк данных о больных, причиной смерти которых послужило онкологическое заболевание. Данных официальной учетно-отчетной медицинской документации онкологических кабинетов, судебно-медицинских экспертов, патологоанатомов Иркутской области. Анализ достоверности показателя смертности от онкологических заболеваний в Иркутской области включил в себя правильность заполнения Извещения о больном с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования при выявлении опухоли посмертно при аутопсии и медицинского свидетельства о смерти. Этапы регистрации случая смерти в популяционном раковом регистре, онкологическом кабинете по месту жительства, в территориальных отделах управления службы ЗАГС Иркутской области, отделении Иркутскстата и Росстата.

В результате приказом министерства здравоохранения Иркутской области от 07.10.2010 г. № 315-мпр «Об организации медицинской помощи онкологическим больным в Иркутской области» предусмотрены Порядок учета и вскрытия больных злокачественными новообразованиями в случае их смерти.

С учетом Федерального закона от 15.11.1997 г. № 143-ФЗ «Об актах гражданского состояния», достигнуто соглашение об информационном сотрудничестве между службой записи актов гражданского состояния Иркутской области и министерством здравоохранения Иркутской области. Подписано Распоряжение министерства здра-

вохранения Иркутской области от 06.10.2011 г. № 1353-мпр «О порядке взаимодействия органов управления здравоохранением и медицинских учреждений Иркутской области с отделами управления службы ЗАГС по Иркутской области».

Разработаны методические рекомендации по оформлению медицинского свидетельства о смерти на онкологического больного в Иркутской области.

Региональная программа скрининга злокачественных новообразований в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре

А.В. Филимонов, Е.В. Котляров, Н.А. Козлова, Е.В. Билан, Я.В. Сиверская
ГБОУ ВПО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»;
БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск

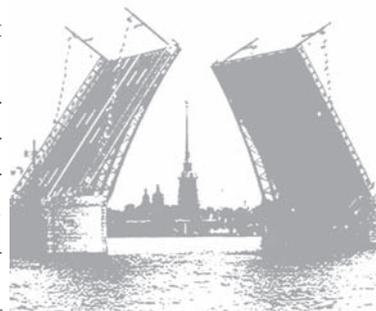
Одна из целей регионального здравоохранения— снижение смертности от злокачественных новообразований. Массовое обследование клинически здоровых людей (скрининг) позволяет не только диагностировать злокачественные опухоли на начальных этапах развития, но и предотвратить их развитие за счет выявления и лечения предопухолевых заболеваний и, как результат, снизить смертность от рака.

Для достижения указанной цели в Ханты-Мансийском автономном округе— Югре разработана региональная программа профилактики и раннего выявления (скрининга) злокачественных новообразований и предопухолевых заболеваний. Программа предусматривает выбор методик скрининга в соответствии с критериями ВОЗ (Wilson, 1968), оснащение учреждений здравоохранения современным оборудованием для скрининга и последующего лечения выявленной патологии, обучение медицинского персонала, организацию пропаганды здорового образа жизни и профилактики среди жителей.

По данным окружного ракового регистра Югры за 2011 год, в структуре онкологической заболеваемости населения преобладают рак молочной железы (13,2%), колоректальный рак (11,7%) и рак легкого (10,6%). Эти же нозологии являются причиной смерти более трети заболевших злокачественными новообразованиями, что определяет приоритеты при планировании скрининга. В Программу также включен скрининг заболеваний шейки матки и рака предстательной железы, смерть от которых потенциально предотвратима при условии ранней диагностики и лечения.

В результате реализации мероприятий программы скрининг заболеваний молочных желез с интервалом 1 раз в два года с 2007 по 2011 годы проведен у 177 475 женщин в возрасте старше 40 лет (охват 56,4%). Выявлено 460 случаев рака (2,6 на 1000 обследованных женщин), достигнуто снижение смертности от рака молочной железы на 15%. С целью улучшения качества скрининга с начала 2013 года в автономном округе расширен охват цифровой маммографией, развернут центральный архив изображений и CAD (computer-aided detection) система.

С целью раннего выявления колоректального рака и предопухолевых заболеваний толстой кишки в 2012 году в рамках пилотного исследования проведен скрининг 2200 мужчин и женщин в возрасте от 50 до 75 лет с помощью иммунохимической методики выявления скрытого кишечного кровотечения и колоноскопии. В результате у 8 человек был выявлен рак толстой кишки. Начиная с 2013 года



РАЗДЕЛ 2

**ОРГАНИЗАЦИЯ
И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ
СЛУЖБЫ
НА СОВРЕМЕННОМ
ЭТАПЕ**

в автономном округе проводится регулярный скрининг населения старше 50 лет на наличие опухолей и предраковых заболеваний толстой кишки.

В рамках реализации программы скрининг рака и предраковых заболеваний шейки матки с 2013 года на территории автономного округа усовершенствован внедрением методики жидкостной цитологии, позволяющей получить цитологические препараты высокого качества, повысить чувствительность и специфичность.

Дальнейшее усовершенствование скрининга злокачественных новообразований проводится в рамках Программы ХМАО-Югры «Развитие здравоохранения» на 2013 и—2020 годы. Перспективы достижения установленных целевых показателей усматриваются в разработке и внедрению мероприятий по обеспечению качества скрининга и расширению охвата скринингом населения.

Определяющие факторы ранней диагностики и эффективности лечения больных злокачественными новообразованиями на уровне первичного звена здравоохранения

Г.Ж. Хакимова, З.Ш. Махмудова, Д.А. Пулатов, С.В. Камышов
РОНЦ МЗ РУз, Ташкент

На сегодня по данным различных авторов, 50% злокачественных образований, локализованных даже в визуально доступных органах, диагностируются в запущенных стадиях. Определяющими факторами поздней диагностики рака визуально доступных локализаций на уровне первичного звена являются— незнание симптоматики заболеваний на ранней стадии развития, не соблюдение элементарных диагностических процедур, низкий уровень онкологической настороженности среди врачей общей лечебной сети и населения. Одной из актуальных проблем практической онкологии на сегодня является разработка и внедрение основных принципов обследования, определение обязательных диагностических процедур и объема медицинской помощи при диагностике злокачественных заболеваний на уровне первичного звена.

Разработанный алгоритм ранней диагностики рака визуальных локализаций на уровне первичного звена здравоохранения составлен согласно Положению «О совершенствовании организации деятельности сельских врачебных пунктов в Республике Узбекистан», с учетом диагностических возможностей врачебных пунктов и поликлиник. Для координации квалифицированных действий врача общей практики и поликлиник на этапе первичного обследования больных с подозрением на рак необходима информированность о клинических проявлениях преимущественно ранних стадий заболевания, с обращением особого внимания на контингент населения, с высокой вероятностью развития злокачественной опухоли, так называемые, группы риска. В связи с этим диагностические мероприятия, должны проводиться поэтапно с соблюдением основных принципов диагностической информативности и исходя из оснащенности, используя инструментальные, лабораторные и морфологические методы исследования заподозрить опухолевое заболевание и своевременно направить больного для уточняющей диагностики к онкологу (районный кабинет, поликлиника диспансера).

Определяющим качеством онкологической помощи фактором является взаимосвязь врача общей практики и онколога кабинета, которая способствует улучшению диспансерного наблюдения за больными после радикального лечения, для раннего выявления рецидивов и метастазов, решения вопросов реабилитации.

Таким образом, соблюдение принципа преемственности между врачами общей сети и специалистами онкологами первичного звена даст возможность улучшить показатели ранней выявляемости, проводить адекватное наблюдение и лечение пациентов, что позволит диагностировать начальные проявления рецидивов и метастазов болезни.

Основные задачи врача общей практики при оказании онкологической помощи населению

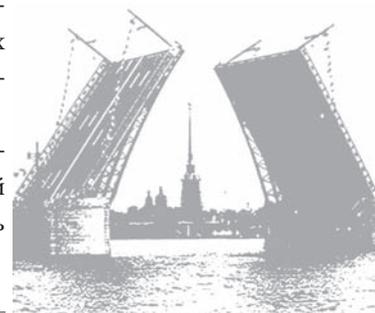
Г.Ж. Хакимова, З.Ш. Махмудова, Д.А. Пулатов, С.В. Камышов
РОНЦ МЗ РУз, Ташкент

От знания основных задач при оказании онкологической помощи, квалифицированных действий врачей общего профиля и поликлиник на этапе первичного обследования зависит раннее распознавание опухолевого процесса. Незнание функций и объема медицинской помощи на «доонкологическом» этапе наблюдения больного приводит к нерациональному обследованию и так называемому динамическому наблюдению, уходят месяцы, безвозвратно потерянные для радикального лечения. В связи с этим, актуальным является конкретное определение основных задач врача общей практики с целью улучшения оказания онкологической помощи населению.

Важным в данном аспекте является оказание медицинских услуг по профилактике, выявлению, оздоровлению и диспансеризации предраковых заболеваний среди населения; проведение мероприятий по профилактике, выявлению ранних и скрытых форм, что в конечном итоге приводит к снижению заболеваемости злокачественными новообразованиями и улучшению отдалённых результатов лечения. В функциональном плане это заключается в организации и проведении профилактических и целевых осмотров; организации проведения скрининга населения, формирования групп риска; проведении совместно с центрами здоровья мероприятий, направленных на повышение онкологической грамотности населения; пропаганде здорового образа жизни, рационального питания и искоренения вредных привычек среди различных групп населения.

Особое внимание необходимо уделять: организации комплекса диагностических, лечебно-оздоровительных и реабилитационных мероприятий с участием профильных специалистов лечебно-профилактических учреждений; проведению амбулаторного приема и посещению онкологических больных на дому; проведению восстановительного лечения и реабилитации больных по рекомендациям онкологических учреждений; оказанию психологической и симптоматической помощи онкологическим больным IV клинической группы.

Правильное ведение учета диспансерного наблюдения больных со злокачественными заболеваниями и проведение в установленном порядке экспертизы временной нетрудоспособности, направление больных на ВКК и ВТЭК позволит обеспечить адекватную социальную реабилитацию пациентов.



Таким образом, соблюдение выше представленного комплекса мероприятий для врачей общей практики позволило заметно улучшить результаты выявляемости как предраковых, так и злокачественных процессов в ряде районов республики. Выполнение своих функций в рамках разработанных методических рекомендаций врачами общей практики значительно улучшит показатели онкологической заболеваемости и смертности в республике.

Оптимизация организационных технологий раннего выявления злокачественных новообразований в Республике Татарстан

Р.Ш. Хасанов, К.Т. Шакиров, И.А. Гилязутдинов, Л.Г. Карпенко, Э.В. Нагуманов, И.Ф. Раббаниев

*Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ, Казань;
Приволжский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Казань;
Казанская государственная медицинская академия*

Низкий уровень управляемости злокачественными новообразованиями остается одной из социально-экономических проблем для общества в целом. Мировой опыт показывает, что наиболее рациональной формой организации раннего выявления рака остаются профосмотры населения. Проблема заключается в низкой онкологической настороженности врачей и плохом диспансерном учете за больными с предопухолевыми заболеваниями. Мы считаем, что выбор приоритетов надо осуществлять исходя из уровней и динамики заболеваемости ЗНО и ее структуры. Обязательным компонентом является использование канцер-регистров. Наиболее перспективным является организация скрининга визуальных локализаций рака (ЗНО молочных желез, шейки матки, кожи, прямой кишки, простаты, полости рта и щитовидной железы). В нашей методике инвазивные методы исследования отсутствуют. Сбор анамнеза и физикальный осмотр не требуют дополнительного материально-технического обеспечения. Забор материала для цитологического исследования осуществляется по обычной методике.

Наибольшая эффективность профилактических онкологических осмотров обеспечивается:

- достаточным охватом обслуживаемого населения (не менее 90%);
- регулярностью проведения (не реже 1 раза в год);
- преемственностью между доврачебным, врачебным и специализированным этапами медицинской помощи.

Первым этапом общелечебной медицинской помощи на селе являются фельдшерско-акушерские пункты (ФАП). Следующими этапами являются участковые больницы и (или) ЦРБ. В городской местности все население приписано к терапевтическим участкам поликлиник — этап доврачебного медицинского обследования отсутствует. В задачу ФАП входит выявление симптомов, подозрительных на онкологическую патологию, в компетенции хирурга, уролога, гинеколога — дифференциальная диагностика заболеваний. В Республике Татарстан организована работа 72 первичных онкологических кабинетов. Врачи этих кабинетов организуют дополнительное обследование пациентов на местах. При выявлении патологии, подозрительной на злокачественное новообразование, больные направляются в специализирован-

ное медицинское учреждение. Для приближения специализированной медицинской помощи к пациентам организованы 2 онкологические поликлиники— в городах Н. Челны и Альметьевск. Активно работает Референсный Центр для оценки рентгеномаммограмм, созданы условия для телеконсультаций пациентов и морфологических препаратов. Отсутствие патогномичных симптомов ЗНО диктует необходимость использования морфологических методов диагностики. Мы считаем, что профосмотрам подлежит все население, особенно с 40-летнего возраста. Женщины с 30-летнего возраста должны ежегодно осматриваться на предраковую и онкопатологию молочных желез и половых органов с взятием мазка с шейки матки.

Разработанная нами организационная форма позволяет достоверно увеличить выявляемость ЗНО среди лиц обоего пола; существенно снизить годичную летальность среди женщин.

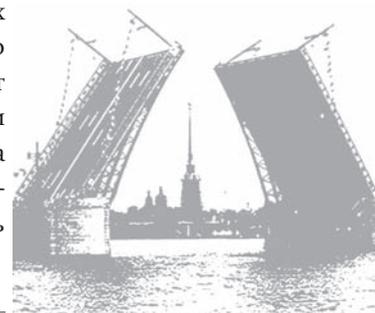
Принципы формирования системы управления качеством онкологической помощи населению на территориальном уровне

Р.Ш. Хасанов, К.Т. Шакиров, И.А. Гилязутдинов, Л.Г. Карпенко, И.Ф. Раббаниев
Приволжский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Казань;
Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ, Казань;
Казанская государственная медицинская академия

Ключевой проблемой формирования качества онкологической помощи населению на современном этапе является организация ранней диагностики новообразований. Выбор приоритетов должен осуществляться исходя из уровней и динамики заболеваемости и ее структуры. В понятие «онкологический профилактический осмотр» мы включили исследование всех визуальных локализаций (губа, рот, глотка, кожа, молочные железы, щитовидная железа, прямая кишка, шейка матки, предстательная железа). Основные направления вторичной профилактики:

1. Повышение социальной активности населения в вопросах охраны собственного здоровья.
2. Организация деятельности медицинских работников фельдшерско-акушерских и фельдшерских пунктов по выявлению злокачественных новообразований среди прикрепленного населения.
3. Заведение на каждого жителя разработанного нами Бланка онкологического осмотра.

При наличии подозрительных симптомов ставится символ «+». Пациент при этом направляется на врачебный этап диагностики. Достигается решение сразу нескольких задач: 1) обеспечивается контроль за полнотой охвата населения профилактическими осмотрами; 2) поддерживается регулярность профилактических осмотров, что способствует углублению сведений о состоянии здоровья каждого жителя данной территории. Данная организационная форма деятельности не требует дополнительных финансовых затрат и осуществляется в ходе текущей деятельности медицинского работника ФАП (ФП). Разработанная нами организационная форма демонстрирует свою результативность в двух аспектах: позволяет достоверно увеличить выявляемость злокачественных новообразований; дает возможность снизить смертность на первом году жизни с момента установления диагноза.



Возможности оценки эффективности деятельности онкологической службы**ОРГАНИЗАЦИЯ****И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ****ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ****СЛУЖБЫ****НА СОВРЕМЕННОМ****ЭТАПЕ**

Р.Ш. Хасанов, К.Т. Шакиров, И.А. Гилязутдинов, Л.Г. Карпенко, И.Ф. Раббаниев.
Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ, Казань;
Приволжский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Казань;
Казанская государственная медицинская академия

Несмотря на все, прилагаемые обществом, усилия, злокачественные новообразования продолжают занимать 2—3-ю позицию в структуре смертности населения. Трудности анализа эффективности деятельности онкологической службы здравоохранения связаны с широким спектром критериев, характеризующих те или иные результаты деятельности службы и большого числа сравниваемых показателей, не всегда однозначных и сопоставимых. Необходима разработка комплексного подхода к оценке эффективности деятельности онкологической службы, который должен объединить все доступные анализу показатели, с учетом медицинских, социологических и финансово-экономических параметров.

Существует методика определения кумулятивного показателя состояния онкологической помощи. Однако, в данном случае не поддается анализу финансово-экономическая сторона процесса. Использование показателя потерь человеко-лет жизни позволяет получить более точные данные о значимости отдельных форм заболеваний. Данная методика помогает наглядно представить социально-экономическую результативность деятельности онкологической службы, но не учитываются потери по линии социальной защиты (соцобеспечения нетрудоспособности, инвалидности, реабилитации и т.д.).

Мы считаем, что для оценки эффективности онкослужбы необходимо:

1. Дополнение существующих раковых регистров блоком информации о социально-экономических последствиях заболевания (инвалидизация, полная или частичная реабилитация), или сопряжение их с информационной базой Минсоцзащиты.
2. Выход в режим оценки комплекса показателей выживаемости.
3. Анализ социально-экономических последствий заболеваемости и смертности населения в связи со злокачественными новообразованиями.
4. Повышение ответственности руководителей и специалистов за обеспечение необходимых показателей качества онкологической помощи.
5. Внедрение механизмов морального и экономического поощрения специалистов за достижение нормативных показателей качества.

Средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования в Краснодарском крае за 10 лет (2003 – 2012 гг.)

И. В. Цокур, Л. Г. Тесленко

ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» министерства здравоохранения Краснодарского края

Введение. Наличие автоматизированной информационно-аналитической системы в Краснодарском крае — Популяционного ракового регистра (ПРР) предоставляет большие возможности для расчета различных статистических показателей, в том числе, среднего возраста первичных онкобольных как в целом, так и по отдельным локализациям опухолей. Интересным является изучение среднего возраста заболевших злокачественными новообразованиями (ЗНО) по локализациям, позволяя установить, какие локализации «помолодели», какие «повзрослели». В России средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО в 2011 г. составил 63,9 года, для мужчин 64,1, для женщин 63,6 года, за последние 10 лет увеличившись на 1,1 года: у мужчин — на 1,2 года, у женщин — на 0,9 года.

Цель, материалы. Проведен мониторинг среднего возраста заболевших ЗНО, как в целом, так и по отдельным локализациям опухолей по данным ПРР. В данный анализ вошло 199121 случаев ЗНО, впервые выявленных в Краснодарском крае с 2003 по 2012 гг., из которых 91 142 заболевших мужчин (или 45,8%) и 107 979 заболевших женщин (или 54,2%). Для определения динамики среднего возраста в 2003—2012 гг. сравнивали два периода: 2003—2007 гг. и 2008—2012 гг.

Результаты и обсуждения. С 2003 по 2012 гг. средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО в Краснодарском крае увеличился на 1,4 года с $62,2 \pm 0,11$ до $63,6 \pm 0,10$ ($p < 0,05$), причем у женщин он увеличился на 1,7 года, составив $63,0 \pm 0,1$, у мужчин на 0,9 года, составив $64,2 \pm 0,1$. У мужчин средний возраст достоверно ($p < 0,05$) увеличился в 2005 г., у женщин — в 2004, 2007 и 2009 гг. (по отношению к предыдущему году). В группу ЗНО, имеющих самый молодой возраст выявления ЗНО, у мужчин входят 2 нозологии: ЗНО яичка ($37,8 \pm 0,8$) и лимфогранулематоз ($39,3 \pm 0,9$). У женщин 1-е место в списке самых «молодых» ЗНО занимает лимфогранулематоз — $37,4 \pm 0,8$ года, на 13 лет опережая следом идущие ЗНО костей и суставных хрящей. Большая часть — 56% у мужчин и 67% у женщин — имеет средний возраст выявления ЗНО старше 60 лет.

Среди мужского населения средний возраст заболевших ЗНО в 2003—2007 гг. составил $63,5 \pm 0,1$ года, а в 2008—2012 гг. он достоверно ($p < 0,05$) вырос и составил $64,1 \pm 0,1$ года. И несмотря на то, что по большинству локализаций средний возраст заболевших увеличился, в отношении ЗНО костей и суставных хрящей он уменьшился на 2,4 года ($50,8 \pm 0,9$) ($p < 0,05$). Лимфогранулематоз, лидировавший в возрастном рейтинге в 2003—2007 гг., к 2008—2012 гг. занял 2-е место ($39,3 \pm 0,9$ года), уступив позиции самой «молодой» локализации — ЗНО яичка ($37,8 \pm 0,8$). Со статистической достоверностью ($p < 0,05$) можно говорить о «повзрослении» ЗНО головного и спинного мозга — до $50,5 \pm 0,5$ (на 3,2 года), полового члена — до $63,3 \pm 1,4$ (на 4,1 года), губы — $66,2 \pm 0,6$ (на 1,7 года), кожи — $67,8 \pm 0,2$ (на 0,9 года), меланомы — до $55,7 \pm 0,5$ (на 2,7 года),

Средний возраст заболевших ЗНО женщин в 2003-2007 гг. составил $61,9 \pm 0,1$ года, а в 2008—2012 гг. достоверно ($p < 0,05$) вырос до $63,1 \pm 0,1$ года. По большинс-



тву локализациям ЗНО в 2008—2012 гг., по сравнению с 2003—2007 гг., средний возраст заболевших женщин достоверно ($p < 0,05$) увеличился, однако, ЗНО костей и суставных хрящей «помолодели» до $50,5 \pm 1,0$ лет (на 4,5 года) ($p < 0,05$). Достоверно ($p < 0,05$) «повзрослели» ЗНО головного и спинного мозга— до $53,0 \pm 0,5$ года (на 4,0 года), шейки матки— до $54,3 \pm 0,3$ года (на 1,5 года), молочной железы— до $60,6 \pm 0,1$ года (на 1,0 год), тела матки— до $62,2 \pm 0,2$ года (на 1,3 года), ободочной кишки— до $67,7 \pm 0,2$ года (на 0,9 года), кожи— до $69,4 \pm 0,1$ года (на 0,5 года), меланома— до $58,3 \pm 0,4$ года (на 1,5 года).

Выводы. С 2003 по 2012 гг. средний возраст заболевших ЗНО в Краснодарском крае увеличился на 1,4 года с $62,2 \pm 0,11$ до $63,6 \pm 0,10$ ($p < 0,05$), причем, у женщин больше (на 1,7 года), чем у мужчин (на 0,9 года). По большинству локализаций ЗНО в 2008—2012 гг., по сравнению с 2003—2007 гг., произошло увеличение среднего возраста. Как у мужчин, так и у женщин достоверно ($p < 0,05$) «помолодел» только средний возраст заболевших ЗНО костей и суставных хрящей (на 2,4 года, до $50,8 \pm 0,9$ и на 4,5 года, до $50,5 \pm 1,0$, соответственно).

Заболеваемость населения Республики Молдова злокачественными новообразованиями

В. Ф. Чернат, Г. А. Цыбырнэ, Ж. В. Пунга, М. К. Габуня, В. Ф. Былба.
ПМСУ Институт Онкологии, Кишинев

В течение последних 5 лет в стране сохранялась тенденция увеличения заболеваемости злокачественными новообразованиями: в 2008 году было взято на учет 7601 больной, а в 2012 году— 8204 больных, соответственно, заболеваемость увеличилась с $213,1^0/0000$ до $230,0^0/0000$ в 2012 году. В Республике Молдова на диспансерном учете у онкологов на конец 2012 года состояло 47 829 больных с различными формами злокачественных новообразований. Среди мужского населения страны преобладают следующие формы злокачественных новообразований: рак легкого—17,7%, рак кишечника—14,2%, злокачественные новообразования головы и шеи—11,6%, злокачественные новообразования кожи—9,2%, рак простаты—6,0%. В сумме эти 5 локализаций составляют 58,7%. Среди женского населения страны преобладают следующие формы злокачественных новообразований: рак молочной железы—22,2%, рак кишечника—11,1%, злокачественные новообразования кожи—10,2%, рак шейки матки—7,8% и рак тела матки—7,6%. В сумме эти 5 локализаций составляют 58,8%. Ежегодно в стране от злокачественных новообразований погибает более 5500 000 больных. Согласно отчетным данным в 2012 году от злокачественных новообразований умерло 5734 больных, показатель смертности составил— $161,1^0/0000$. В последние годы увеличилось число больных, у которых злокачественные новообразования выявлены в ранних—I—II стадиях: 2008 год—32,1% и 2012 год—37,5%, в том числе у больных раком молочной железы—67%, раком шейки матки—51,6%, раком прямой кишки—43,9%, раком ободочной кишки—33%, раком простаты—24,3%. Внедрение в течение последних 3 лет скрининговых программ по раннему выявлению рака молочной железы и рака шейки матки в районах страны доказало эффективность проводимых мероприятий, что послужило причиной организации скрининга среди населения по раннему выявлению рака ободочной кишки и простаты.

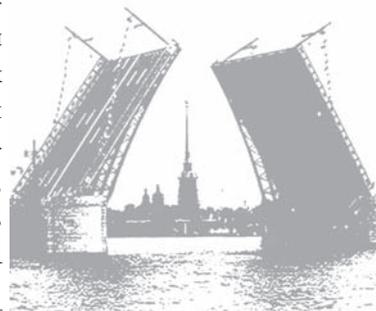
Онкоогический компонент диспансеризации взрослого населения России

В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Л.М. Александрова, О.П. Грецова
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва

Основными направлениями программы модернизации здравоохранения в 2013 г. станут профилактика и реабилитация. В этой связи Минздравом России подготовлены нормативные документы, регламентирующие с текущего года проведение массовой диспансеризации взрослого населения России, начиная с 21-летнего возраста с периодичностью 1 раз в 3 года на протяжении всей жизни. Наряду с медицинскими осмотрами несколькими врачами-специалистами и необходимыми лабораторными и диагностическими исследованиями комплекс мероприятий включает определение групп состояния здоровья, проведение профилактического консультирования и, при необходимости, последующее дообследование, лечебно-оздоровительные мероприятия и динамическое наблюдение за состоянием здоровья выявленных больных.

Основной целью диспансеризации является раннее выявление хронических неинфекционных заболеваний, являющихся основной причиной инвалидности и преждевременной смертности населения страны, и основных факторов риска их развития: повышенного артериального давления, повышенного уровня холестерина и сахара в крови, избыточной массы тела и ожирения, нерационального питания, низкой физической активности, а также вредных привычек — курения, чрезмерного потребления алкоголя, потребления наркотических средств и психотропных веществ без назначения врача. При ранжировании основных причин, формирующих заболеваемость раком, лидирующие позиции занимают неправильное питание (до 35 %) и курение (до 32 %), т.е. две трети случаев рака обусловлены этими факторами. Далее по степени убывания значимости следуют вирусные инфекции (до 10 %), сексуальные факторы (до 7 %), малоподвижный образ жизни (до 5 %), профессиональные канцерогены (до 4 %), алкоголизм (до 3 %), непосредственное загрязнение окружающей среды (до 2 %); онкологически отягощенная наследственность (до 2 %); пищевые добавки, ультрафиолет солнца и ионизирующая радиация (до 1 %).

Основная ответственность за организацию и проведение диспансеризации возлагается на муниципальный уровень здравоохранения, т.е. на поликлинику, в частности, на врача-терапевта. Его задачами являются: активное привлечение населения участка к прохождению диспансеризации, информирование об ее целях и задачах, повышение мотивации граждан к прохождению диспансеризации, направление пациентов с выявленными факторами риска хронических неинфекционных заболеваний для оказания медицинской помощи по их коррекции. В этой связи чрезвычайно важна онкологическая настороженность врача-терапевта. Онкологический компонент медицинского осмотра в обязательном порядке должен включать обследование кожных покровов, ротовой полости, периферических лимфатических узлов, щитовидной и молочных желез, половых органов, прямой кишки. На первом этапе диспансеризации, проводимом с целью выявления признаков хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска их развития, помимо анкеты, включены такие исследования, как анализ кала на скрытую кровь (с 45 лет), УЗИ брюшной полости (с 45 лет), исследование в крови уровня ПСА



РАЗДЕЛ 2

ОРГАНИЗАЦИЯ И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

(у мужчин старше 50 лет), маммография (для женщин с 39 лет), взятие мазка с шейки матки на цитологическое исследование (с 21 года). На втором этапе диспансеризации с целью дополнительного обследования и уточнения диагноза заболевания, при наличии показаний, выполняются эзофагогастродуоденоскопия (старше 50 лет) и колоноскопия/ректороманоскопия (с 45 лет).

Регулярное прохождение профилактического осмотра и обследования в соответствии с возрастом или наличием факторов риска позволяет предотвратить возникновение злокачественной опухоли или выявить заболевание на ранней стадии, когда можно провести эффективное органосохраняющее специализированное лечение.

К вопросу о стандартизации медицинской помощи в онкологии

В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Л.М. Александрова, Е.С. Былкова, О.Е. Абрамов,
В.А. Савинов, А.С. Лутковский
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва

Федеральным законом № 323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» установлено, что доступность и качество медицинской помощи обеспечивается применением порядков и стандартов медицинской помощи. Последние определяют объем медицинской помощи в соответствии с программой государственных гарантий бесплатного оказания ее гражданам. Работа по стандартизации в здравоохранении в РФ началась в 1992 г., тогда же появился первый классификатор услуг. С 1997 г. по решению коллегии МЗ РФ, Государственного комитета РФ по стандартизации, метрологии и сертификации, совета исполнительных директоров территориальных фондов ОМС, при участии лаборатории проблем стандартизации в здравоохранении ММА им. И.М. Сеченова началась разработка и внедрение системы комплексной стандартизации медицинских услуг. Работа по стандартизации в здравоохранении приобрела государственное значение. В Послании Федеральному собранию РФ 26.05.2004 г. Президент РФ В.В. Путин указал, что разработка стандартов медицинской помощи является одним из важнейших направлений развития отрасли— «по каждому заболеванию должны быть разработаны и утверждены стандарты медицинских услуг с обязательным перечнем лечебно-диагностических процедур и лекарств, а также с минимальными требованиями и условиями оказания медицинской помощи. Причем такие стандарты должны действовать в каждом населенном пункте Российской Федерации. И только дополнительная медицинская помощь и повышенный уровень комфортности ее получения должны оплачиваться пациентом».

На основании разработок ведущих онкологических центров страны в 2005—2006 гг. приказами МЗ СР РФ были утверждены 56 клинико-экономических стандартов лечения ЗНО по двум видам оказания медицинской помощи— дорогостоящей (высокотехнологичной) и специализированной, а также 17 стандартов лечения больных с доброкачественными новообразованиями. Стандартизованный подход к выполнению диагностических и лечебных услуг позволил проводить рас-

чет их стоимости с учетом временных затрат, кадрового потенциала, материально-технического оснащения, медикаментов и расходных материалов, сопутствующего и др. обеспечения оказания медицинской помощи при новообразованиях.

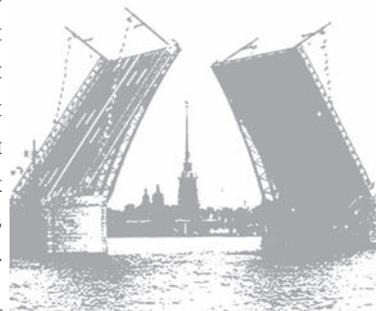
Реформирование здравоохранения, переоснащение учреждений онкологической службы современным лечебно-диагностическим оборудованием показало необходимость совершенствования имеющихся стандартов. На основании приказа МЗ СР РФ от 11 августа 2008 г. № 410н «Об организации в министерстве здравоохранения и социального развития Российской Федерации работы по разработке порядков оказания отдельных видов (по профилям) медицинской помощи и стандартов медицинской помощи» научно-исследовательскими онкологическими центрами с привлечением специалистов из региональных онкологических диспансеров началась разработка современных медико-экономических стандартов и клинических рекомендаций (протоколов) лечения больных со злокачественными новообразованиями. 27 декабря 2011 г. приказом МЗ СР РФ № 1664н была утверждена номенклатура медицинских услуг, используемых в здравоохранении, включающая более 5,5 тыс. наименований.

В IV квартале 2012 г. в Минздрав России было представлено 259 проектов медико-экономических стандартов медицинской помощи при 26 социально значимых нозологических формах солидных злокачественных опухолей, в том числе, паллиативной помощи при ЗНО, сопровождающихся хроническим болевым синдромом, обеспечивающих определенный уровень бесплатного оказания медицинской помощи.

Опыт консультаций онколога на справочной информационной базе сайта в интернете

М.М. Шабеева, В.В. Кутуков
ГБОУ ВПО «АГМА» МЗ РФ, Астрахань

Информированность населения в вопросах ранней профилактики развития раковых заболеваний, адекватная информированность заболевших раковыми заболеваниями о проведенном им лечении и обязательности выполнения врачебных рекомендаций, владение вопросами необходимого симптоматического лечения занимают важное место в работе онкологов. Интернет в настоящее время является одним из почти основных источников получения информации для огромного количества населения. Нами в течение 3 месяцев проведено более 380 консультаций в виде ответов на вопросы пользователей интернет-сети на одном из общедоступных бесплатных справочно-информационных сайтов о медицине и здоровье. Большинство вопросов были заданы пользователями анонимно. Все задаваемые вопросы распределены на три группы: 1— вопросы, связанные с канцерофобией; 2— вопросы, связанные с симптоматическим лечением тяжелых онкологических больных и сопутствующей терапией онкологических пациентов; 3— уточнение предлагаемой тактики лечения онкологических пациентов и расшифровка данных обследования. Вопросы первой группы составили 32,8% от общего количества, вопросы второй группы составили 22,8%, третьей группы—44,2%. В задачи консультанта входило направить всех пациентов с подозрением на опухолевый процесс к онкологу, успокоить пациентов с канцерофобией и порекомендовать необходимые методы обследования, дать реко-



РАЗДЕЛ 2

ОРГАНИЗАЦИЯ И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

мендации по образу жизни, утвердительно зарекомендовать предложенную пациентам тактику лечения, предложенную онкологами по месту жительства, вселив уверенность в ее эффективность, уточнить вопросы, на которые пациенты не получили подробного ответа, обращаясь к онкологу.

Выводы: кроме консультаций на сайтах онкологических учреждений, врачи-онкологи должны уделять пристальное внимание справочно-информационным популярным сайтам, посвященным медицине и здоровью, чтобы население имело возможность получать квалифицированные консультации общедоступными методами с использованием интернета, потеснив из сети всевозможных шарлатанов и псевдоцелителей.

НЕЙРООНКОЛОГИЯ



Технология стереотаксического облучения метастатических поражений головного мозга на радиотерапевтическом комплексе Novalis Tx

М. М. Гиршович, Т. Э. Мамин, А. А. Филиппов, С. В. Канаев
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Метастатические поражения головного мозга встречаются, как минимум, в 10 раз чаще, чем первичные опухоли ЦНС. Традиционным подходом в лечении одиночных метастазов длительное время оставалось хирургическое лечение, а для множественных метастазов — облучение всего головного мозга (ОВГМ). ОВГМ также нередко применяется после хирургического лечения одиночных метастазов.

Радиохирургическое лечение может рассматриваться с нескольких точек зрения:

- 1) альтернатива хирургического лечения одиночных и немногочисленных (до 4 очагов) метастатических поражений, максимальный размер которых не превышает 3—4 см;
- 2) облучение после операционного удаления крупного метастаза, направленное на послеоперационную полость и имеющиеся более мелкие очаги;
- 3) эскалация дозы на отдельные очаги после ОВГМ при множественных метастазах;
- 4) терапия спасения при рецидивах у больных, ранее подвергавшихся ОВГМ.

В настоящее время наш Институт оснащен высокоэнергетическим ускорителем NovalisTx (ЛУ), который специально предназначен для радиохирургических манипуляций.

Перед планированием стереотаксического облучения пациенту выполняется МРТ головного мозга с обязательным введением контрастного вещества и срезами толщиной 1 мм. На следующем этапе производится фиксация пациента на деке аналогичной деке лечебного стола ЛУ. Для фиксации мы используем трехслойные термопластические маски. Первая сетчатая маска повышенной плотности фиксирует затылок пациента, вторая маска из полос термопластика предназначена для надежной фиксации нижней челюсти, скуловых дуг, переносицы и лба пациента, третья сетчатая маска производит окончательную фиксацию. После этого пациенту проводится КТ со специальным локалайзером, который задает систему координат для дальнейшего планирования облучения. В планирующую систему I-plan импортируются данные МРТ и КТ и совмещаются между собой. Данные МРТ используются для оконтуривания опухоли и критических структур. КТ необходима для локализации радиотерапевтических объемов в пространстве и определения плотностей тканей используемых в алгоритмах расчета. Планирование лучевого лечения, как правило, с использованием динамических некомпланарных арок. Стандартным отступом от края опухоли оконтуренной по зоне накопления контраста признано 2—3 мм. Для формирования поля могут использоваться конические коллиматоры или микромноголепестковый коллиматор. В большинстве случаев для облучения одного очага оказывается достаточно 3—4 арок. Планируемая доза зависит от размера облучаемого объема. Согласно рекомендациям RTOG при диаметре мишени менее 20 мм безопасно подведение дозы 24 Гр, 21—30 мм — 18 Гр, 31—40 мм — 15 Гр. План облучения передается в информационно-управляющую систему ЛУ и систему контроля и коррекции укладки пациента EhasTrac. Система EhasTrac включает в себя роботизированный стол, способный перемещаться с 6 степенями свободы,

систему позиционирования пациента под контролем инфракрасной камеры и системы рентгеновской верификации (2 вмонтированных в пол рентгеновских источника и 2 приемника рентгеновского излучения, фиксированных на потолке каньона ЛУ расположенных таким образом, чтобы можно было получить изображение области изоцентра в двух взаимно перпендикулярных проекциях при любых положениях лечебного стола ЛУ). Процесс лучевого лечения начинается с фиксации пациента на лечебном столе ЛУ при помощи изготовленной маски. На зафиксированную область надевается рентгенопрозрачный локалайзер, снабженный инфракрасными датчиками. При помощи инфракрасной камеры производится автоматическое предварительное позиционирование пациента. Выполняется рентгеновский контроль и тонкая коррекция позиции пациента, обеспечивающая субмиллиметровую точность укладки. При реализации плана облучения рентгеновский контроль повторяется после каждой смены позиции стола. Длительность облучения одного очага от 20 до 40 минут в зависимости от сложности плана облучения.

Десятилетний опыт работы отделения опухолей центральной нервной системы Ростовского научного исследовательского онкологического института (РНИОИ)

С.В. Григоров, И.В. Балязин-Парфенов, С.Э. Кавицкий, П.Г. Сакун, Д.П. Атмачиди, А.Ю. Романовский
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону

В настоящее время актуальность разработки новых организационных подходов в оптимизации лечебно-диагностической помощи онкобольным с первичными и вторичными опухолями головного и спинного мозга не вызывает никаких сомнений.

В 2002 г. в РНИОИ создана принципиально новая система нейроонкологической службы, включающая кабинет нейроонкологии поликлиники, 30-коечное отделение нейрохирургии, отделение МРТ- и РКТ нейровизуализации, кабинет реабилитации, лабораторию клинической физиологии, психоонкологическую и консультативно-патронажную службы, где имеются все необходимые условия выполнения разнонаправленного лечения и диспансерного наблюдения для больных, страдающих опухолями ЦНС, и главным образом, метастатическим церебральным раком. ОЦНС оказывает комплексную специализированную помощь всему контингенту онкологических больных с поражением центральной и периферической нервной системы на базе и с учетом методик, разработанных и применяемых при лечении этих больных в РНИОИ. Основное внимание в отделении уделяется комплексному лечению нейроонкологических больных с совмещением хирургических и консервативных методов. Особенность хирургического направления деятельности отделения состоит в том, что выполняются такие оперативные вмешательства, как удаление 2-х и более метастазов в головной мозг разнополушарной и церебро-церебеллярной локализации, удаление метастазов ЦНС у больных с наличием множественных метастазов в других органах, повторное (второе, третье и т.д.) удаление при появлении рецидивов злокачественных опухолей ЦНС и новых очагов поражения, симультанные операции с последовательным удалением метастазов в ЦНС и первичной опухоли. В среднем, за год в отделении нейрохирургии проходят лечение свыше 700 человек, выполняется



более 200 хирургических вмешательств. В нейроонкологическом отделении РНИОИ больные в послеоперационном периоде получают многокурсовое специальное комплексное противоопухолевое лечение, направленное как на мозговые метастазы, так и первичную опухоль. Помимо операций в отделении выполняются различные варианты локальной (интраоперационной, интратекальной) и системной химиотерапии как в самостоятельном, так и адъювантном режиме, проводится лучевая терапия.

Всего за 2002—2012 гг. в отделении нейрохирургии РНИОИ пролечено 8320 больных, выполнено 1730 хирургических вмешательств на головном и спинном мозге, черепе и позвоночнике (в т.ч. экстренных—460). Послеоперационная летальность—1,3%, (общая—0,5%). В течение 10 лет работы ОЦНС количество первично госпитализируемых больных с опухолями ЦНС возросло в 4 раза (134 чел. в 2003 г. против 560 чел. в 2012 г.). Количество операций больным с первичными опухолями головного мозга оставалось относительно постоянным (56—в 2003 г., 65—в 2012 г.), тогда как операций больным с метастатическим поражением головного мозга (МПГМ) выполнено в 3 раза больше (19—в 2003 г., 60—в 2012 г.). С 2002 г. количество впервые выявленных в РНИОИ случаев МПГМ увеличилось на 65,5%, а показатель средней годовой выявляемости МПГМ—в 20 раз. Количество пролеченных больных с первичными и вторичными опухолями спинного мозга возросло в 3 раза (24 чел. в 2003 г. против 78 чел. в 2012 г.). В отделении защищены 3 докторских и 9 кандидатских диссертаций. Сотрудниками отделения ОЦНС получено 27 патентов на различные методики лечения нейроонкологических больных, издано 255 научных публикаций (включая 47 международных). Врачи ОЦНС неоднократно принимали участие и выступали с докладами на нейроонкологических форумах в России и за рубежом.

Метастазирование в головной мозг при раке молочной железы

*С. В. Григоров, В. Е. Плотникова, А. Ю. Романовский
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону*

Рак молочной железы в течение последних десятилетий является самым распространенным онкологическим заболеванием среди женщин практически всех стран мира. Метастатическое поражение головного мозга выявляется у 20—30% больных раком молочной железы. Актуальной проблемой на сегодняшний день является разработка диагностического подхода, позволяющего выявить церебральные метастазы на ранних сроках с учетом основных характеристик первичного очага.

Целью данной работы явилось изучение клинических особенностей метастатического поражения головного мозга при раке молочной железы.

В ходе исследования проанализировано 86 историй болезни пациенток с церебральными метастазами рака молочной железы, находившихся на лечении в ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ в период с 2002 по 2012 гг. Средний возраст больных составил 53 года. Большинству было проведено комплексное лечение первичного очага—58 человек (67%). Первичный очаг опухоли чаще локализовался в правой молочной железе—у 48 пациенток (56%), имел узловую форму.

Выявлено преобладание исходной стадии рака молочной железы T2-3N0-1M0 и T2-3N0-2M0 (IIA—IIIB стадии). Доминирующим гистотипом являлся инфиль-

тративный протоковый рак— у 65 женщин (76%). У 52 (60%) больных метастатическое поражение головного мозга являлось солитарным, у 14 (16,5%)— олигометастатическим (2—4 очага), в 20 случаях (23,5%)— множественным. В большинстве случаев метастазы располагались супратенториально, в правом полушарии головного мозга— у 44 (51%) пациенток. Чаще отмечалось поражение теменной— у 23 больных (39% всех супратенториальных метастатических очагов) и лобной долей головного мозга— у 20 (34%), реже— височной— у 9 пациенток (15%) и затылочной— у 7 (12%). Мозжечок был поражен в 19 случаях (21,8%). У 28 (37,8%) больных одновременно с церебральными были выявлены отдаленные метастазы других локализаций: в 9 случаях (32,2% всех экстракраниальных локализаций)— в кости, в 7 (25%)— в легкие, в 5 (18%)— в печень. У 76 больных (88,4%) появление метастазов в головном мозге было метакронным, у 10 (11,6%)— синхронным по отношению к первичной опухоли. 65 пациенток (75,6%) после выявления церебральных метастазов получили комплексное лечение, своевременное проведение которого в большинстве случаев привело к стабилизации метастатического процесса в головном мозге на срок от 6 до 12 месяцев, частота ее составила 48,2%. Временной интервал от момента выявления первичного очага до развития метастатического поражения головного мозга составил от 6 месяцев до 3 лет, в зависимости от исходной стадии процесса и метода лечения первичного очага. Выявление на ранней стадии и проведение комплексного лечения первичного очага способствуют увеличению данного интервала. Таким образом, необходимым представляется проведение нейроонкологического осмотра и выполнение СРКТ или МРТ исследования головного мозга больным раком молочной железы на момент выявления первичного очага и в дальнейшем не реже одного раза в 6 месяцев.

Возможности хирургического лечения парафарингеальных неврином

М.А. Енгибарян, Ю.В. Ульянова

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону

Около половины случаев внеорганных опухолей шеи приходится на долю неврогенных опухолей, среди которых невриномы составляют около 60%. Локализуясь преимущественно в области сонного треугольника, эти опухоли могут распространяться парафарингеально, вызывая нарушения тембра голоса, дыхания и глотания. Для удаления опухолей парафарингеального пространства, распространяющихся к основанию черепа, наиболее часто используют комбинированные доступы— в сочетании с остеотомией нижней челюсти.

Мы располагаем опытом хирургического лечения двух пациентов с парафарингеальными невринами из подчелюстного доступа без рассечения нижней челюсти. Учитывая значительную дислокацию элементов сосудисто-нервного пучка, операция начиналась с выделения внутренней яремной вены, блуждающего нерва, общей сонной артерии и ее ветвей. В одном случае сонная артерия вместе с яремной веной была смещена медиально, блуждающий нерв располагался по задней поверхности опухоли. Во втором случае сонная артерия была также смещена медиально, а ее ветви смещены по оси: наружная сонная артерия располагалась по задней поверх-



ности опухоли, а внутренняя сонная артерия отдавлена кпереди и кнаружи, изогнута в виде колена и располагалась в подкожной жировой клетчатке, раздвигая волокна подкожной мышцы шеи. Внутренняя яремная вена была смещена кзади и латерально. После выделения всех элементов сосудисто-нервного пучка была произведена мобилизация опухоли и выделение ее верхнего полюса у основания черепа. Далее под давлением рукой на боковую стенку глотки со стороны полости рта опухоль была смещена книзу, выведена в рану и удалена. Таким образом, при удалении парафарингеальных неврином, достигающих основания черепа, предварительное выделение всех дислоцированных компонентов сосудисто-нервного пучка с последующей мобилизацией опухоли позволяет произвести ее удаление без дополнительной остеотомии нижней челюсти.

Возможные пути улучшения результатов лечения злокачественных опухолей придаточного аппарата глаза.

М.А. Енгибарян, Ю.В. Ульянова, И.В. Пустовая
*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ,
Ростов-на-Дону*

На сегодняшний день остается достаточно высоким процент больных с опухолями придаточного аппарата глаза, поступивших на лечение к онкологу с запущенными стадиями заболевания, что побудило нас к проведению настоящего исследования. Целью работы явилось изучение структуры заболеваемости и анализ причин поздней диагностики опухолей данной локализации. Клинико— морфологическому анализу были подвергнуты данные историй болезней 1100 пациентов, находившихся на лечении в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте за период с 1999 по 2010 гг. Ведущее место занимали пациенты с локализацией первичного опухолевого процесса на коже нижнего века 531 (48,27%) и в области внутреннего угла глаза 339 (30,82%). Поражение верхнего века и области наружного угла глаза отмечено у 68 (6,18%) и 65 (5,91%) соответственно. Обширное поражение обоих век с прорастанием опухоли в орбиту диагностировано у 97 (8,82%) человек. Пациенты с местно-распространенным опухолевым процессом составили 44,2% от общего числа больных. Метастазы в регионарные лимфатические узлы диагностированы в 21 (1,9%) случае. К моменту обращения в лечебное учреждение больные отмечали наличие опухолевого образования на коже век в сроки от нескольких недель до нескольких десятилетий. Наиболее часто (в 51,64% случаев) больные обращались за медицинской помощью через 1—3 года от момента появления опухолевого образования на коже. Чаще всего пациенты первично обращались к офтальмологам и дерматологам общей лечебной сети. У 285 (25,9%) больных имела место неправильная первичная диагностика заболевания при обращении в медицинские учреждения общей лечебной сети, проводилось неадекватное лечение и продолжалось развитие злокачественной опухоли. Из них 76 (6,9%) пациентам с подозрением на рак было выполнено морфологическое исследование новообразования, но оно оказалось неинформативным и больные не были направлены в специализированное учреждение. Из 38 пациентов с меланомой кожи век 12 (31,58%) поступили на лечение после проведенной биопсии опухоли, после которой был отмечен быстрый рост опухоли. В результате проведенного исследования мы пришли к следующим выводам:

1. В структуре злокачественных опухолей кожи век преобладает базальноклеточный рак (74,64%), плоскоклеточный рак составляет— 20,82%, меланома встречается в 3,45% случаев, рак из придатков кожи— в 1,09%.

2. Почти половина больных (44,2%) поступила на лечение к онкологу с запущенными злокачественными опухолями.

3. Основной причиной запущенности рака кожи век является позднее обращение пациентов за медицинской помощью. Более чем в половине случаев (51,64%) больные обращались к врачу через 1—3 года от момента появления первых признаков заболевания.

По нашему мнению, повышение онкологической настороженности врачей общей лечебной сети позволит снизить процент врачебных ошибок и, как следствие, увеличит удельный вес пациентов с начальными формами рака, что, безусловно, будет способствовать улучшению результатов лечения больных со злокачественными опухолями придаточного аппарата глаза.

Особенности клинической симптоматики при вторичном поражении орбиты злокачественными новообразованиями

М.А. Енгибарян, Ю.В. Ульянова

*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»
Минздрава РФ, Ростов-на-Дону*

Ко вторичным злокачественным опухолям орбиты относят новообразования, прорастающие в орбиту из смежных областей. С целью изучения клинических особенностей опухолей данной локализации нами проанализировано 87 историй болезни пациентов со вторичным поражением орбиты, находившихся на лечении в Ростовском научно-исследовательском институте с 2007 по 2012 гг. Опухоль распространялась в орбиту с кожи век, конъюнктивы, 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 распространялась 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 конъюнктивы, расширением и извитостью передних цилиарных вен. В случаях распространения опухоли через задний отдел верхне-



челюстной 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. 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.

Применение высокотехнологичных методов цитологической диагностики при меланоцитарных поражениях органа зрения

М.Г. Жильцова¹, Н.Н. Шатинина², С.В. Саакян¹

¹ ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» МЗ РФ;

² РДКБ ФГБУ МЗ РФ, Москва

Изучение и применение высокотехнологичных методов цитологической верификации злокачественных опухолей органа зрения является актуальной задачей офтальмоонкологии.

Цель. Изучить возможности проведения ИЦХ и разработать панель МАТ для диагностики меланом органа зрения на цитологических препаратах.

Материалы и методы. Обследовано 27 больных с подозрением на внутриглазную меланому (16), опухоль придаточного аппарата глаза (8) и орбиты (3) в возрасте от 11—83 лет (8—мужчин, 19—женщин). Всем больным проведены цитологическое (27), плановое гистологическое (21) и иммуноцитохимическое (ИЦХ)— (11) исследования. Забор материала выполняли методом тонкоигольной аспирационной биопсией (ТИАБ) и методом отпечатка. Дифференциальный ряд включал: невус, меланому, пролиферирующую лейомиому, аденому, медуллоэпителиому и метастатические поражения глаза. Исследование образцов проводили методом иммуноцитохимии на мазках (Глузман Д. Ф. и соавт., 2005) с оценкой результатов методом световой микроскопии с использованием панели антител и реагентов фирмы «Dako»: CD45, CKpan, Vimentin, Desmin, Melanoma (HMB-45 + MART-1(A-103) + Tirosinase (T311), HNF-35, Actin Smooth Muscle, S-100 Protein, NSE, NGFR (Nerve Growth Factor Receptor) & GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein).

Результаты. На основании цитологического исследования подтверждена внутриглазная меланома у 12 больных, (из них меланома хориоидеи—9 и радужки—3), 1—невус радужки. В одном наблюдении—пигментная лейомиома. 1—не опухо-

левое поражение, представленное аутоиммунным воспалением и в одном наблюдении диагностических элементов не выявлено. Опухоли придаточного аппарата глаза включали: невус слезного мясца—4 и меланому конъюнктивы—4. При опухолях орбиты подтверждена меланома(3). Цитологический диагноз меланомы базировался на обнаружении в цитограмме полиморфных меланинсодержащих клеток, округлой или веретенообразной формы, обладающих совокупностью выраженных признаков злокачественности с присутствием проминирующего ядрышка. При невусных поражениях в мазках преобладали клетки мелкого размера с равномерным хроматином, расположенных гнезными структурами. При лейомиоме наблюдали клетки вытянутой формы с относительно равномерным хроматином и переплетающимися отростками цитоплазмы. Цитогистологическая корреляция проведена у 21 больного. При этом выявлено, что в одном случае цитологически идентифицирована пролиферирующая лейомиома, а гистологически— веретенклеточная меланома, что подтвердилось при ИЦХ позитивной реакцией с Melanoma и негативной реакцией на Desmin, Actin и HNF-35. В группе меланом независимо от локализации процесса при ИЦХ анализе в 80% наблюдений наиболее ярко выражена положительная экспрессия с Vimentin и с Melanoma. При невусе в 2-х наблюдениях отмечена слабая экспрессия HMB-45 и Vimentin. При диагностике пролиферирующей лейомиомы отмечена положительная реакция с HNF-35 и Actin.

Выводы. Показана принципиальная возможность проведения ИЦХ анализа на цитограммах, полученных методом ТИАБ. Подтверждено, что ИЦХ анализ является высокоинформативным уточняющим методом дифференциальной диагностики меланом органа зрения. Необходима дальнейшая оптимизация диагностических панелей для дифференциальной диагностики меланоцитарных опухолей органа зрения.

Принципы хирургического и комбинированного лечения метастатических опухолей головного мозга

А.М. Зайцев, В.И. Чиссов, М.И. Куржупов, О.Н. Кирсанова
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва

С достижениями онкологии в лечении рака лечение метастазов в головной мозг становится все более важным фактором, определяющим продолжительность и качество жизни онкологических пациентов. С каждым годом количество онкологических больных растет, при этом уровень смертности от злокачественных новообразований занимает второе место, уступая только смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. А среди онкологических пациентов отмечается неуклонный рост количества больных с метастатическим поражением головного мозга. Это объясняется ростом числа онкологических больных, увеличением продолжительности их жизни и следовательно большей вероятностью метастазирования. В Российской Федерации нет четкой статистики по выявляемости внутримозговых метастазов у онкологических больных, но считается, что в среднем ежегодно выявляется 14—16 новых случаев на 100 000 населения. В США, по данным разных авторов, выявляется от 98 000 до 170 000 новых случаев метастатического поражения головного мозга в год. В настоящее время медиана выживаемости у пациентов с внутримозговыми метастазами без лечения составляет в среднем 1 мес., при добавлении кортикостероидов— 2 мес., после облучения всего головного мозга (ОВГМ)— 2–7 мес., при использовании



стереотаксической радиохирургии— 5–14 мес., при использовании хирургии или радиохирургии в сочетании с ОВГМ— 6–15 мес. Продолженный рост внутримозговых метастазов развивается у 46—70 % больных, подвергнутых хирургическому удалению метастаза, у 69 %, перенесших стереотаксическую радиохирургию (СРХ), у 52 %, пролеченных ОВГМ, у 28—71 %, получивших СРХ в сочетании с ОВГМ, у 20—58 %, получивших хирургическое лечение в сочетании с ОВГМ.

В МНИОИ им. П.А. Герцена обобщен опыт лечения 300 больных с метастатическим поражением головного мозга. В зависимости от морфологической структуры, распространенности (количество и размеры) и локализации метастатических очагов, а также контролируемости первичного очага и наличия экстракраниальных метастазов— больным выбиралась дифференцированная тактика лечения. Тем не менее всем больным на первом этапе лечения— проводилась нейрохирургическая операция, также у части пациентов проводились симультанные операции на легких, молочной железе, лимфоузлах, желудочно-кишечном тракте, почке, печени. Дальнейшая тактика лечения выбиралась на совместном консилиуме с участием химиотерапевтов, лучевых терапевтов и оперирующих онкологов профильных отделений (относительно первичного очага). Больным проводилось радиохирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия, хирургическое лечение первичного очага и экстракраниальных метастазов, согласно разработанным в МНИОИ стандартам лечения, утвержденных для онкологической службы Российской Федерации. В результате проводимого хирургического и комбинированного лечения внутримозговых метастазов— медиана выживаемости больных метастатическим поражением головного мозга достигла 20 месяцев.

Применение хирургических имплантов Codubix (производство Tricomed, Польша) при пластике костных дефектов свода черепа

А.М. Зайцев, М.И. Куржупов, А.Е. Самарин
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва

С каждым годом число больных с дефектами костей свода черепа неуклонно увеличивается, что связано как с увеличением травматизма, так и расширения показаний к нейрохирургическому лечению различных патологий головного мозга и костей черепа, а также осложнений после лечения. Становится актуальным вопрос о пластическом замещении дефектов костей черепа. В нейрохирургическом отделении Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена Минздрава России с февраля 2013 года для закрытия посттрепанационных костных дефектов свода черепа применялись эндопротезы для краниопластики Codubix (производство Tricomed, Польша). Всего было проведено 3 операции с использованием указанных эндопротезов. Следует отметить, что данные импланты позволяют добиваться адекватного косметического эффекта при закрытии несложных костных дефектов свода черепа, когда оные не затрагивают структур основания черепа. В раннем послеоперационном периоде импланты не вызывают сколько-нибудь значимой тканевой реакции. При этом из кажущихся нам недостатков следует отметить следующие: 1) рентгеннегативность имплантов, что не позволяет отчетливо оценивать результат операции на основании данных компьютерной томог-

рафии с 3D-реконструкцией; 2) достаточно затруднительно добиваться адекватного соответствия импланта форме костного дефекта при использовании стандартного хирургического инструментария (ножницы, кусачки, бор).

Заключение: в целом, наш небольшой опыт (3 операции) применения эндопротезов Codubix (производство Tricomed, Польша) говорит о том, что в ряде случаев их можно использовать для пластики несложных костных дефектов свода черепа. Необходимо внесение улучшений в конструкцию имплантов.

Краниофациальные опухоли с поражением основания черепа, актуальные проблемы диагностики и лечения

К. Д. Кожокару, Г. А. Цыбырнэ
Институт Онкологии, Кишинев

Нами было изучено 180 больных с краниофациальными опухолями с деструкцией костей и прорастанием в основание черепа, в глазницу, околоносовые пазухи, височные ямки, подвисочные ямки, крылонёбные ямки в возрасте от 10 до 75 лет, из которых 101 мужчины, 79 женщины. Пациенты были прооперированы в отделении хирургии опухолей головы и шеи при НИИ ИОМ в период с 2005 по 2012 год.

В анализируемой группе было 117 больных со злокачественными опухолями, 63 больных с доброкачественными опухолями. Основными методами диагностики были использованы КТ и ЯМР, что позволяет с большей вероятностью определить распространение опухолевого процесса. Была разработана рабочая классификация краниофациальных опухолей с деструкцией костей, с прорастанием в основание черепа, в глазницу, околоносовые синусы, височные ямки, подвисочные ямки, крылонёбные ямки. Были выделены 4 группы: I — с поражением верхней челюсти, II — с поражением глазницы, III — с поражением основания черепа, IV — опухоли кожи и придатков, с прорастанием в кости черепа. На основании полученных данных были разработаны два новых хирургических доступа для хирургического лечения больных с краниофациальными опухолями с деструкцией костей, с прорастанием в основание черепа, в глазницу, околоносовые синусы, височные ямки, подвисочные ямки, крылонёбные ямки.

Пациенты с опухолевыми процессами проходили лечение с использованием новых доступов хирургического вмешательства и послеоперационным специализированным лечением (химиотерапия или радиотерапия). Результаты демонстрируют высокий процент (93,9%) излечения больных с доброкачественными образованиями, в 7,1% случаев были зарегистрированы рецидивы в течение 5 лет после хирургического лечения. В случаях злокачественных образований процент выживаемости более 5 лет (у наблюдаемых больных) составляет 67%. Менее благоприятный исход у пациентов с низкодифференцированным раком, ангиосаркомой и саркомой мягких тканей (выживаемость составляет в среднем 1,5 лет).



Сравнительный анализ неврологических симптомов паранеопластической полиневропатии у пациентов, страдающих мелкоклеточным раком легкого и раком молочной железы до и после проведения химиотерапии

Е. С. Королева, В. Е. Гольдберг, Е. И. Симолина

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» СО РАМН, Томск

Паранеопластический генез имеют 1% всех полиневропатий, которые встречаются в 8—48% случаев мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) и рака молочной железы (РМЖ). Симптоматика поражения периферических нервов возникает в 97% случаев применения цитостатиков для химиотерапии рака. Нами обследовано 88 больных с достоверным диагнозом «полиневропатия» и гистологически подтвержденным диагнозом «рак», которые находились на стационарном лечении в отделении химиотерапии НИИ онкологии СО РАМН за период с 2010 по 2012 год. Из обследованных пациентов РМЖ страдали 61 человек (69,3% случаев), МРЛ— 27 человек (30,7% случаев). Химиотерапевтическое лечение было проведено 48 онкологическим больным (54,5%). Средний возраст участников исследования на момент осмотра достигал $54,7 \pm 9,1$ лет. Определение *in vitro* аутоантител класса IgG к шести нейрональным антигенам в плазме крови по методу Вестерн Блотт выполнено 48 пациентам выборки (24 человека с диагнозом РМЖ и 24 человека с диагнозом МРЛ). Контрольную группу составили 24 здоровых донора.

Результаты. При РМЖ у 41 женщины (67,2%) клинические признаки ППНП до обнаружения опухоли проявлялись статистически значимо раньше ($Me=24,0$; Q1-Q3 8,0— 30,0), чем у 20 больных (74,1%) МРЛ ($Me=11,0$; Q1-Q3 6,0— 12,0), ($p=0,008$). Среди первых проявлений неврологического расстройства у пациентов исследуемой группы лидировали двигательные нарушения не зависимо от типа рака (59,1% случаев). На момент обследования в общей выборке доминировали жалобы сенсорно-моторного характера (66,0% случаев). Сравнение в клинических группах показало, что у женщин с РМЖ, прошедших лечение цитостатиками, сенсорные симптомы ППНП значимо превышали таковые у больных с МРЛ без курсов химиотерапии. Согласно межгрупповому сравнению, на фоне проведения химиотерапии рака мышечная слабость в конечностях достоверно нарастает. Вовлечение в патологический процесс периферических нервов верхних конечностей доминировало среди больных РМЖ и чаще встречалось у женщин после химиотерапии. Антитела к нейрональным белкам в плазме крови пациентов, отобранных для лабораторного исследования, детектированы в 47,9% случаев, среди которых лидировали больные РМЖ— 70,8% случаев. Среди онконевральных белков превалировали PNMA2 (Ma2/Ta) антитела (31,3%), из которых большая часть (29,2%) принадлежала РМЖ. При МРЛ чаще всего встречались Yo антитела (12,5%).

Сравнительное изучение возможностей метода ПЭТ с различными РФП при визуализации глиальных опухолей

Н.А. Костеников, Н.П. Фадеев, Л.А. Тютин, Е.М. Зыков, А.Ф. Панфиленко
ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, Санкт-Петербург

Целью работы являлось обобщение первого опыта изучения диагностических возможностей позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с комплексом туморотропных радиофармпрепаратов (ТРФП) при выявлении глиомных опухолей.

Материал и методы. Обследовано 87 больных глиомами, из них: мультиформная глиобластома верифицирована у 33 пациентов, анапластическая астроцитома— у 23, доброкачественные астроцитомы— у 16. Обследовано 15 больных с послеоперационными кистами. ПЭТ выполняли на томографах «Discovery 690» (GE) и «Ecat Exact HR+» (Siemens) с туморотропными РФП: 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ), 11C-бутиратом натрия (11C-БН), 11C-L-метио-нином (11C-MET) и 11C-холином (11C-ХОЛ).

Результаты. Мультиформные глиобластомы четко визуализировались при исследовании с 11C-MET, 11C-ХОЛ и 11C-БН. Анапластические и доброкачественные астроцитомы эффективно диагностировались с 11C-MET и 11C-ХОЛ; захват 11C-БН в АА также был повышенным, но в ДА накопление 11C-БН оказалось низким. Визуализация злокачественных опухолей с 18F-ФДГ была затруднена из-за повышенного накопления РФП в коре ГМ и высокой вариабельности скорости гликолиза в опухолях. Значения индексов накопления (ИН), полученных при ПЭТ с 11C-ХОЛ, оказались в 2,5 раза выше, чем для 11C-MET, и в 4 раза выше, чем для 11C-БН, что связано с низким накоплением холина в неизменной коре ГМ.

Заключение. Достоинством ПЭТ с 11C-MET является возможность визуализации всего объема жизнеспособной опухолевой ткани. ПЭТ с 11C-ХОЛ является высоко чувствительным методом выявления злокачественных глиом и позволяет разграничивать глиомы по степени злокачественности. ПЭТ с 11C-БН эффективна при выявлении злокачественных глиом и позволяет оценивать ряд важнейших свойств: степень васкуляризации, скорость захвата и утилизации жирных кислот в опухолях. При визуализации доброкачественных глиом наиболее информативна ПЭТ с 11C-MET.

Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика метастатического поражения головного мозга

М.И. Куржупов, В.И. Чиссов, А.М. Зайцев, Е.В. Филоненко
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва

В Российской Федерации нет четкой статистики по выявляемости внутримозговых метастазов у онкологических больных, но считается, что в среднем ежегодно выявляется 14— 16 новых случаев на 100 000 населения. В США по данным разных авторов выявляется от 98 000 до 170 000 новых случаев метастатического поражения головного мозга в год. Внутримозговые метастазы имеют инфильтративный



рост. В настоящее время медиана выживаемости у пациентов с внутримозговыми метастазами без лечения составляет в среднем 1 мес., при добавлении кортикостероидов— 2 мес., после облучения всего головного мозга (ОВГМ)— 2–7 мес., при использовании стереотаксической радиохирургии (СРХ)— 5–14 мес., при использовании хирургии или радиохирургии в сочетании с ОВГМ— 6–15 мес., в зависимости от RPA-класса. Продолженный рост внутримозговых метастазов развивается у 46—70 % больных, подвергнутых хирургическому удалению метастаза, у 69 %, перенесших стереотаксическую радиохирургию (СРХ), у 52 %, пролеченных ОВГМ, у 28—71 %, получивших СРХ в сочетании с ОВГМ, у 20—58 %, получивших хирургическое лечение в сочетании с ОВГМ.

В МНИОИ им. П.А. Герцена проведена научно-исследовательская работа по повышению абластичности нейрохирургических операций, путем использования интраоперационной фотодинамической терапии (ФДТ) в сочетании с флюоресцентной диагностикой (ФД) метастатического поражения головного мозга. В исследование было включено 74 разнополых больных, в основную группу (операция с ФД и ФДТ) вошло 34 пациента, в контрольную группу (только операция)— 40, группы статистически сопоставимы. Период наблюдения за больными составил от 6 до 39 месяцев. Проанализировав выживаемость методом Каплан-Майера в группе исследования и в контрольной группе в целом и по RPA-классам в каждой группе, мы выявили, что выживаемость выше в группе с ФД и ФДТ, как в целом, так и в каждом RPA-классе. Медиана выживаемости в группе с ФД и ФДТ— 9,5 месяцев, в контрольной группе— 7 месяцев ($p<0,01$); в 1 RPA-классе в группе исследования— 14,5 месяцев, в контрольной группе 11 месяцев ($p=0,4$); 2 RPA-классе— 11,5 и 7 месяцев ($p<0,05$); в 3 RPA-классе— 8 и 5 месяцев ($p<0,01$), соответственно.

Также методом Каплан-Майера оценивалась безрецидивная выживаемость. Медиана безрецидивной выживаемости составила в группе исследования— 8 месяцев, в контрольной группе 4,5 месяца ($p<0,01$) (рис.8), в 1 RPA-классе в группе исследования— 12,5 месяцев, в контрольной группе— 7,5 месяцев ($p=0,5$), в 2 RPA-классе— 9,5 и 5 месяцев ($p<0,05$), в 3 RPA-классе— 6,5 и 3 месяца ($p<0,01$), соответственно. Продолженный рост метастаза в сроки от 1 до 6 месяцев диагностирован: в группе исследования— у 1 из 34 больных (2,85 %), в контрольной группе— у 13 из 40 пациентов (32,5 %). В более поздние сроки у 1 пациента в каждой из групп. Таким образом, рецидив удаленного метастаза в группе исследования развился у 2 больных (5,9 %) и у 14 больных (35 %) в контрольной группе ($p<0,05$).

Вывод: интраоперационная фотодинамическая терапия в сочетании с флюоресцентной диагностикой с препаратом Аласенс у больных с метастатическим поражением головного мозга показал высокую эффективность в лечении внутримозговых метастазов за счет повышения абластичности операции, что привело к повышению как безрецидивной, так и общей выживаемости.

Флюоресцентная диагностика внутримозговых метастазов

М. И. Куржупов, А. М. Зайцев, Е. В. Филоненко
ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, Москва

В Российской Федерации нет четкой статистики по выявляемости внутримозговых метастазов у онкологических больных, но считается, что в среднем ежегодно выявляется 14—16 новых случаев на 100 000 населения. В США по данным разных авторов выявляется от 98 000 до 170 000 новых случаев метастатического поражения головного мозга в год. До настоящего времени остается актуальной задача интраоперационной диагностики и визуализации опухолей головного мозга.

В МНИОИ им. П. А. Герцена проведена научно-исследовательская работа по интраоперационной визуализации внутримозговых метастазов с использованием флюоресцентной диагностики с препаратом аласенс. Препарат аласенс разработан на основе синтезированной по оригинальной технологии субстанции 5-аминолевулиновой кислоты. Избыточное введение аласенса приводит к повышенному накоплению в опухоли протопорфирина IX—эндогенного фотосенсибилизатора. При осмотре в синем диапазоне спектра (380—460 нм) протопорфирин IX интенсивно флюоресцирует в опухоли с красным свечением. Препарат аласенс в дозе 20 мг/кг массы тела больного, растворенный непосредственно перед применением в 100 мл негазированной питьевой воды, принимают внутрь за 2—2,5 ч до начала эндотрахеального наркоза.

Исследование проведено на 34 разнополых больных с метастазами различных опухолей: у 14—немелкоклеточного рака легкого, у 7—рака молочной железы, у 5—почечноклеточного светлоклеточного рака, по 2—колоректального рака, аденокарциномы яичника и меланомы, у 2—метастазы других опухолей экстракраниальной локализации. В среднем интенсивность флюоресценции составила: при немелкоклеточном раке легкого— $17,4 \pm 7,4$ усл. ед., при раке молочной железы— $11,2 \pm 3,9$ усл. ед., при нейроэндокринном раке— $9,7 \pm 4,1$, при раке яичников— $14,1 \pm 3,0$, при почечно-клеточном светлоклеточном раке— $21,1 \pm 4,9$, при пигментной меланоме— $0,04$. Флюоресцентная контрастность опухоль/нормальная ткань мозга в среднем составила: при НМКРЛ—27,9, при раке молочной железы—33,9, при нейроэндокринном раке—7,5, при раке яичников—58,8, при почечно-клеточном светлоклеточном раке—13,5. Интенсивная флюоресценция всех опухолей (с высокой флюоресцентной контрастностью) зарегистрирована в независимости от морфологической структуры внутримозговых метастазов, исключая метастаз пигментной меланомы, при котором флюоресценция ППХ в опухоли была минимальна. У 13 больных (из группы с ФД и ФДТ) были изучены особенности распределения Аласенс-индуцированного ППХ в зависимости от срока проведения ФД и морфологического диагноза: флюоресцентная контрастность опухоль/нормальная ткань головного мозга в группе больных с интервалом 3—5 ч составляла от 5,4 до 70,5 (в среднем $28,8 \pm 20,2$), в группе больных с интервалом в 7—8 ч.—от 4,4 до 10,2 (в среднем $7,3 \pm 4,1$). С учетом данных интенсивности флюоресценции и планового гистологического исследования чувствительность флюоресцентной диагностики внутримозговых метастазов с препаратом аласенс составила 96,7%, специфичность—100%. По данным послеоперационной диагностики (МРТ/КТ головного мозга с контрастным усилением) радикального удаления внутримозговых метастазов удалось достичь в 100% случаев в группе, где была применена флюоресцентная диагностика, тогда как в контрольной группе этот показатель составил 79,55%.

Вывод: флюоресцентная диагностика внутримозговых метастазов позволяет снизить число диагностических ошибок, достоверно оценить границы внутримозговых метастазов и повысить радикальность оперативного вмешательства до 100%.



Ультразвуковая диагностика меланомы глаза и образований орбиты

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

Н. А. Максимова, В. В. Гурнак
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Целью настоящей работы явилась систематизация возможностей диагностики объемных образований орбиты и глаза на основе комплексного ультразвукового исследования (УЗИ) с применением современных технологий.

В современном технологическом аспекте сонография обладает большим потенциалом, являясь неинвазивным и высокоинформативным дополнением клинических методов, а в ряде случаев — основным методом диагностики, определяющим дальнейшую тактику ведения пациентов. Особенно возрастает роль сонографии в диагностике патологических состояний при недостаточно прозрачных оптических средах глаза. Проведен ретроспективный анализ результатов УЗИ орбиты и глазного яблока 335 пациентов. Всем пациентам выполнены комплексные УЗИ на аппаратах экспертного и среднего уровней широкополосными мультимодальными линейными датчиками (с диапазоном 5—17 МГц). Допплерометрия и доплерография осуществлялась в стандартизированных режимах настройки аппарата (PRF 600—1000 Hz). В результате, злокачественные опухоли были выявлены у 169 пациентов, из них у 102 (60,4%) меланома глаза, у 19 (11,4%) — ретинобластома, метастатическое поражение у 25 (14,8%) обследуемых, бластома радужки у 19 (11,4%) и рабдомиосаркома у 4 (2,4%) пациентов. Доброкачественные опухоли выявлены у 95 пациента, из них гемангиомы мягких тканей орбиты у 44 (46,3%) больных, гемангиомы хориоидеи у 6 (6,2%), липомы у 25 (26,3%) и кисты у 20 (21,2%) обследуемых. Неопухолевая патология была выявлено у 71 пациента, из них отслойка сетчатки у 30 (42,3%) больных, катаракта у 26 (36,6%) и хориоретинит у 15 (21,1%) пациентов. Для дифференциальной диагностики меланомы глаза применялся оригинальный «Способ диагностики интраокулярных образований», разработанный и внедренный в клинике института (Патент на изобретение РФ). Данный способ заключается в том, что у пациентов с подозрением на образование интраокулярной локализации, проводили эхографические исследования в В-режиме с получением множественных полиплоскостных сечений для оценки всего объема глазного яблока. Определяли качественные и количественные показатели гемодинамики при цветовом доплеровском картировании (ЦДК) и энергетическом кодировании (ЭДК), оценивали качественные и количественные показатели кровотока не менее чем в трёх внутриопухолевых артериальных сосудах. При наличии сосудистых локусов идентифицировали целевые признаки опухолевой неоархитектоники. При наличии патологических сосудов в контрольном объеме при ЦДК и ЭДК оценивали их форму, количество, тип кровотока, интенсивность картирования и данные доплерометрии: показатели максимальных скоростей и индекса периферического сосудистого сопротивления. Установили, что наличие патологического артериального низкорезистентного неоангиокровотока (индекс периферического сосудистого сопротивления меньше 0,5) в режиме ЭДК при мультилокусной доплерометрии, свидетельствует о наличии меланомы хориоидеи.

Таким образом, сонография с применением современных технологий УЗИ продемонстрировала высокую информативность в диагностике образований орбиты и глазного яблока при интеграции комплекса режимов ультразвуковой визуализации, что позволило повысить точность метода до 95%.

Роль химиотерапии в комбинированном лечении глиобластом

Г.Б. Мансурова, А.Р. Разаков, К.А. Саидова
Республиканский онкологический научный центр, Ташкент

Во всем мире в последние годы отмечается значительный рост частоты первичных глиальных опухолей головного мозга (ПГОМ), в особенности их злокачественных форм, среди которых доминируют злокачественные глиальные опухоли— мультиформные глиобластомы и анапластические астроцитомы (Кобяков Г. Л., 2002; Сафонова И. А. и соавт., 2002; Кривошапкин А. Л., 2003; Заридзе Д. Г., 2005; Bartsch R. et al., 2005).

Проблема лечения больных со злокачественными глиальными опухолями остается в значительной степени нерешенной, а результаты— малоутешительными (Аксикс И. А. и соавт., 2003; Birkholz D. et al., 2005; Rutkauskiene G. Labanauskas G., 2005). К сожалению, при злокачественных глиальных опухолях достаточно редко удается стабилизировать опухолевый рост— средняя выживаемость не превышает 14 месяцев (Острейко О. В., 2003; Kortmann R. D., 2005).

В отделении радиологии РОНЦ за 2008—2010 год пролечено 103 больных с диагнозом глиомы головного мозга. Все больные были с верифицированным диагнозом. Всем больным была выполнена операция. Всем больным проводилась лучевая терапия в традиционном режиме фракционирования: РОД- 1,8-2 Гр до СОД 60 Гр на фоне дегидратационной терапии. Также 93 больным были проведены курсы химиотерапии.

Курсы химиотерапии проводились по двум схемам: 42 больным проводился курс монохимиотерапии по схеме фторофур 1 капс. Х2 раза в день в течении всего курса ДТГТ и 51 больным проводился курс химиотерапии по схеме: цисплатин 100 мг в/в 1 день, винкристин 2,0 гр в/в 1-й день, этопозид 100 мг в/в 1,3,5 день. 10 больным учитывая общую тяжесть состояния химиотерапия не проводилась. В последующем нами был проведен анализ выживаемости этих больных. При исследовании выявлено, что вид химиотерапии не влияет на выживаемость больных. Однако, больные, получавшие химиотерапию препаратом фторофур, легче переносили курс ДТГТ и у них отмечалось меньше побочных реакций. Работа по исследованию данного материала продолжается и представляет собой перспективное направление в поиске оптимального лечения глиобластом головного мозга.

Применение различных методик лучевой терапии у больных с глиобластомами в послеоперационном периоде

Г.Б. Мансурова, А.Р. Разаков, К.А. Саидова
РОНЦ МЗ РУз, Ташкент

Во всем мире в последние годы отмечается значительный рост частоты первичных глиальных опухолей головного мозга (ПГОМ), в особенности их злокачественных форм, среди которых доминируют злокачественные глиальные опухоли— мультиформные глиобластомы и анапластические астроцитомы (Кобяков Г. Л., 2002;



Сафонова И.А. и соавт., 2002; Кривошапкин А.Л., 2003; Заридзе Д.Г., 2005; Bartsch R. et al., 2005).

Проблема лечения больных со злокачественными глиальными опухолями остается в значительной степени нерешенной, а результаты— малоутешительными (Аксикс И.А. и соавт., 2003; Birkholz D. et al., 2005; Rutkauskiene G. Labanauskas G., 2005). К сожалению, при злокачественных глиальных опухолях достаточно редко удается стабилизировать опухолевый рост— средняя выживаемость не превышает 14 месяцев (Острейко О.В., 2003; Kortmann R.D., 2005). . Разработка методов комбинированного лечения глиобластомы и обоснование роли лучевого компонента в ее лечении имеет большое значение в увеличении продолжительности и качества жизни больных. Лучевая терапия обоснованно претендует на одно из ведущих мест в комбинированном лечении. Однако проблемы оптимизации разовых и суммарных доз, режима облучения, определения фона лучевой терапии, вызывают много спорных вопросов. СПЖ больных глиобластомами, получавших после удаления опухоли облучение в суммарной дозе 50 Гр и более, на 20—30 недель больше, чем у оперированных больных с аналогичными опухолями без облучения.

В нашем центре в условиях отделения лучевой терапии получали курс послеоперационной лучевой терапии 87 больных с диагнозом глиобластома. Всем больным до облучения выполнена нерадикальная операция с субтотальным удалением опухоли головного мозга. Гистологически диагноз глиобластома верифицирован у 100% больных. Все больные были поделены на 3 группы. 1-й группе больных (38 больных) облучение проводилось в традиционном режиме РОД—2,0 Гр до СОД—40 Гр на весь головной мозг, а затем локально на послеоперационное ложе до СОД 60 Гр. 2-й группе больных (24 больных) облучение проводилось по методике мультифракционирования РОД—2 Гр до СОД 40 Гр, затем локально на послеоперационное ложе РОД—1,2 Гр x2 раза в день с интервалом 6 часов до СОД—64 Гр(экв). 3-й группе больных (25 больных) облучение проводилось по методике «поле в поле»— после 2-х сеансов тотального облучения головного мозга РОД—2,0 Гр проводился сеанс локального облучения РОД—2,0Гр, таким образом на весь головной мозг СОД доводилась до 40 Гр и локально СОД до 60 Гр. Всем группам больных облучение проводилось на фоне дегидратационной терапии с применением кортикостероидов и осмотических диуретиков.

Нами установлено, что применения всех этих методик не повлияло на увеличение продолжительности жизни больных. Однако, применение методики «поле в поле» позволяло уменьшить лучевые осложнения, улучшить на более ранних стадиях неврологический статус больных.

Динамика относительной выживаемости больных злокачественными новообразованиями глаза и его придаточного аппарата

В.М. Мерабишвили, Э.Н. Мерабишвили

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

БГОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Выживаемость онкологических больных— главный критерий, отражающий деятельность онкологической службы на популяционном уровне.

Настоящее исследование обобщает материалы единственного в России Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга, работающего по международным стандартам и располагающего полной базой всех случаев злокачественных новообразований (более 400 000 наблюдений) по всем рубрикам МКБ-10. Регистр осуществляет динамическое наблюдение за больными и располагает возможностью расчета отдаленных результатов лечения больных с 1994 года.

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.

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%).

Проведен анализ динамики кумулятивных показателей 1, 3, 5 и 10-летней наблюдаемой и относительной выживаемости мужчин и женщин Санкт-Петербурга, больных злокачественными новообразованиями глаза и его придаточного аппарата (С69). Данные сгруппированы по трехлетним периодам наблюдений. Очевиден рост показателей наблюдаемой и относительной выживаемости во всех периодах наблюдений. Программа Eurocare позволяет осуществить анализ динамики наблюдаемой и относительной 5-летней выживаемости только по злокачественным новообразованиям сосудистой оболочки глаза (С69.3). 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 отно-



сительная выживаемость 74,0 и 72,9% соответственно. Наши расчеты показателей выживаемости за годы, близкие к периоду, избранному для программ Eucosage-3 и 4, показали практически те же результаты.

Мы также провели анализ показателей 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости больных с новообразованиями сосудистой оболочки глаза. Самые низкие показатели выживаемости получены для больных, находящихся в возрасте 60—69 лет (42,9% для мужчин и 57,1% для женщин (2002—2003)).

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить тенденцию динамики выживаемости онкологических больных со злокачественными новообразованиями глаза и его придаточного аппарата, отдельно больных с новообразованиями сосудистой оболочки глаза на популяционном уровне и исчислить показатели выживаемости для гистологических типов злокачественных новообразований.

Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении метастатических опухолей головного мозга

А.И. Рябова, В.А. Новиков, Е.Е. Боберь, П.В. Суркова, К.В. Меньшиков
ФГБУ НИИ онкологии СО РАМН, Томск

Актуальность. Церебральные метастазы выявляются у 25—50% всех онкологических больных и ассоциируется с плохим прогнозом. Комплексное лечение с осознанным проведением нейрохирургического вмешательства увеличивает продолжительность и качество жизни пациентов. Интраоперационная фотодинамическая терапия позволяет уменьшать количество локальных рецидивов при минимальной травме окружающих здоровых тканей.

Цель. Определение эффективности и переносимости интраоперационной фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора «Фотодитазин» у больных с метастатическими опухолями головного мозга.

Материал и методы. В ФГБУ НИИ онкологии СО РАМН разработан метод комбинированного лечения церебральных метастазов, включающий резекцию метастатического очага и интраоперационную фотодинамическую терапию на ложе опухоли с использованием отечественного фотосенсибилизатора хлоринового ряда «Фотодитазин».

В соответствии с разработанной методикой проведено лечение девяти больным с метастатическим поражением головного мозга. Наиболее часто первичная опухоль была представлена аденокарциномой легкого различной степени дифференцировки— у 6 пациентов, в остальных случаях диагностирован— рак яичников, рак почки и солитарный метастаз плоскоклеточного рака в головной мозг из невыявленного первичного очага. Одиночные метастазы были диагностированы у семи пациентов, у двух больных имелись олигометастазы (2 и 3) в головной мозг. Синхронная реализация церебрального метастаза и первичного опухолевого очага зарегистрирована в 2-х случаях, у остальных пациентов отмечено метахронное метастазирование в сроки от 3 месяцев до 10 лет от манифестации онкологического процесса. Всем больным выполнено комплексное обследование, включающее диагностику состояния первичного очага, выявление экстракраниальных метастазов, оценку соматического статуса. Признаков прогрессирования первичного очага и экстракраниальных метастазов не выявлено. После проведенного лечения все больные находились под динамическим

наблюдением— выполнялась МРТ головного мозга, контроль первичного очага и экстракраниальных метастазов.

Результаты. В послеоперационном периоде осложнений, связанных с применением интраоперационной фотодинамической терапии, не было. Период наблюдения за больными составляет от 1 до 31 месяца после комбинированного лечения церебрального метастаза. Прогрессирование процесса зафиксировано у 7 пациентов в сроки от 2 до 9 мес. Умерло 5 пациентов в сроки от 6 до 31 месяца, в 1 случае причиной смерти было локальное прогрессирование метастатического очага в головном мозге, в остальных случаях— экстракраниальное метастазирование. Общая одногодичная выживаемость составила 68,6+18,6%.

Выводы. На основании полученных данных можно сделать заключение, что проведение интраоперационной фотодинамической терапии не ухудшает состояние больных с церебральными метастазами. Комплексный подход к лечению диссеминированного онкологического процесса позволяет увеличить общую выживаемость у данной тяжелой категории больных. Высокая частота локального рецидивирования может быть связана с патоморфологическими особенностями метастатических очагов.

Радиохирургическое лечение опухолей головного мозга на роботизированном комплексе «ELEKTA AXESSE»

Е. В. Сивов, А. А. Молоков, И. В. Енисейская, В. Л. Коваленко.
КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии», Хабаровск

Цель работы: изучить эффективность радиохирургического метода лечения при опухолях головного мозга диаметром до 35 мм.

Материалы и методы: с 2010 года в краевом клиническом центре онкологии применяется методика стереотаксического радиохирургического лечения больных с опухолями головного мозга на роботизированном нейрохирургическом комплексе «ELEKTA AXESSE».

Конформное дозное распределение добывается, благодаря многолепестковому коллиматору, имеющему 40 пар лепестков, с толщиной каждого в изоцентре 4,0 мм, при этом точность позиционирования составляет 0,25 мм. Фиксация рамки проводится стандартно.

Планирование дозного распределения осуществляется на специализированной системе XiO. Определить точность укладки пациента на столе позволяет рентгеновская система XVI (X-ray Volume Imaging), сопряженная с линейным ускорителем.

Корректировка положения пациента производится автоматически с помощью роботизированной системы HexaPod, при этом точность позиционирования при жесткой фиксации достигает 0,1 мм по линейным координатам, и до 0,1 градуса по угловым координатам.

За период 2010—2012 гг., радиохирургическим методом было пролечено 45 больных с различными новообразованиями головного мозга: менингиом—31 (из них конвекситальных—19, фалькс—менингиом—6, большого крыла основной кости—4, ската—1 и 1—намета мозжечка), астроцитом—4 (продолженный рост), метастазов—5, каверном (ангиом) полушарий головного мозга—3, невриноме слухового нерва—1 и аденом гипофиза—1.



Возраст больных колебался от 23 лет до 71 года (средний составил 52 года). Мужчин было 11, женщин— 34. Продолжительность сеанса лучевого лечения от 20 до 40 мин.

Результаты исследования: через 6 месяцев у всех больных субъективно улучшилось самочувствие, уменьшились или исчезли головные боли. При МРТ исследовании головного мозга с контрастным усилением, отмечена стабилизация размеров опухоли.

Через 12 месяцев у семи из 18 обследованных пациентов при МРТ исследовании головного мозга отмечено уменьшение размеров опухоли, у 11— стабилизация.

За все время наблюдения отмечено осложнение у одного пациента в виде развития постлучевого некроза (подтвержденного гистологическим исследованием). Кроме того у 13 больных через 2—3 недели отмечалось очаговая алопеция, самостоятельно регрессировавшая через 1—2 месяца.

Выводы: опыт стереотаксического радиохирургического лечения больных с опухолями головного мозга малого размера подтверждает эффективность данного метода лечения. Кроме этого, при локализации опухолей в функционально значимых зонах и у пациентов с тяжелой соматической патологией данный метод является методом выбора.

Клиническая и радиологическая оценка результатов радиохирургического лечения менингиом головного мозга с использованием системы КиберНож

Н. Ю. Спиженко, В. М. Бурик, Т. И. Чеботарёва, О. А. Шараевский
Медицинский центр «Кибер клиника Спиженко», Киев

Менингиомы составляют до трети случаев среди всех первичных опухолей головного мозга. Хирургическое удаление является методом выбора лечения менингиом. Однако в случае сложной локализации, расположение рядом с жизненно важными нейроваскулярными структурами, а также при неполном удалении или продолженного роста опухоли возможно эффективное применение метода стереотаксической радиохирургии. Использование изоцентрического, неизоцентричного планирования и их комбинаций, инверсного и некомпланарных расчета дозного распределения, в сочетании со значительным количеством возможных направлений пучков облучения в стереотаксической радиохирургической системе КиберНож (CyberKnife G4), позволяет лечить опухолевые новообразования любой формы и локализации.

Материалы и методы: 45 больных с менингиомами головного мозга лечились в МЦ «Кибер клиника Спиженко» в 2010—2011 году. Среди них у 21 больных ранее проводились хирургические вмешательства (1—3 операций), 24 больных без предварительного хирургического лечения. Объем опухолей определялся от 1,6 мл до 86,6 мл (в среднем 26,8 мл). Все пациенты прошли курс стереотаксической радиохирургии на системе КиберНож за 1—6 фракций (в среднем 4,45) в зависимости от объема опухоли. Доза облучения составляла от 1400 до 3600 сГр.

Всем пациентам, проводились стандартные исследования КТ, МРТ, также проводилась магнитно-резонансная томография в режиме диффузно-взвешенных изображений (DWI) и определение ADC коэффициента. Использование DWI и ADC до

и после радиохирургического лечения позволило, не только качественно, но и количественно проводить интерпретацию полученных результатов и объективно оценить реакцию опухолевой ткани на лучевое воздействие.

Результаты: Радиологическая оценка результатов радиохирургического лечения проводилась через 3, 6, 12 месяцев, в большинстве случаев также определялось клиническое улучшение состояния больных. За время наблюдения больных, 3—14 месяцев (в среднем 7,36 месяца), объем опухоли уменьшился у 28 (62,2%) пациентов, была без изменений 16 (35,6%) и определялся рост в 1 (2,2%) больного.

Повышение коэффициента ADC определялось у всех больных с уменьшением объема опухоли, было без изменений у больных со стабильными размерами новообразования и существенно снизилось у больного с продолженным ростом менингиомы.

Выводы: Стереотаксическая радиохирurgia на системе КиберНож является эффективным методом лечения менингиом головного мозга. Объективная оценка результатов лечения возможна с помощью стандартных радиологических методов (КТ, МРТ), дополненных специальными МРТ режимами (DWI) и определению ADC коэффициента.

Терапевтическая активность гемцитабина при экспериментальных опухолях головного мозга

А.Н. Стуков¹, Л.В. Филатова¹, М.Л. Гершанович¹, Т.Ю. Семиглазова¹, О.А. Беляева¹, Ф.В. Моисеенко, Н.В. Брежнев, Д.Н. Курочкина¹, В.С. Лукьянчикова¹, В.А. Чубенко¹, В.Г. Беспалов¹, А.Л. Семёнов^{1,2}, В.В. Клименко¹, А.С. Жабина¹, М.С. Моталкина¹, С.Ф. Вершинина²

¹ ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России;

² ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, Санкт-Петербург

В настоящее время имеется мало сведений о способности гемцитабина оказывать терапевтический эффект при первичных или метастатических опухолях головного мозга. В связи с этим были проведены исследования на мышах-самцах SHR с имплантированными интракраниально опухолью Эрлиха и лимфосаркомой ЛИО-1 и на крысах Вистар с трансплантированной интракраниально глиомой 35. Гемцитабин (фирма «Lilly») вводили внутривентриально однократно в максимально переносимой для мышей и крыс дозе 25 мг/кг через 24 или через 96 часов после интракраниальной трансплантации опухоли. При интракраниальной перевивке опухоли Эрлиха мыши контрольной группы прожили в среднем $9,6 \pm 0,43$ дней. Под влиянием однократного введения гемцитабина средняя продолжительность жизни (СПЖ) возросла до $16,2 \pm 0,43$ дней; увеличение продолжительности жизни (УПЖ) составило 69% ($p < 0,0001$). Мыши, которым был введен препарат сравнения кармустином (25 мг/кг), прожили в среднем $14,3 \pm 0,78$ дней (УПЖ— 49%; $p = 0,000289$). Через 14 дней после перевивки погибли все 14 мышей контрольной группы (100%), из 14 мышей, леченных гемцитабином, погибли 3 мыши (21%; $p < 0,0001$), и из 10 мышей, леченных кармустином, погибли 8 (80%; $p = 0,16$). У мышей с перевитой интракраниально лимфосаркомой ЛИО-1 однократное внутривентриальное введение гемцитабина в дозе 25 мг/кг через 24 часа после перевивки увеличило среднюю продолжительность жизни



ни животных до $15,4 \pm 1,3$ дней по сравнению с $11,2 \pm 0,4$ днями в контроле. УПЖ составило 37,5% ($p = 0,013$). Через 14 дней после перевивки в контроле погибли 14 мышей из 14 (100%), а в группе животных, получивших гемцитабин, погибли только 3 мыши из 10 (30%, $p = 0,0003$). Однократное внутрибрюшинное введение гемцитабина в дозе 25 мг/кг на 5-й день после интракраниальной перевивки лимфосаркомы ЛИО-1, когда у части мышей уже имелись клинические признаки опухолевого процесса в головном мозгу, увеличило среднюю продолжительность жизни животных до $13,5 \pm 0,5$ дней по сравнению с $10,9 \pm 0,4$ днями в контроле, УПЖ составило 24% ($p = 0,0003$). Через 14 дней после перевивки погибли все 18 мышей из 18 в контроле, а из 13 мышей, получивших гемцитабин, погибли 6 животных (46,2%; $p < 0,0001$). Очень высокую терапевтическую активность проявил гемцитабин у крыс с трансплантированной интракраниально глиомой 35. Гемцитабин был введен крысам в дозе 25 мг/кг однократно внутрибрюшинно через 24 часа после интракраниальной перевивки глиомы 35. Все контрольные животные ($n = 10$) погибли от внутримозговой опухоли к 20 дню после перевивки. Из 10 крыс, получивших гемцитабин, 5 крыс ($p = 0,0163$) прожили без признаков опухолевого процесса свыше 150 дней. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения гемцитабина в лечении интракраниальных опухолей.

Анализ интра- и послеоперационных осложнений при эндоскопическом эндоназальном удалении опухолей хиазмально-селлярной области

Р.В. Тюрин, А.Ю. Щербук, Ю.А. Щербук

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»;

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Изучение интра- и послеоперационных осложнений эндоскопических вмешательств на опухолях хиазмально-селлярной локализации является одной из актуальных задач малоинвазивной нейрохирургии.

Цель работы. Определение четких критериев верификации и систематизации осложнений эндоскопического трансназального удаления опухолей хиазмально-селлярной области.

Материалы и методы. Нами проведено 94 трансназальных эндоскопических вмешательств из бипортального доступа по поводу различных опухолей хиазмально-селлярной области, 48 из которых выполнялись с расширенными доступами. Возраст больных от 19 до 80 лет. Женщин— 51 (54,3%), мужчин— 43 (45,7%). Интраоперационный видеомониторинг применялся с момента осмотра полости носа и до визуализации проходимости назальных сплинтов или баллонов-катетеров— завершающего этапа оперативного вмешательства.

Все оперативные вмешательства проводились из бипортального доступа с сохранением перегородки носа под нейронавигационным контролем с применением нейрофизиологического мониторинга. При выраженных супрантеселлярном, а также ретроселлярном направлениях роста опухоли проводились расширенные трансплощадочный и транскливальный доступы.

Результаты и обсуждение. Осложнения среди пациентов исследуемой группы наблюдались в 36 (38,3%) случаях. Синдром несахарного мочеизнурения наблюдался у 20 (21,3%) пациентов, дебютируя на 1-3 сутки послеоперационного периода. У 36 (38,3%) пациентов (при выраженном супра-ретроселлярном направлении роста) отмечалась интраоперационная ликворея, купированная в ходе хирургического вмешательства, у 4 (4,3%) — послеоперационная назальная ликворея. Интраоперационное кровотечение отмечалось у 15 (15,9%) больных, артериальное — у 4 (4,3%) — из ветви клиновидно-небной артерии, венозное — в 10 случаях (10,6%) — из переднего межкавернозного и кавернозного синусов, в 1 (1,1%) случае отмечалось выраженное диффузное кровотечение у пациента, страдавшего дефицитом VII фактора свертывания крови. Пневмоцефалия диагностирована у 6 (6,4%) пациентов. Менингит развился у 2 (2,1%) пациентов с послеоперационной ликвореей, который излечен консервативно. Воспаление верхнечелюстных пазух, интерпедункулярный галлюциноз Лермитта, острое нарушение кровообращения в центральной артерии сетчатки наблюдались в послеоперационном периоде по 1 (1,1%) случаю.

Выводы:

1. Применение видеоэндоскопии, нейронавигации, высокоскоростных моторных систем, интраоперационного нейрофизиологического мониторинга позволяет использовать расширенные трансназальные доступы и повышать радикальность удаления опухолей хиазмально-селлярной области.

2. Интраоперационную ликворею при использовании расширенных доступов целесообразно считать неизбежным явлением, требующим устранения на завершающих этапах вмешательства.

3. Вероятность возникновения синдрома несахарного мочеизнурения значительно повышается в случаях использования расширенных доступов.

Клинико-морфологический спектр и особенности дифференциальной диагностики опухолей из оболочек периферических нервов

К. В. Шелехова

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

С 2000 года в классификацию ВОЗ опухолей нервной системы была введена новая разновидность новообразований из оболочек периферических нервов — периневриома — опухоль, состоящая из клеток с периневральной дифференцировкой. Однако практика показывает, что морфологический спектр новообразований с периневральной дифференцировкой шире и разнообразнее представленного в литературе, свидетельствующая о том, что, вопросы морфологии, диагностики и особенностей поведения таких опухолей еще недостаточно изучены.

Целью исследования явилась комплексная клинико-морфологическая характеристика и классификация новообразований с периневральной дифференцировкой для объективизации их диагностики.

Материалом для исследования служил архивный материал НИИ онкологии имени профессора Н. Н. Петрова, кафедры патологии медицинского факультета Пражского Университета, г. Пльзень, Чешская Республика, а также лаборатории пато-



логической анатомии РНХИ им. А.Л. Поленова за период с 1975 по 2008 г. Было пересмотрено более 3000 опухолей кожи и мягких тканей и выделено 106 случаев периневриом и других опухолей с периневральной дифференцировкой. Отобранные случаи были проанализированы с использованием, морфологических, гистохимических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических методик и трансмиссионной электронной микроскопии.

По результатам исследования показано, что опухоли с периневральной дифференцировкой характеризуются морфологическим разнообразием. Выделены доброкачественные формы: интраневральная периневриома, периневриома мягких тканей (типичная, склерозирующая, ретикулярная и другие), менинготелиоматозная периневриома; смешанные опухоли (гибриды): шваннома-периневриома (дигитальная и экстрадигитальная) и нейрофиброма-периневриома (биморфная и мономорфная). Клеточная периневриома, атипичская периневриома и атипичские гибриды отнесены к формам с неопределенным биологическим потенциалом. Злокачественным аналогом является злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов с периневральной дифференцировкой.

Диагностика каждой из разновидностей данного спектра основывается на комплексной оценке клинических, гистологических данных, результатов иммунофенотипирования и ультраструктурного анализа.

Технические аспекты интраоперационной фотонной терапии при удалении злокачественных опухолей больших полушарий головного мозга

А. Ю. Щербук, Ю. А. Щербук, С. С. Токарев, М. Е. Ерошенко
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»;
ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Интраоперационная фотонная терапия— это современный метод комплексного лечения пациентов со злокачественными опухолями больших полушарий головного мозга, основанный на лучевой терапии, проводимой во время нейрохирургического вмешательства, сразу после удаления опухоли. По сравнению с традиционной лучевой терапией, интраоперационная фотонная терапия позволяет использовать однородное распределение дозы облучения по всей площади цели с минимальным воздействием на вещество мозга.

Лечение пациентов осуществляли с применением системы интраоперационного облучения Carl Zeiss Intrabeam PRS500™. Основным компонентом системы является оборудованный 10-сантиметровым зондом (диаметром 3,2 мм) миниатюрный источник рентгеновских лучей, испускающий лучи низкой энергии в больших дозах. Максимальная энергия рентгеновских лучей составляет ~ 20 kV или меньше. В отличие от радиоизотопных источников излучатель позволяет, изменяя силу подаваемого тока, регулировать интенсивность излучения и его суммарную дозу. Существенно упрощается радиационный контроль. Отсутствует необходимость захоронения радиоактивных источников.

Процесс разделяли на 3 этапа: 1 этап— хирургический, который состоит из доступа, подхода к опухоли больших полушарий головного мозга и ее удаления. На

этом этапе принимали участие: хирург, ассистент-хирург, операционная сестра, анестезиолог, медсестра-анестезистка. В ходе микрохирургической операции выполняли биопсию опухоли. После подтверждения злокачественности процесса осуществляли 2 этап лечения (подготовка прибора к работе). Тестирование, калибровку и верификацию системы, ввод параметров лечения и выработку протокола лечения (планирование) проводили непосредственно перед фактическим облучением очага поражения. На 2 этапе принимали участие: врач-радиолог, медицинский физик, хирург. После завершения планирования лечения переходили к 3 этапу— облучению. Стойка системы облучения накрывалась стерильным чехлом. Перед началом процедуры хирург вводил источник рентгеновских лучей с соответствующим стерильным аппликатором в операционную рану, соблюдая условие его равномерного соприкосновения со стенками ложа опухоли. Аппликаторы позволяли добиться равномерного распределения 90% дозы по стенкам полости. Остальные 10 % дозы проникали в вещество мозга на глубину не более 2 мм. Основным требованием было равномерное соприкосновение аппликатора со стенками ложа после удаления опухоли. После этого операционную покидали участники операции, или же между ними и источником рентгеновских лучей устанавливали переносной экран, защищающий от излучения. Отслеживание параметров жизнедеятельности пациента осуществлял анестезиолог по монитору, выведенному за пределы лучевого воздействия. После этого выполняли процедуру облучения. Длительность процедуры облучения зависела от величины ложа опухоли и размера аппликатора. После окончания облучения прибор извлекали, а операцию завершали традиционным способом.





ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Изучение эффективности различных методов исследования в диагностике фибroadеномы молочной железы

С.А. Агафонкин, Т.В. Агафонкина

Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары;

Республиканский клинический онкологический диспансер, Чебоксары

Диагностика и лечение доброкачественных новообразований молочной железы является неотъемлемой частью работы маммологической службы. Доля операций по поводу доброкачественных новообразований в структуре хирургических вмешательств, выполняемых в маммологическом отделении, составляет 67%, в том числе, по поводу фибroadеномы молочной железы — 38%. В дооперационной диагностике доброкачественных опухолей молочной железы традиционно применяются пальпация, ультразвуковое исследование, маммография у пациенток старшей возрастной группы и пункционная биопсия. Оптимизация алгоритма диагностики доброкачественных новообразований молочной железы в соответствии с информативностью различных методов исследования позволяет снизить нагрузку на диагностические службы лечебного учреждения и уменьшить сроки, затрачиваемые на обследование женщин.

Проведен анализ результатов обследования 107 женщин с подозрением на новообразование молочной железы. Проведен анализ результатов физикального обследования, ультразвукового сканирования, маммографии (у части больных) и 144 пункционных биопсий новообразований молочных желез, выполненных в этой группе пациентов. Всего пунктировано 125 опухолей. Каждая опухоль пунктирована от 1 до 3 раз: 118 опухолей были пунктированы однократно, 20 — дважды, 6 — трижды. Во всех случаях выполнена эксцизия новообразований и определена их морфологическая структура: в 108 случаях диагностирована фибroadенома, в 2 — рак молочной железы, в 12 — узловая мастопатия, в 2 — липома, в 1 — хронический мастит. По результатам цитологического исследования материала, полученного после пункционной биопсии, дооперационный диагноз установлен в 21 случае, в 14 — диагноз имел вероятностный характер, 86 заключений были описательными, 23 пункции оказались неинформативными. По результатам пункционной биопсии фибroadенома была достоверно верифицирована в 23 случаях, 7 заключений трактованы как истинно отрицательные, 5, в том числе, два заключения о наличии рака молочной железы, были ложноположительными. 99 фибroadеном молочной железы методом пункционной биопсии верифицировать не удалось. Диагностическая чувствительность метода пункционной биопсии в диагностике фибroadеномы молочной железы составила 18,85%, специфичность 58,3%, диагностическая эффективность — 38,6%. Прогностическая ценность положительного результата составила 82,1%, отрицательного — 6,6%. В тоже время клинически, с использованием методов инструментальной диагностики, на дооперационном этапе правильный диагноз фибroadеномы удалось установить при 104 опухолях и лишь один дооперационный диагноз оказался ошибочным. Чувствительность клинического метода в диагностике фибroadеномы составила 99%, что существенно превосходит диагностические характеристики метода пункционной биопсии при фибroadеноме молочной железы. Таким образом, целесообразность выполнения пункционной биопсии в алгоритме уточняющей диагностики фибroadеномы молочной железы сомнительна. В настоящее время нами изучаются возможности маммосцинтиграфии в первичной и дифференциальной диагностике новообразований молочной железы.



Использование МРТ для оценки эффективности лечения метастазов рака молочной железы в головной мозг**ОПУХОЛИ****МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

О. Д. Алиева, И. А. Гилязутдинов, М. М. Хасанов, Асадулаева, М. М. Алиев
Ульяновская областная клиническая больница, Ульяновск;
Республиканский клинический онкологический диспансер, Казань;
Медицинский центр «Вербри+», Ульяновск

Частота метастазов в головной мозг составляет 10—20 случаев на 100 000 населения. Среди всех интракраниальных опухолей метастазы в головной мозг составляют до 30%. Второе место по частоте метастазирования в головной мозг занимает рак молочной железы—до 30%. Нами проанализированы результаты обследования и лечения больных раком молочной железы с метастазами в головной мозг у 45 больных.

I—III стадия РМЖ была установлена у 39 и IV стадии у 6 больных. Из общего числа больных при раке молочной железы 53,33% имели II стадию и 44,44%—III стадию заболевания. Больным I—III стадии проводилось комбинированное лечение с удалением первичной опухоли, а при IV стадии—только химиолучевая терапия. Метастазы в головном мозге выявлены у 45 больных на сроках от 1,5 месяцев до 5 лет и более (в 1 случае через 8 лет и в 1 случае через 12 лет), медиана—3,2 года от начала первичного лечения. Метастазы в головной мозг сочетались с метастазами в кости у 8 больных (36,4%), в легкие у 9 больных (40,9%) и в печень у 5 больных (22,7%). В 17 (47,2%) случаях метастазы в головной мозг были единственным проявлением диссеминации процесса. У 18 больных (40%) поражение мозга было солитарным, у 27 (60%) имелись признаки множественного поражения. 36 (80%) больных было проведено специфическое лечение метастазов—нейрохирургическое, лучевое лечение, химиогормонотерапию, симптоматические воздействия. 27 (75%) больным проведена дистанционная гамма-терапия (в сочетании с химиогормонотерапией проведена у 21 (77,8%) больной, в сочетании с операцией у 2 (7,4%) больных). Только локальная лучевая терапия была проведена у 4 (14,8%) больных и только лекарственная терапия у 9 (25%) больных. При множественном поражении в зону облучения на I этапе включали весь объем мозга до суммарной очаговой дозы 30 Гр. Облучение проводили классическими фракциями по 1,5—2 Гр. При солитарном очаге после облучения всего объема мозга в дозе 30—36 Гр выполнялось дополнительное локальное облучение до СОД=50—56 Гр. Лучевую терапию проводили на фоне кортикостероидных гормонов и дегидратирующих средств. Объективная оценка эффективности лечения проводилось с использованием МРТ у 32 больных. Было отмечено, что наиболее эффективным методом лечения в данном исследовании является сочетание методов лучевой терапии с лекарственной. При использовании этого метода процессы репарации метастатического очага достигнуты в 28,6% случаях, а процессы стабилизации в 61,9%, в то время как прогрессирование метастатического процесса было отмечено только в 9,5% случаях. Значительно худшие результаты были получены у больных, получавших только локальную лучевую терапию или только лекарственную терапию, где процессы стабилизации наблюдались у каждой третьей и четвертой пациентки, и составили 33,3%, 25% соответственно, тогда как прогрессирование процесса было практически в шесть раз больше и составило 62,5—66,7%.

При метастазах в головной мозг показано проведение паллиативного лечения. В нашем исследовании медиана продолжительности жизни больных с метастазами в головной мозг при раке молочной железы составила 9,3 мес. При сочетании по-

ражения головного мозга с метастазами в костную систему, легкие, печень— медиана продолжительности жизни составила 5,4 мес. Средняя продолжительность жизни в группе больных, получавших специфическую терапию, составила— медиана 11,7 месяцев, а в группе, не получавших лечение— медиана 1,9 месяца.

Использование МРТ для оценки эффективности лечения метастазов рака молочной железы в позвоночник

О.Д. Алиева, И.А. Гилязутдинов, Р.Ш. Хасанов, М.М. Асадулаева, М.М. Алиев
Ульяновская областная клиническая больница, Ульяновск;
Республиканский клинический онкологический диспансер, гКазань;
Медицинский центр «Вербри+», Ульяновск

В клинической онкологии важной является ранняя диагностика и адекватное лечение отдаленных метастазов. Метастатические поражения позвоночника— одна из основных причин фатального исхода при раке молочной железы, т.к. они приводят к значительному ухудшению состояния больной, довольно часто сопровождаются выраженным болевым синдромом. Поэтому весьма актуальным является вопрос паллиативного лечения больных с наличием метастазов в позвоночник с целью улучшения качества их жизни.

Мы проанализировали результаты специфической противоопухолевой терапии с помощью магнитно-резонансной томографии у 90 больных РМЖ с метастазами в позвоночник. Преобладало поражение поясничного— 41,2% и грудного— 29,1% отделов позвоночника, в 69,7% имело место поражение более одного уровня в позвоночнике, компрессионный перелом позвоночника наблюдался в 15,6% случаях, поражение эпидурального пространства— в 12,2% случаях. 84 пациентки получили специфическую противоопухолевую терапию, а именно: системную лучевую терапию с использованием радиоактивного стронция-89, локо-регионарную лучевую терапию, лекарственное лечение и сочетание этих методов, а 6 пациенток направлены на симптоматическое лечение.

Объективная оценка эффективности терапии метастазов в позвоночник проводилась согласно критериям UICC с помощью традиционной полипозиционной рентгенографии и магнитно-резонансной томографии.

Оценивая объективный эффект, было отмечено, что наиболее часто репарация очагов поражения наблюдалась в группе больных, получавших локальную лучевую терапию в режиме дробно-протяженного фракционирования (29,41%). Наиболее неблагоприятной в этом плане оказалась группа больных, получавшая лучевую терапию методом крупного фракционирования (6,7%).

Нами констатировано, что наиболее эффективным является комбинированный метод, когда дистанционная лучевая терапия сочетается с системной лучевой терапией и лекарственной, репарация очагов— 17,6%, стабилизация— 67,7%.

Факт склерозирования очага достоверно выявлялся при МРТ исследовании, а в дальнейшем— при рентгенографии. Получены обнадеживающие данные в отношении лечебного патоморфоза метастатических поражений позвоночника при использовании терапии радиоактивным Sr-89.



МРМаммография в диагностике патологии молочных желез**ОПУХОЛИ****МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

О. Д. Алиева, М. М. Алиев, М. М. Асадулаева
Медицинский центр «Вербри+», Ульяновск

Цель исследования: определить возможности магнитно-резонансной маммографии (МРМ) с динамическим контрастным усилением (ДКУ) в дифференциальной диагностике образований молочных желез и оценки состояний имплантатов молочных желез. Нами были обследованы 38 женщин. Возраст— 20—70 лет, средний возраст составил 48 лет. Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл с использованием специальной поверхностной катушки «breast coil», с применением контрастного усиления препаратами гадолиния и с последующей постпроцессорной обработкой методом субтракции, с построением МР-реконструкций и оценки изменения интенсивности накопления контрастного вещества.

Результаты: Доброкачественные образования выявлены у 24 женщин, рак молочной железы— у 1 женщины, 7 пациенток обследованы с маммопластикой, у 6 женщин патологии молочных желез не было выявлено. У 6 женщин выявлены множественные кисты диаметром до 10 мм. У 5 женщин— единичные кисты. Кисты четко дифференцировались от других тканей и структур молочных желез и характеризовались округлыми образованиями с четкими контурами, жидкостным содержимым, окруженных тонкой капсулой, не накапливающих контрастное вещество при ДКУ. Содержимое кист имело гиперинтенсивный сигнал на T2-ВИ и гипоинтенсивный на T1-ВИ. Сочетание кист с фиброаденоматозом выявлено у 7 пациентов. У 11 пациентов выявлен фиброзно-кистозный фиброаденоматоз молочных желез. 7 пациенток исследованы с двусторонней маммопластикой силиконовыми имплантатами. У 1 пациентки с маммопластикой было диагностировано подозрение на горизонтальный разрыв имплантата, у 1 пациентки была диагностирована лимфоаденопатия с обеих сторон. В 1 случае— состояние после двусторонней контурной гелевой маммопластики, представлен наличием гидрогеля в железистой ткани молочных желез.

У 1 пациентки, после реконструктивной маммопластики силиконовым однополостным имплантатом по поводу РМЖ, был выявлен рецидив рака молочной железы, подтвержден гистологически, определялся как инфильтративный тяж к локально утолщенной коже.

У 1 пациентки был выявлен РМЖ первичный, в последующем подтвержден гистологически, определялся как объемное образование в наружной квадранте правой молочной железы, изо-гипоинтенсивное в T1-ВИ и изоинтенсивное в T2-ВИ с наличием тяжа линейной формы к большой грудной мышце. Изменение интенсивности сигнала соответствовало злокачественному процессу, а также активное накопление и эффект «вымывания» контрастного препарата.

У 2 пациентов с РМЖ при проведении МРМ с ДКУ рецидива опухоли не выявлено. Отсутствие накопления контрастного вещества в области рубца или рядом с ним расценивалось нами как отсутствие рецидива рака молочных желез.

МРМ с ДКУ является высокочувствительным методом оценки состояния объемных образований и для диагностики распространенности рецидива рака в тканях молочных желез. МРМ без контрастного усиления— высокоинформативный метод для оценки состояния имплантатов молочных желез после реконструктивной маммопластики.

Новый подход в лечении резистентного рака молочной железы

Л. Т. Алимходжаева

Республиканский Онкологический Научный Центр, Ташкент

Актуальность работы. Рак молочной железы (РМЖ) по-прежнему является одной из главных проблем фундаментальной и клинической онкологии в связи с тем, что частота этого заболевания остается самой высокой среди злокачественных опухолей у женщин. Основным препятствием к проведению полноценной противоопухолевой терапии является развитие лекарственной резистентности. Принимая во внимание то обстоятельство, что химиотерапия является основным видом специфического противоопухолевого лечения у больных РМЖ, важной задачей представляется улучшение результатов лечения путем преодоления лекарственной резистентности.

Материал и методы исследования. Нами обследовано 29 женщин резистентным раком молочной железы (РМЖ) 3-4 стадий, в возрасте от 56 до 62 лет, в анамнезе получившие 2 курса ПХТ по схеме CAF. Всем больным было проведено дополнительно 2 курса ПХТ по схеме CAF на фоне ЭКТК с ультразвуковым воздействием. Нами были изучены следующие параметры:

1. Основные показатели периферической крови до и после лечения.
2. Состояние показателей клеточного иммунитета, а также идентификация активационных маркеров CD23+, CD25+, CD38+, CD95+ на лимфоцитах проводилась с использованием моноклональных антител. Оценка гуморального звена иммунитета определялась уровнем основных классов иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM в сыворотке крови.
3. Степень регрессии опухоли оценивали по рекомендациям ВОЗ по 4 градациям (полная—100%, частичная—более 50% от исходного размера, стабилизация процесса—регрессия менее 50% от исходного размера и прогрессирование роста).
4. Лечебный патоморфоз в опухоли определяли по Лавниковой.
5. Изучение ближайших и отдаленных результатов, до 3х и более лет.

Результаты исследования и обсуждение. После проведения ЭКТК анемия встречалась в 38,9%, лейкопения в 36,8%, тромбоцитопения в 34,6%, лимфоцитопения в 26,8%. Исследования фракций иммуноглобулинов в сыворотке крови позволили установить определенную взаимозависимость между классами иммуноглобулинов А, G, М и их функциями. Результаты показали, что содержание основных иммуноглобулинов в сыворотке крови больных после лечения приблизилось к норме. Анализ экспрессии активационных маркеров CD25+ клеток, несущих рецепторы к интерлейкину-2 и CD95+ лимфоцитов, опосредующих физиологический апоптоз показал тенденцию к повышению, что видимо было связано с активацией клеточного звена иммунитета цитокинами, выделенными при ультразвуковой обработке. После проведения ЭКТК полная регрессия составила 10,3%, частичная регрессия 55,5%, стабилизация процесса 34,5%, прогрессирования опухолевого роста не наблюдалось. При морфологическом исследовании опухоли 2 степень лечебного патоморфоза определялась у 15% больных, 3 степень у 25% и 4 степень лечебного патоморфоза у 60% больных. Продолжительность ремиссии до 3 лет при проведении ЭКТК составило 34,5%, пятилетняя выживаемость составила 54%. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что всестороннее изучение иммунологического и клинического течения РМЖ позволяет осуществлять дифференцированный подход к выбору ме-



тодов эффективного лечения. Внедрение методики ЭКТК способствует снижению осложнений наблюдаемых при проведении стандартных схем ПХТ и улучшить результаты проведенного лечения, преодолевая лекарственную резистентность опухоли к химиопрепаратам.

Слизистый рак молочной железы. Описание клинических наблюдений

Е. Н. Алленова, Е. Е. Палкина

ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов

Слизистый рак (коллоидный, муцинозный) характеризуется наличием большого количества (не менее 75% объема опухоли) внеклеточной и/или внутриклеточной слизи. В чистом виде эта форма рака составляет не более 2% от всех типов рака молочных желез. Она встречается у женщин более позднего возраста, чем другие типы рака. Макроскопически опухолевый узел четко очерчен и ограничен от окружающих тканей, диаметром 1—20 см, более мягкой консистенции, чем типичный узел рака, обладает влажной и блестящей поверхностью разреза. Изредка обнаруживаются кальцинаты. При микроскопическом исследовании выявляются солидные структуры и группы сравнительно однотипных клеток «плавающих в озерах» слизи, разделенной на отдельные сектора тонкими фиброзными перегородками. Слизистый рак часто комбинируется с инвазивным протоковым раком и при АПТИ не всегда представлен второй компонент опухоли. Согласно Гистологической классификации ВОЗ, 2003 г., различают 3 гистологических типа муцинозных опухолей: слизистый рак и другие опухоли с выраженным слизеобразованием, цистаденокарцинома и слизистый рак из призматических клеток, перстневидно-клеточный рак. ИГХ-статус: слизистые раки экспрессируют рецепторы эстрогена в 60% случаев; рецепторы прогестерона выявляются менее, чем в 70% случаев. Слизистые раки относятся к прогностически благоприятным формам рака молочной железы. По данным литературы, 10-летняя выживаемость составляет от 80 до 100%. При комбинации слизистого рака с инвазивным протоковым и дольковым раком прогноз определяется этими компонентами опухоли.

Приводим описание двух клинических наблюдений.

Пациентка Ш., 1929 г.р. обратилась с жалобами на наличие опухоли в левой молочной железе в нижнем внутреннем квадранте (НВК) 6х4 см, плотно эластичная, деформирует контур молочной железы с истончением кожи. Лимфоузлы не увеличены. Цит. исследование: рак с наличием обилия слизи, вероятнее слизистый рак. На маммографии—на фоне жировой инволюции в НВК левой молочной железы определяется большое, бугристое образование—5 см, неоднородное по характеру—рак левой молочной железы.

Принимала Tamoxifen 20 mg/сутки— опухоль стала несколько мягче. Через 5 месяцев выполнена операция: Ампутация левой молочной железы. Гист.: Слизистый рак. T2N0M0. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ): Eг-рецепторы (+), Pг-рецепторы (+), HER-2-рецепторы (0), Ki-67: ядерная экспрессия менее 14% опухолевых клеток. Заживление соответствовало срокам операции, первичное. Прием Tamoxifen 20 mg/сутки. Лучевая терапия не показана.

Пациентка Р., 1937 г.р. обратилась с жалобами на наличие опухоли в правой молочной железе. На маммографии—в правой молочной железе в верхнем внутреннем квадранте округлое образование 2 см с относительно четким контуром—подозрение на рак. Цит. исследование: Слизистый рак. Выполнена операция: Мастэктомия по Маддену справа. Гист.: Слизистый рак. В регионарной клетчатке метастазов не выявлено. T2N0M0. ИГХ: Eг-рецепторы (+), Pг-рецепторы (+), HER-2-рецепторы (0), Ki-67: ядерная экспрессия менее 14% опухолевых клеток. Заживление соответствовало срокам операции, первичное (сохранялась умеренная лимфоррея). Прием Tamoxifen 20 mg/сутки длительно.

Выводы: 1. Слизистый рак относится к редким формам рака молочной железы и встречается не более, чем в 2% случаев, что соответствует данным литературы. Экспрессируют Eг-Pг рецепторы. 2. Имеет специфическую клиническую, рентгенологическую и морфологическую картины, что позволяет на дооперационном этапе с большей долей вероятности диагностировать эту форму рака.

Возможности и перспективы диагностики рака молочной в ранней стадии

Т.Т. Аманов

Западно-Казахстанский областной онкологический диспансер, Уральск

Рак молочной железы—это злокачественная опухоль железистой ткани молочной железы. В Западно-Казахстанской области удельный вес женщин, больных РМЖ, в структуре заболеваемости злокачественными образованиями составляет 10,5%, удельный вес смертности от РМЖ составляет 6,8%, что представляет собой актуальную проблему региона. В Западно-Казахстанской области за 10 лет наблюдается рост заболеваемости РМЖ с 15,5 на 100 тыс. населения (2002 г.) до 29,9 на 100 тыс. населения (2012 г.). Проявления рака молочной железы могут быть настолько разными, насколько сами женщины, страдающие им.

Материал и методы

На базе областного онкологического диспансера имеется введенная в полную эксплуатацию система комплекса для стереотаксической биопсии MammoTest. Особенностью данного оборудования является свободный доступ в 360° к месту пункции по кратчайшему расстоянию, возможность проводить биопсию образований расположенных близко к большой грудной мышце или аксиллярной области. Это цифровая система визуализации, обеспечивающая прекрасные контрастные изображения с высоким пространственным разрешением.

Исследованию подлежали женщины с непальпируемыми образованиями размерами до 0,5 см и с образованиями, расположенными в труднодоступных локализациях, а именно, близко расположенных к большой грудной мышце и аксиллярной области, планирующие в тактическом плане на оперативное лечение. Возрастной предел подлежащих обследованию колеблется от 34-х до 77-ми лет.

Результаты и обсуждения.

За период с 01.01.2012 г. по 31.12.2012 г. проведено всего 57 исследований. Средняя длительность одного обследования в среднем 40-50 минут. По результатам обследования с учетом рентгенологической структуры, а именно при подозрении на рак, получены следующие данные. Выявлено 14 случаев рака, все гистологически



верифицированные. В разрезе возрастов среди женщин, подвергшихся обследованию выявления возрастном коридоре от 72 до 77 лет—2 случая, 62—71 года—2 случая, от 52 до 60 лет—5 случаев, от 42 лет до 51 года—4, и 1 случай в возрастных группах 32—41 год.

Кроме того, выявлены 2 случая доброкачественного образования-фиброаденомы, жировые изменения (липома)—4 случая, фиброзно-кистозные изменения 17 случаев, образования воспалительного генеза 2 случая. Важным моментом следует отметить, что 15 случаев при рентгенологическом подозрении гистологическая структура соответствовала норме. И лишь в 3-х случаях гистологический материал был неинформативен.

Таким образом, диагностика с использованием стереотаксической приставки является удобным методом диагностики как для пациента, так и для специалиста. Использование стереотаксического метода позволяет получить верификацию опухолевого процесса не только образований до 0,5 см, но и образований, локализованных близко к большой грудной мышце и аксиллярной области.

Уровень половых гормонов и пролактина в опухолевой и перифокальной зоне при раке молочной железы у женщин в преи и постменопаузальный период

В.А. Бандовкина, Е.М. Франциянц, Ю.С. Шатова, М.И. Верескунова, Л.П. Кучкина
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Рак молочной железы является одним из наиболее частых онкологических заболеваний. Несмотря на огромное количество исследований, и открытий его этиология так и остается до конца не выясненной. Регуляция роста и развития молочной железы происходит по сложным гормональным контролем, основная роль в котором отводится эстрогенам, прогестерону, тестостерону и пролактину. Взаимоотношения гормонов в жировой ткани молочной железы изучены недостаточно, поэтому целью явилось изучение насыщенности опухолевой и перифокальной зоны злокачественной неоплазмы эстрогенами, прогестероном и пролактином в зависимости от длительности менопаузы.

Исследование содержания эстрадиола, эстрона, прогестерона и пролактина, было проведено: в образцах тканей солитарных злокачественных опухолей молочной железы T2N0M0 и T2N1M0 у женщин пременопаузального статуса (отсутствие менструальной функции менее 24 месяцев) и постменопаузальных (отсутствие менструальной функции более 72 месяцев). Образцы ткани были получены при оперативном лечении больных. В качестве контрольных образцов использовали ткань молочной железы (n=16), полученную во время операций по поводу редукции молочных желез. Определение уровня половых гормонов и пролактина проводили методом ИФА с помощью наборов группы компаний «Биохиммак». Статистическая обработка полученных данных была осуществлена с помощью компьютерного пакета программы «Statistica 6,0», оценка достоверности произведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования показали существенный рост уровня пролактина в опухолевой в 1,6— 3,4 раза и перифокальной зонах в 2,7— 4,6 раза у всех обследо-

ванных больных вне зависимости от длительности отсутствия менструальной функции. При этом перифокальная зона была достоверно более насыщена пролактином в 1,5 раза у пременопаузальных женщин и в 1,7 раз у менопаузальных женщин, чем опухолевая ткань.

В исследовании было отмечено повышение эстрогенового статуса опухолевой и перифокальной зоны молочной железы в большей мере за счет сильно возросшей концентрации эстрогена. Так у всех пременопаузальных и у 33% менопаузальных пациенток, в опухолевой ткани уровень гормона превышал норму в 4,8 раза, у 67% менопаузальных больных было отмечено не столь значительное, всего в 1,5 раза возрастание эстрогена в опухолевом очаге. При этом перифокальные зоны также отличались своей насыщенностью эстроном: у пременопаузальных женщин показатели превышали норму в 1,4 раза, у менопаузальных — только у 33% концентрация гормона была повышена в 2,7 раза, у остальных 67% женщин не отличалась от интактной ткани.

На фоне общей повышенной эстрогенизации опухолевой и перифокальной зоны у пациенток обеих групп насыщенность прогестероном исследованных участков молочной железы оказалось крайне низкой — в 2,2—2,5 раз в опухолевой ткани и в 2,7 раз в перифокальной зоне. Таким образом, проведенное исследование выявило изменения в содержании в тканях молочной железы пораженной злокачественной опухолью, как в самой неоплазме, так и в зоне ее окружающей. Эти изменения заключались в повышенной эстрогенизации, дефиците прогестерона, а также избытке пролактина и затрагивали не только опухолевый узел, но и перифокальную зону.

Химиолучевая терапия в лечении местнораспространенного HER2-позитивного рака молочной железы

А. С. Белохвостова, Ю. А. Рагулин, Г. Г. Аминов, А. Г. Золотков, А. Б. Оркина.
ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» МЗ РФ, Обнинск

Цель исследования. Провести сравнительную оценку непосредственных и ближайших результатов использования различных режимов фракционирования лучевой терапии в комбинированном и комплексном лечении местнораспространенного HER2-позитивного рака молочной железы (РМЖ).

Материал и методы. В исследование включено 49 больных местнораспространенным HER2-позитивным РМЖ, диагноз подтвержден гистологическим и иммуногистохимическим методами, при необходимости выполнен FISH анализ. В зависимости от режима фракционирования лучевой терапии пациентки разделены на две группы. В основной группе (n=27) облучение проводили путем дробления дозы по 1,5 Гр 2 раза в день с интервалом 5—6 часов на область молочной железы и пути лимфооттока. Суммарная очаговая доза (СОД) на железу составила 60 Гр, на лимфоколлекторы 51 Гр, что изоэффективно 70 и 60 Гр, соответственно. Пациенткам контрольной группы (n=22) проводили лучевую терапию в традиционном режиме с разовой очаговой дозой 2 Гр до СОД 60 Гр. В первой группе больные по стадиям заболевания распределились следующим образом: IIIA — 20,5%, IIIB — 78%, IIIC — 1,5%; у 92% выявлены узловатые формы опухоли и у 8% — отечно-инфильтративные. Во второй



группе ША стадия встречалась в 30 % случаев, ШВ в 65 %, ШС— 5 %; у 95 % узловые формы и у 5 %— отечно-инфильтративные. Больным обеих групп были проведены курсы химиотерапии, включающие таксансодержащие схемы в комбинации с таргетной терапией Трастузумабом в стандартных дозах, суммарно количество циклов ПХТ составило 8—10, длительность назначения герцептина— 12 месяцев. Контрольное обследование проводили через 4 недели после окончания лучевой терапии, включающее в себя УЗИ молочных желез и путей лимфооттока, маммографию, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, рентгенографию легких, сцинтиграфию скелета. По данным результатов обследования оценивался клинический ответ на проведенное лечение. При отсутствии противопоказаний больной выполняли хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии.

Результаты. В основной группе полная клиническая регрессия опухоли наблюдалась в 48 % случаев, тогда как в контрольной группе она выявлена в 10 % случаев. Отсутствие клинически значимого эффекта (регрессия менее 30 %) в основной группе отмечено в 4 % случаев, в контрольной в 11 %. Важно, что в 1 группе число прооперированных больных составило 19 (76 %), во 2 группе— 10 (45,5 %), при этом число случаев полной морфологической регрессии (4 степени) опухоли составило 10 и 1, соответственно. В течение первого года болезни в основной группе рецидивы не выявлены, в то время в контрольной группе зарегистрировано 3 случая (13,6 %). При сроке наблюдения 3 года число больных с прогрессией заболевания в 1-й группе составило 6 (22 %), во 2-й группе— 9 (41 %), 4 из них умерли. Следует отметить, что выраженных отличий по группам в выраженности местных лучевых реакций, а также явлений кардиотоксичности не отмечено. Длительность облучения больных основной группы составила 4 недели, контрольной— 6 недель.

Выводы. Применение химиолучевой терапии в лечении Her2-позитивного РМЖ занимает важное место, особенно при распространенных формах, когда оперативное лечение невозможно. Использование нетрадиционного метода фракционирования лучевой терапии в комбинации со стандартными схемами химиотерапии и таргетными препаратами позволяет улучшить непосредственные и ближайшие результаты лечения данной формы заболевания.

Антимюллеров гормон, ингибин В и тестостерон как маркеры овариального резерва у больных раком молочной железы, подвергавшихся и не подвергавшихся неoadьювантной химиотерапии

Л.М. Берштейн, Т.Е. Порошина, М.П. Бояркина, Е.В. Цырлина, И.М. Коваленко, А.А.Божок
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В терапии рака молочной железы (РМЖ) важное место занимают системные подходы, включая неoadьювантную химиотерапию (НХТ). В репродуктивном возрасте НХТ часто, но не всегда, приводит к нарушению цикла, а то и к полной аменорее. Степень сохранения или утраты этой функции на фоне использования НХТ при РМЖ имеет большое биологическое и клиническое значение, поскольку может как оказывать воздействие на итоговые результаты лечения, так и быть связана с изменением способности к деторождению, развитием нарушений не только

в стероидной, но и в метаболической сфере, и приводит к снижению минеральной плотности кости. В то же время, сохранение менструального цикла, предположительно, еще не означает интактности овариальной функции. В совокупности, это свидетельствует о том, что оценка овариального резерва и поиск дополнительных подходов к ней имеют важный практический смысл. Помимо УЗИ, позволяющего установить объем яичников и число в них т.н. антральных фолликулов, основные лабораторные методы включают в себя определение содержания в крови эстрадиола, гонадотропинов (ФСГ, ЛГ) и пока более редко используемых в отечественной онкологической практике уровней антимюллерового гормона (АМГ) и ингибина В; перспективным представляется и определение тестостерона, поскольку (см. Вопр. онкол., 2012, 5, 639—644) содержание этого андрогена в фолликулярной жидкости может до 10000 раз превосходить аналогичный показатель в крови взрослых женщин. В настоящей работе обследовали 28 больных РМЖ (в подавляющем большинстве — инвазивная протоковая карцинома в стадиях T1-3N0-x, M0-1), подразделенных на две группы. В I группу вошла 21 пациентка (в возрасте 29—54 года, ср. 43,1±1,5 гг.), не подвергавшаяся до момента обследования противоопухолевому лечению; у 3 больных отмечалась аменорея длительностью 1,5—9 мес., а у 18 — нормальный менструальный цикл. Во II группе было 7 больных (возраст 38,9±2,4 гг.), которые обследовались после завершения в среднем 6,0±1,0 курсов НХТ и среди которых 4 женщины в течение 4,5—6 мес находились в аменорее, а у остальных трех, несмотря на проводившуюся НХТ, менструальный цикл был сохранен. Индекс массы тела в сравниваемых группах, как и возраст, по средним данным, практически не различался. Уровень изучавшихся гормональных параметров у больных I и II группы оказался, равен, соответственно — эстрадиол 308,1±37,7 и 117,2±50,5 пМ/л; ФСГ 16,6±4,1 и 70,2±16,5 мМЕд/мл; тестостерон 0,582±0,065 и 0,282±0,03 нг/мл; АМГ 0,665±0,158 (при сохраненном цикле 0,777±0,171 и аменорее 0 нг/мл) и 0,027±0,024 (при сохраненном цикле и аменорее, соответственно, 0,063±0,054 и 0 нг/мл); ингибин В 34,2±7,9 (у пациенток с сохраненным циклом 38,4±8,8 и с аменореей 9,05 пг/мл) и 8,49±7,31 пг/мл (при сохранившемся цикле 19,8±16,2 и аменорее 0,017±0,017). На основании полученных данных могут быть сделаны следующие основные выводы: 1) определение уровня тестостерона в крови может быть использовано как значимый маркер снижения овариального резерва у больных РМЖ репродуктивного возраста, подвергавшихся НХТ; 2) секреция антимюллерового гормона в той же группе больных угнетается под влиянием НХТ в большей степени, чем секреция ингибина В; 3) особенно заметно подобное различие выявляется у больных с сохранением менструаций после курсов НХТ (где АМГ снижается практически до нуля, в то время как ингибин лишь примерно в 2 раза), что, не исключено, может быть использовано и в прогностическом отношении.



Рак молочной железы и других гормонозависимых тканей в свете проблемы коморбидности

ОПУХОЛИ

МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л. М. Берштейн

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

При всей важности специфической терапии злокачественных опухолей итоговые индивидуальные результаты лечения больных в существенной степени зависят и от того, с какими патологическими процессами сочетается заболевание раком, выявляемым, в частности, в гормонозависимых тканях и органах (прежде всего, рак молочной железы (РМЖ), а также эндометрия, предстательной железы, толстой кишки и т. д.). Недавно подтверждено, что за последние 20 лет произошел заметный сдвиг в заболеваемости, обозначаемый по А. Оман (1971) как эпидемиологический переход и основанный на постепенном замещении экзогенных причин смертности эндогенными или тесно связанными с ними. Действительно, хотя в странах Восточной Европы на первых трех местах среди факторов риска смерти располагаются употребление алкоголя, гипертония (как результат комбинации внешних и внутренних причин) и табакокурение, на 4-е место переместилась избыточная масса тела, а на 9—10-е— повышенный уровень гликемии, причем, приращение частоты выявления во всем мире двух последних факторов в 2010 г. по сравнению с 1990 г. составило, соответственно, 82 % и 58 %, что позволило занять им в этом отношении первое место среди 25-ти факторов, подвергшихся анализу (Lancet, 2012). Рост заболеваемости ожирением и сахарным диабетом может, как полагают, давать прирост в распространенности как онкологической, так и сердечно-сосудистой патологии. Такая точка зрения находит, в частности, отражение в рекомендациях превентивного характера, подготовленных в начале XXI-го века совместно Американским противораковым и кардиологическим обществом, а также Американской ассоциацией по изучению диабета, и основанных, главным образом, на изменении образа жизни. При всей оправданности подобного подхода следует признать, что он строится, по сути, на представлении лишь о сходстве условий, способствующих развитию хронической неинфекционной патологии (включая рак гормонозависимых тканей, с одной стороны, и сердечно-сосудистые заболевания, с другой) и реализующихся, в частности, посредством таких факторов, как нарушенная толерантность к глюкозе, инсулинорезистентность, избыточная доля жира в теле, легкое хроническое воспаление и т. д. Между тем, когда речь идет о проявлениях предрасположенности к обсуждаемым заболеваниям, необходимо принимать во внимание не только сходство между ними, но и определенные отличия. Так, частота РМЖ и некоторых других гормонозависимых опухолей не растет по мере старения монотонно и отличается в этом отношении от распространенности ишемической болезни сердца, атеросклероза и диабета; имеются различия не только на этапе «пожилого возраста»— когда речь идет о т. н. множественных причинах смерти, но и в самом начале жизни (фетальное программирование); фиксируется несходство на уровне некоторых стероидных, генетических и семейных факторов, последствий влияния антидиабетических препаратов, чувствительности и резистентности к ним и т. д. В итоге, говоря о коморбидности как о сочетании рака (включая РМЖ) с другими, нередко летальными заболеваниями, желателно учитывать роль последних в качестве, преимущественно, отягощающих «онкологическую ситуацию» прогностических и предиктивных факторов. Напротив, меры по индивидуальной профилактике упомянутых онкологических и основных

хронических неонкологических заболеваний (в первую очередь, кардиоваскулярных) могут характеризоваться не только общностью, но и специфичностью, что, свидетельствуя о неоднозначности проблемы в целом, имеет, в то же время, безусловную практическую значимость.

Эпидемиология первично множественного рака молочной железы

С.А. Бехтерева, С.В. Яйцев

*ГЛПУ «Челябинский окружной клинический онкологический диспансер»;
ГБОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия*

За последнее десятилетие в онкологии возрос интерес к изучению проблем, связанных с феноменом первичной множественности опухолей (ПМО). Под ПМО понимают независимое возникновение и развитие у одного больного двух или более новообразований. При этом пораженными могут быть не только разные органы различных систем, но и парные, а также мультицентрически один орган (Абдурасулов Д.М., Никишин К.Е., 1987 г.).

Вопросы частоты, сочетаний, интервалов возникновения ПМО молочной железы, остаются актуальными в виду небольшого количества исследований, посвященных этой проблеме. Вопросы диагностики ПМО, а также факторы, способствующие их развитию, снова и снова привлекают внимание онкологов.

Проведенный ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт женщин, больных раком молочной железы, лечившихся в Челябинском областном онкологическом клиническом диспансере на протяжении 40 лет (1966—2008 гг.) показал, что больных ПМО молочной железы развились у 759 больных, что составило 10,3%. Для удобства анализа все больные ПМО молочной железы были разделены на четыре десятилетия: 1966–1975— 58 случаев, 1976–1985— 154, 1986–1995— 228, 1999–2008— 294 случая. Более подробный анализ больных ПМО молочной железы, проведенный за последнее десятилетие показал, что метахронные опухоли составили 57,2% (169 случаев), синхронные 39,1% (115 случаев), метахронно-синхронные— 2,4% (7 случаев), метахронно-метахронные— 0,8% (2 случая). У 14 больных выявлено по 3 опухоли, у 3 по 4 опухоли. Средний интервал возникновения второй опухоли при метахронном развитии составил 8,74±0,55, третьей 6,9±1,47 года. Для сравнения, за предыдущие 20 лет (1972–1991 гг.) метахронные опухоли составили 72,3% (292 случая), синхронные 32,1% (93 случая), метахронно-синхронные— 1,9% (8 случаев), метахронно-метахронные— 2,7% (11 случаев). У 21 больной выявлено по 3 опухоли, у 2 по 4 опухоли. Средний интервал развития второй опухоли составил 5,9 года, третьей 4,6 года.

Таким образом, идет удлинение интервала до развития как второй, так и третьей опухоли при метахронном развитии за последнее десятилетие. Анализ сочетаний ПМО молочной железы с другими локализациями за последнее десятилетие показал, что наиболее часто— в 60% (176 случаев) злокачественные опухоли молочной железы сочетались между собой, чаще метахронно— 64,7% (114 случаев), синхронно— в 35,2% (62 случая). Во всех случаях диагноз подтвержден гистологически. Чаще поражалась правая молочная железа (102— 57,9%). У 13 (7,4%) больных в этой группе развилось по 3 опухоли, у 2 по 4 опухоли. Мультицентрические раки в данную группу исследования не вошли, так как во всех наблюдаемых нами случаях



опухолевые узлы имели одинаковое гистологическое строение. Сочетание с раком эндометрия имело место в 6,4% (19 случаев), с раком яичника— в 3% (9 случаев), с раком шейки матки— в 2,7% (8 случаев), с раком щитовидной железы— в 4% (12 случаев). Таким образом, в 76,1% имело место сочетание органов репродуктивной системы. За предыдущие два десятилетия— 60,9%. Сочетание с раком органов пищеварительной системы имело место в 5,3%, в предыдущие два десятилетия— 14,6%. Сочетание с раком кожи— в 10,5% случаев, за предыдущие два десятилетия— 9,4%.

Анализ факторов, способствующих развитию ПМО молочной железы показал, что такие факторы, как бесплодие, 1 беременность составили 3% и 3,7% соответственно. Эти факторы не имеют самостоятельного значения для больных ПМО молочной железы. Генетический фактор удалось оценить лишь у 16% больных ПМО (28 случаев). В 64,2% случаев наследование шло по материнской линии.

Лейкостимулирующий и противораковый эффект препарата двуцепочечной ДНК человека «Панаген» в эксперименте и клинических испытаниях

С.С. Богачев^{2,9}, С.В. Сидоров^{3,4}, Т.С. Гвоздева¹, А.С. Проскурина², К.Е. Орищенко², Е.Р. Черных⁵, А.А. Останин⁵, О.Ю. Леплина⁵, В.В. Дворниченко^{6,7}, Д.М. Пономаренко^{6,7}, Н.А. Вараксин⁸, Т.Г. Рябичева⁸, С.Н. Загребельный³, В.П. Николин², Н.А. Попова^{2,3}, В.А. Рогачев², Е.А. Алямкина², Е.В. Долгова², М.А. Шурдов⁹

¹ Новосибирский государственный медицинский университет;

² Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск;

³ Новосибирский государственный университет;

⁴ Городская клиническая больница № 1, Новосибирск;

⁵ ФГБУ «НИИ клинической иммунологии» СО РАМН, Новосибирск;

⁶ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования;

⁷ Областной онкологический диспансер, Иркутск;

⁸ ЗАО «Вектор-Бест», п. Кольцово, Новосибирская обл.;

⁹ ООО «Панаген», Горно-Алтайск

Проведенные нами многолетние фундаментальные исследования влияния экзогенной двуцепочечной ДНК (дцДНК) на соматическую клетку и организм в целом позволили выделить три клеточно-молекулярных механизма взаимодействия, принципиально различающихся по характеру индуцируемых эффектов. Один из них заключается в том, что на фоне применения кросслинкирующих цитостатиков экзогенная ДНК, выступая в качестве субстрата репаративно-рекомбинационных процессов в соматической клетке, может приводить к ее гибели. Данный эффект ДНК проявляется в строго определенном временном интервале, обозначенном нами как «окно смерти» [Yakubov et al., 2007; Likhacheva et al. 2007; Dolgova et al., 2012]. Второй механизм включается тогда, когда фрагменты дцДНК выступают в качестве молекул, взаимодействующих с цитозольными сенсорными факторами, что приводит к развитию иммунных реакций по клеточному типу [Vilaysane, Muruve. 2009; Barber. 2011; Kawai, Akira. 2011]. Третий тип взаимодействия связан с прямым стимулирующим эффектом экзогенной ДНК на стволовые кроветворные клетки [Николин и др. 2006; Likhacheva et al., 2007; Долгова и др., 2009]. Используя данную научную платформу, базирующуюся на плеiotропных эффектах дцДНК (активация гемопоэ-

тических стволовых клеток, антигенпрезентирующих дендритных клеток [Alyamkina et al., 2009; 2010a,b,c; 2012], четкие временные параметры применения редуцирующих цитостатиков и препарата ДНК с целью избежать попадания гемопоэтических стволовых клеток в «окно смерти»), была разработана новая терапевтическая стратегия противоопухолевой терапии рака молочной железы (РМЖ). Были организованы и проведены рандомизированные, плацебо-контролируемые клинические испытания препарата дцДНК человека «Панаген» в лечении больных РМЖ II-IV стадии в комбинации с химиотерапией. Анализ результатов клинических испытаний свидетельствует о четком лейкопротективном/лейкостимулирующем эффекте препарата «Панаген», который позволяет эффективно предупреждать развитие выраженной цито- и нейтропении при проведении трех последовательных курсов ПХТ 1 линии без применения традиционных лейкостимулирующих препаратов. Кроме того, показано, что препарат дцДНК обладает протективным действием в отношении клеток системы врожденного иммунитета и одновременно индуцирует генерацию цитотоксических CD8+/перфорин+Т-лимфоцитов, играющих ключевую роль в развитии адаптивного противоопухолевого иммунного ответа.

Направленная доставка лекарственных препаратов к тканям при подготовке к облучению и профилактики лучевых реакций у больных раком молочной железы

А.В. Бойко¹, А.К. Смирнов¹, Е.Г. Аникина¹, Н.Д. Олтаржевская², М.А. Коровина²

¹ ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва;

² ООО «Колетекс», Москва

Успех комплексного лечения и высокое качество жизни у больных раком молочной железы зависит от многих факторов, в том числе, соблюдения сроков между операцией и лучевой, и лекарственной терапией, лучевого лечения без перерывов, снижения частоты и тяжести лучевых реакций нормальных тканей, длительности периода реабилитации после облучения и т.д.

Сегодня палитра хирургического вмешательства при раке молочной железы чрезвычайно широка: от органосохраняющих операций до расширенных мастэктомий с использованием силиконовых имплантатов, тканевых и перманентных экспандеров, а также реконструкцией собственными тканями. После таких сложных операций, особенно у пациентов с сопутствующей патологией, ожирением и большими размерами молочных желез в 30—35% случаев наблюдается затяжное течение послеоперационного периода. Оно обусловлено отеком тканей и гиперемией, длительной лимфореей с формированием лимфоцеле, развитием серомы и/или гематомы, диастазом краев раны и т.д. Указанное приводит к удлинению сроков начала лучевой и полихимиотерапии, затрудняет проведение лучевой терапии из-за раннего развития лучевых реакций, приводит к перерывам в лечении, что отрицательно сказывается на онкологических результатах и качестве жизни больных.

Для больных с осложненным послеоперационным периодом нами разработана программа подготовки к лучевому лечению, профилактики и лечению лучевых реакций нормальных тканей, ведению реабилитационного периода после облучения. В основу новых методик положена технология направленной доставки лекарств посредством депо-материалов салфеток Колетекс и гелей Колегель к тканям, входя-



щим в зоны облучения. Нами в зависимости от клинической ситуации в различной последовательности использованы салфетки и гели с антиоксидантом мексидолом, антисептиком диоксилином, кератолитиком мочевиной, иммуномодулятором и антиоксидантом деринатом и другими.

Новая технология получения материалов Колетекс и Колегель обеспечивает направленный дозированный и пролонгированный выход лекарств в ткани.

Наш опыт включает 54 пациента. Применяемые методики обеспечили следующие результаты. Из 36 больных с воспалением, отеком, гиперемией тканей у 29 (80%) восстановление тканей отмечено через 7—10 дней. При диастазе краев раны у 12 заживление отмечено через 12—21 день против 30—40 дней при других вариантах лечения. Еще у 12 с тяжелой лимфореией у тучных больных и больных с большими молочными железами отмечено улучшение более чем на 80% через 7—10 дней.

После проведенного лечения у 85% больных курс лучевой терапии начат до 6 недель после операции.

На протяжении всего курса облучения проводим аппликации с депо-материалами направленного действия. Все 100% больных прошли курс лучевой терапии без перерыва. Первые признаки лучевых реакций отмечались при подведении СОД 40—42Гр, против 22,5—27,5Гр в контроле.

После завершения облучения продолжали сопроводительную терапию до 10—14 дней. Сроки реабилитации составили 8—14 дней против 25—35 дней и более в контроле.

Сравнительный анализ эффективности таксанов и стандартных антрациклиновых режимов в адьювантной химиотерапии рака молочной железы

Л.В. Болотина, Т.И. Дешкина

ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва

Актуальность: выделение нескольких молекулярных подтипов рака молочной железы (РМЖ), которые существенно отличаются друг от друга как по прогнозу, так и по чувствительности к воздействию цитостатиков, сделало очевидным тот факт, что часть пациенток, в принципе, не нуждается в назначении адьювантной химиотерапии (АХТ). Другая же группа больных, наоборот, требует интенсификации лечения, прежде всего, за счет использования новых препаратов.

Цель исследования: изучить отдаленные результаты лечения пациенток с начальными формами рака молочной железы I—IIA стадии после проведения АХТ на основе препаратов таксанового ряда в сравнении со стандартными режимами на основе антрациклинов.

Материалы и методы: в настоящее время в исследование включено 88 пациенток в возрасте от 28 до 65 лет с I—IIA стадией заболевания с опухолями, относящимися к неблагоприятным молекулярным подтипам РМЖ, за признаки которых принимались иммуногистохимические данные (отсутствие экспрессии гормональных рецепторов, гиперэкспрессия HER2/неу, индекс пролиферации Ki67>14% или степень дифференцировки опухоли G3). Распределение по подтипам представлено следующим образом: люминальный В— 31%, HER2-тип— 14% и Triple-negative— 55%.

Всем пациенткам в первом этапе выполнялся один из вариантов хирургического лечения (радикальная подкожная мастэктомия, радикальная резекция или мастэктомия по Маддену). Далее проводилась АХТ по одной из схем: FАС (доксорубицин 50 мг/м², 5-фторурацил 500 мг/м² и циклофосфан 500 мг/м²) или АТ (доксорубицин 50 мг/м² и доцетаксел 75 мг/м²). После завершения химиотерапии пациенткам при наличии показаний выполнялась дистанционная лучевая терапия, назначалась гормонотерапия и таргетная терапия трастузумабом.

Результаты: в общей сложности, АХТ по схеме FАС получила 41 пациентка. За период наблюдения от 26 месяцев прогрессирование заболевания развилось у 6 из 18 больных с I стадией заболевания и у 10 из 23— со IIА стадией. Показатели 3-летней выживаемости без прогрессирования для I и IIА стадий составили 67% и 57,5% соответственно. При этом следует отметить, что прогрессирование происходило в основном за счет появления отдаленных метастазов, и лишь в единичных случаях развивался локальный рецидив, в ближайшие сроки после которого также наступала генерализация заболевания. Тридцати семи пациенткам из второй группы проведена АХТ по схеме АТ. Одиннадцать больных находятся в процессе лечения. Прогрессирование развилось у 1 из 11 пациенток с I стадией заболевания и 2 из 26— со IIА стадией. Однако, сроки наблюдения в этой группе больных пока не позволяют рассчитать 3-летние показатели выживаемости.

Выводы: анализ результатов проведенного исследования ещё раз подчеркивает необходимость разработки более эффективных схем АХТ для пациенток с неблагоприятными молекулярными подтипами РМЖ даже при начальных стадиях заболевания. Дальнейшее изучение таксанов является весьма перспективным направлением для данной категории больных.

Тенденции заболеваемости раком молочной железы в Ставропольском крае и пути улучшения результатов лечения

Р.Х.М. Боташев, А.Г. Марченко, И.Е. Соловьев, Э.А. Байчоров
ГУЗ «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер»;
ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» (СтГМУ)

Рак молочной железы (РМЖ)—одна из самых важных проблем современной онкологии. Заболеваемость РМЖ неуклонно растет, занимая лидирующие позиции, ежегодно в мире регистрируются более 1 миллиона новых случаев. В 2011 году в России показатель заболеваемости РМЖ составил 74,87, при смертности 30,35. Один из важных показателей— удельный вес больных с IV стадией заболевания в общем числе больных с впервые в жизни установленным диагнозом рак молочной железы за 2011 год составил 9,1.

В Ставропольском крае эти показатели были следующими: заболеваемость злокачественными образованиями молочной железы за 2011 год составила 66,6%, а в 2012 году— 68,96, в то время как смертность от РМЖ в 2011 году составила 39,42, а в 2012 году— 28,0. Удельный вес с IV стадией заболевания был выше, чем по России, и в 2011 году составил 13,4, а в 2012— 13,3. При этом при анализе протоколов запущенности основной причиной выявления поздней стадии заболевания были несвоевременное обращение за медицинской помощью— 46,7%, скрытое тече-



ние болезни— 42,3%, и отказ от лечения— 3,7%. Распределение по стадиям заболевания в 2011 году следующее: с I стадией заболевания— 167 больных, с II стадией— 360 больных, с III стадией— 299 больных и с IV стадией процесса— 130 больных. В 2012 году количество больных возросло с 971 до 1025, и по стадиям распределились следующим образом: с I стадией— 175 больных, с II стадией— 376 больных, с III стадией— 322 и с IV стадией— 136. В нашем регионе мы также отмечаем увеличение заболеваемости РМЖ женщин более молодого возраста. Так, в 2012 году по возрасту больные распределялись следующим образом: 20—29 лет— 6 больных, 30—39 лет— 50, 40—49 лет— 125, 50—59 лет— 283, 60—69 лет— 254, 70—79 лет— 245, и старше 80 лет было 70 больных. Около 15% больных составили жители республик Северного Кавказа. Необходимо отметить увеличение мужчин с раком грудной железы: в 2011 году— 5 больных, а в 2012 году— 6 больных.

В Ставропольском крае ведущим онкологическим учреждением является Ставропольский краевой клинический онкологией диспансер (СККОД). Отделение маммологии располагает 60 койками. При анализе 5-летней работы отделения отмечено увеличение больных с РМЖ с 487 (2007 г.) до 591 (2012 г.). С каждым годом происходит увеличение количества органосохранных операций при РМЖ, так, если в 2007 году радикальных резекций было 59, то в 2012— 103, мастэктомия по Маддену: в 2007 году была выполнена у 100 пациентов, в 2012 г.— 205 пациентам. При этом максимально персонифицируется тактика лечения с учетом молекулярно-биологических типов РМЖ.

В СККОД в поликлинике работают 4 врача— маммолога, организована вторая смена приема. Врачи диспансера курируют районы и города края, выявляя недостатки в первичном звене диагностики РМЖ. Планируется организация выездных бригад специалистов в районы края, а также в сотрудничестве с кафедрой онкологии СтГМУ проводить тематические циклы усовершенствования специалистов первичного звена. Одним из факторов улучшающим раннюю диагностику РМЖ является просветительная работа среди населения и скрининг населения, особенно групп риска. Эти направления являются приоритетными в нашей работе.

Влияние исходного уровня маркера клеточной пролиферации Ki67 в опухоли на эффективность НАХТ у больных трипл-негативным раком молочной железы

О.Д. Брагина, Е.М. Слонимская, М.В. Завьялова
ФГБУ «НИИ Онкологии» СО РАМН, Томск

Актуальность: достижение полных морфологических регрессий (ПМР) при проведении неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) у больных трипл-негативным (ТНР) раком молочной железы является показателем благоприятного прогноза. С этих позиций, для создания индивидуального подхода в назначении терапии больным ТНР ведется активный поиск предсказательных маркеров и изучается их информативность. В последние годы все больше внимания уделяется изучению предсказательной роли маркера клеточной пролиферации Ki-67.

Цель исследования: оценить взаимосвязь экспрессии Ki-67 с эффективностью НАХТ у больных ТН РМЖ при различных клинико-морфологических характеристиках опухоли.

Материалы и методы: в исследование было включено 49 больных ТН РМЖ (T1-3N0-2M), средний возраст которых составил 48,48±9,5 лет. В палне комбинированного лечения все пациентки в неoadъювантном режиме получили по 2—4 курса ХТ по схемам САХ и FАС. После проведенного предоперационного лечения следовал хирургический этап в объеме радикальной мастэктомии или радикальной резекции. В послеоперационном периоде все пациентки получили по 4 курса АХТ по схеме FАС, лучевая терапия проводилась по показаниям. Оценка эффективности ХТ осуществлялась по шкале RECIST по данным УЗИ и маммографии.

Морфологическое и иммуногистохимическое исследование опухоли проводилось по биопсийному (до лечения) и операционному материалу (после НАХТ). Экспрессия рецепторов к Ki-67 оценивалась в процентном содержании положительно окрашенных клеток в 10 полях зрения на 1000 клеток при увеличении х400. Высоким уровнем маркера считался при значении более 14%.

Результаты: при оценке непосредственных результатов НАХТ частота полных морфологических регрессий составила 39%, частичная регрессия отмечалась в 45% наблюдений, стабилизация и прогрессирование в 11% и 5% соответственно. Лучший клинический ответ по сумме достижения ПМР и частичных регрессий отмечался у больных ТНР с уровнем экспрессии Ki-67 в опухоли до начала лечения более 14% (p=0,015). При изучении взаимосвязи эффективности НАХТ с уровнем экспрессии Ki-67 и учетом основных клинико-морфологических параметров были получены следующие результаты: достижение большего количества ПМР отмечена при размере опухоли до лечения менее 30 мм (p=0,002), без метастатического поражения лимфатического аппарата (p=0,0013), при инфильтрирующем протоковом раке молочной железы (p=0,0076) при высоком уровне Ki-67 (>14%). При этом, высокий уровень пролиферативной активности влиял на достижения ПМР только у пациенток, получавший лечение с включением капецитабина (p=0,002).

Заключение: полученные результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что, маркер клеточной пролиферации Ki-67 является важным предсказательным параметром в оценке эффективности НАХТ больных ТН РМЖ. Наибольшая информативность данного показателя отмечается при сочетании с размером опухолевого узла, стоянием лимфатических узлов, гистологическим типом опухоли и выбранной схемы химиотерапии.

Работа выполнена в рамках гранта Президента МД-491.2013.7

Возможности доинвазивной диагностики метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при раке молочной железы с помощью компрессионной соноэластографии

М.Н. Буланов, Н.С. Павлова, А.В. Буренко, Ю.Л. Тимофеев, А.Г. Зирин
ГБУЗ ВО «Областной клинический онкологический диспансер», Владимир

Актуальность: эффективная доинвазивная диагностика метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при раке молочной железы может способствовать более быстрому и точному стадированию онкопроцесса.

Цель: изучить возможности доинвазивной диагностики злокачественной лимфаденопатии у больных раком молочной железы с помощью компрессионной соноэластографии (СЭГ).



РАЗДЕЛ 4

ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Материалы и методы: Обследовано 32 метастатически пораженных лимфатических узла (с морфологической верификацией) у 36 больных раком молочной железы в возрасте от 34 до 62 лет. В контрольную группу вошли 29 практически здоровых женщин в возрасте от 35 до 64 лет. Для исследований применялись ультразвуковые диагностические приборы HI VISION Preirus (Hitachi, Япония) и Voluson E8 Expert (GE, Австрия), оснащенные блоками компрессионной соноэластографии и поверхностными линейными мультимодальными датчиками 5,0—13,0 МГц. Проводилось ультразвуковое исследование подмышечных лимфатических узлов. Оценивались длина и толщина узла, соотношение толщина/длина узла, толщина коркового слоя, также проводилась компрессионная СЭГ лимфоузла с выделением четырех типов соноэластограммы: эластичный, мозаичный, смешанно-плотный, плотный.

Результаты представлены в таблице: для линейных значений: средняя \pm стандартное отклонение, для СЭГ: n (%).

Признак	Контрольная группа (n=29)	Рак молочной железы (n=32)	P
Длина лимфоузла, мм	16.7 \pm 6.5	18.3 \pm 4.6	> 0.05
Толщина лимфоузла, мм	8.5 \pm 3.6	12.1 \pm 6.8	= 0.05
Толщина / длина	0.72 \pm 0.29	0.53 \pm 0.26	< 0.05
Толщина коркового слоя, мм	1.3 \pm 0.6	4.4 \pm 2.7	< 0.01
Эластичный тип СЭГ	5 (17.2)	0 (0)	= 0.05
Мозаичный тип СЭГ	16 (55.23)	5 (15.6)	< 0.05
Смешанно-плотный тип СЭГ	6 (20.7)	17 (53.1)	< 0.05
Плотный тип СЭГ	2 (6.9)	10 (31.3)	< 0.05

С учетом полученных результатов разработаны пороговые значения для диагностики метастатического поражения лимфоузлов, при этом их чувствительность и специфичность соответственно составили: толщина лимфоузла \geq 9 мм (80,2% и 86,3%); соотношение толщина/длина лимфоузла < 0,6 (71,2% и 65,4%); толщина коркового слоя \geq 3,5 мм (73,5% и 92,4%); смешанно-плотный или плотный тип СЭГ (84,4% и 73,5%). Комплексное использование предложенных биометрических и эластографических критериев позволило повысить чувствительность и специфичность до 85% и 92,6% соответственно.

Выводы: комплексное использование эхографических и соноэластографических критериев позволяет повысить точность доинвазивной ультразвуковой диагностики метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при раке молочной железы.

Применение маммосцинтиграфии по методу BSGI в диагностике новообразований молочной железы

А.К. Бурцев, Е.А. Степанов, Е.Л. Мальчугина, С.А. Агафонкин
БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер», Чебоксары

В июне 2012 года в БУ «РКОД» введена в эксплуатацию портативная мобильная гамма-камера Dilon 6800 для проведения скintiграфии молочных желез по методу BSGI (Breast Specific Gamma Imaging— специализированная гамма-визуализация для маммологии). Скintiграфия молочных желез проводилась с применением компактного детектора размерами 15x20x10 см и коллиматором LEHR (low energy high resolution— низкой энергии высокого разрешения). Принципиальным отличием от традиционной маммосцинтиграфии является возможность непосредственного прилегания детектора к молочной железе, что обеспечивает быструю и точную визуализацию различных патологических изменений. В работе использовались укладки в прямой и боковой проекциях, аналогичные применяемым при классической рентгеновской маммографии. У женщин с молочными железами большого объема применялась тройная проекция— сначала сканировались наружные отделы каждой железы по отдельности, а затем синхронно медиальные отделы. Для проведения данного обследования применялся радиофармпрепарат ^{99m}Tc -МИБИ с активностью от 370 до 700 МБк. Затраты времени на выполнение исследования в одной проекции составляли от 7 до 10 мин.

Нами проведено 52 исследования 51 женщине в возрасте от 37 до 83 лет с непальпируемыми новообразованиями молочной железы, обнаруженными при УЗИ и/или маммографии. Исследования проводились с 3 по 12 день менструального цикла, либо в период менопаузы.

Результаты исследований по изменению накопления радиофармпрепарата распределены по 5 основным группам, соотнесенных с 5 категориями международной классификации Bi-rads. Наиболее оптимальным на наш взгляд является следующее деление на группы: 1 группа (Bi-rads 1)— равномерное, диффузное, слабо интенсивное накопление радиофармпрепарата; 2 группа (Bi-rads 2)— симметричное, неравномерное, слабо и умеренно интенсивное накопление, а также участки гипофиксации радиофармпрепарата; 3 группа (Bi-rads 3)— неопределенное накопление, как правило асимметричное, неравномерное, умеренно и высоко интенсивное; 4 группа (Bi-rads 4)— очаговое накопление радиофармпрепарата низкой или умеренной интенсивности;

5 группа (Bi-rads 5)— очаговое накопление радиофармпрепарата высокой или крайне высокой интенсивности. Категории Bi-rads 1 соответствовали изменениям молочных желез у 18 пациенток (35,3%); Bi-rads 2— у 2 (3,9%); Bi-rads 3— у 10 (19,6%); Bi-rads 4— у 9 (17,6%) и Bi-rads 5— у 12 (23,5%) больных. Определение пациенток в группу Bi-rads 1-3 позволило отказаться от оперативного лечения и оставить их под динамическим наблюдением, существенной динамики за период наблюдения (от 1 до 6 месяцев) не отмечено. Пациенткам с изменениями в молочных железах, соответствующим критериям Bi-rads 4-5 были выполнены секторальные резекции, при которых у 7 больных был выявлен рак молочной железы (1 пациентка из 4 группы и 6 пациенток из 5 группы), у 14 больных доброкачественные новообразования.

Таким образом, BSGI маммосцинтиграфия является перспективным и высокоинформативным методом молекулярной визуализации при дооперационном обследовании пациенток с подозрением на злокачественное новообразование молочной железы. Использование в работе критериев Bi-rads способствует объективизации полученных при маммосцинтиграфии данных и определению дальнейшей тактики ведения пациентов.



Ультразвуковая и соноэластографическая диагностика рака молочной железы**ОПУХОЛИ****МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Е. А. Бусько¹, В. В. Семиглазов², А. В. Мищенко¹, Е. В. Костромина¹, А. Н. Зайцев¹,
Т. Т. Табагуа²

¹ ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

² СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Задача исследования: проанализировать возможности ультразвукового исследования с применением соноэластографии (СЭГ) в дифференциальной диагностике образований молочной железы.

Материалы и методы. В группу были включены 152 женщины (средний возраст: $52,0 \pm 13,6$ лет) с очаговыми изменениями молочной железы. Во всех случаях получена гистологическая верификация. Доброкачественные образования были установлены у 50 (32%) пациенток: у 32 (64%) — фиброаденомы, у 10 (20%) — участки локализованного фиброаденоматоза и у 8 (16%) — воспалительные изменения. Злокачественные образования обнаружены у 102 пациенток (68%): из них дольковая карцинома была верифицирована у 24 (23%) женщин, протоковая — у 78 (77%). Средний размер выявленных доброкачественных образований составлял: $1,78 \pm 1,14$ см, злокачественных $1,76 \pm 0,78$ см.

Результаты. В ходе исследования при СЭГ злокачественные образования картировались синим цветом, имели 4 или 5 эластотип, коэффициент жесткости (StR) превышал пороговое значение 4,3. Было отмечено, что в силу отсутствия выраженной фиброзной реакции, которая была больше характерна для протоковых карцином, дольковые карциномы и воспалительные изменения иногда имели схожую ультразвуковую картину. При этом СЭГ-картина воспалительных изменений, значимо отличалась ($p < 0,001$) и характеризовалась 0-3 эластотипами и $StR = 1,09-4,25$. Инфильтративный тип строения протоковой карциномы имел схожие ультразвуковые характеристики с локализованным фиброаденоматозом. СЭГ картина участков локализованного фиброаденоматоза также значимо отличалась от протоковой карциномы ($p < 0,001$), доброкачественные изменения картировались желто-зеленым цветом, определялся 2, реже 3 эластотип и $StR = 3,92$.

Выводы. УЗИ с применением СЭГ режима позволила в нашем исследовании дифференцировать злокачественные и доброкачественные изменения, имеющие схожую ультразвуковую картину. Применение СЭГ повышает эффективность дифференциальной диагностики образований молочной железы.

Планирование послеоперационной нейтронной терапии на область передней грудной стенки у больных раком молочной железы Т2-4N0-3M0-1

В. В. Великая, Л. И. Мусабаева, В. А. Лисин, Ж. А. Старцева, С. Ю. Добнер
ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск

Цель исследования. Планирование терапии быстрыми нейтронами 6,3 МэВ у больных РМЖ Т2-4N0-3M0-1 для снижения лучевой нагрузки на подлежащую легочную ткань.

Материалы и методы. В исследование включено 39 пациенток РМЖ Т2-4N0-3M0-1 в возрасте 34—70 лет, которым проведено комплексное лечение: 6—8 курсов НХТ/АХТ по схеме САФ, радикальная или условно-радикальная мастэктомия, нейтронная терапия на область послеоперационного рубца и мягкие ткани передней грудной стенки, ДЛТ на зоны регионарного лимфоттока. Предлучевая подготовка включала в себя КТ— разметку области передней грудной стенки и дозиметрическое планирование облучения с учетом дозы на очаг и критические органы. Обязательно перед сеансом нейтронной терапии исследовалась функция внешнего дыхания (ФВД). Спирографические показатели до нейтронной терапии были в норме у 34 больных. У 5 (13%) из 39 больных РМЖ имелась сопутствующая легочная патология.

Нейтронная терапия проводилась на циклотроне У-120 в режиме: 2 раза в неделю, 3—4 сеанса. Применялось 2 поля облучения, размерами 8х6 см² и 10х10 см² (S облучения— 96 см²— 200 см²), РИП— 110 см. Разовая очаговая доза (РОД) соответствовала 80% изодозе (h = 2,0–2,5 см) и составляла— 1,4–1,76 Гр (ОБЭ— 2,99–2,85), 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 составляла 1,4—1,54 Гр. Суммарная очаговая доза (СОД)— 16,7—29,9 изоГр, на кожу— 25,6–41 изоГр. Выполнен расчет суммарной ФЭД (фотонэквивалентной дозы) быстрых нейтронов в легком (с учетом его гетерогенности) на заданной глубине. С увеличением РОД быстрых нейтронов и количества сеансов нейтронной терапии увеличивается доза на легкое. Показатели ФЭД составили 16,5— 27 Гр, что находится в пределах толерантной дозы (30—40 Гр) для одного легкого в условиях применяемого объема облучения.

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 были диагностированы рентгенологически спустя 4–6 мес. после нейтронной терапии только у двух из 5 больных РМЖ с наличием сопутствующей легочной патологии. Коррекция лучевых повреждений легких проводилась антибактериальными, гормональными препаратами с положительным эффектом. У других трех пациенток после нейтронной терапии лучевых повреждений легких не отмечалось.

Выводы. Для снижения риска лучевых повреждений легочной ткани при планировании послеоперационной нейтронной терапии у больных РМЖ Т2-4N0-3M0-1 необходимо проводить тщательную предлучевую подготовку, дозиметрические расчеты, а также учитывать наличие сопутствующей легочной патологии.



Опыт применения рекомбинантного α фактора некроза опухолей тимозина γ_1 (Рефнот) в лечении местной распространенного рака молочной железы

опухоли

МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л. Ю. Владимирова, Е. Ю. Златник, Н. А. Подзорова, Г. И. Загора
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава
России, Ростов-на-Дону

Неуклонный рост заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) и смертность среди данного контингента больных на протяжении последних десятилетий свидетельствует о важности и актуальности этого заболевания в клинической онкологии. В последние годы все большее внимание привлекают к себе методы воздействия на опухолевые заболевания с использованием фактора некроза опухоли.

Нами был предложен новый подход к лечению больных РМЖ IIВ— IIIВ стадии, включающий системное введение химиопрепаратов в режиме FАС (фторурацил + доксорубин + циклофосфан) или РА (паклитаксел + доксорубин), с перитуморальным введением Рефнота по 200 000 МЕ в день химиотерапии (непосредственно до введения цитостатиков) и ежедневно в течение 4-х дней после полихимиотерапии (ПХТ) с целью максимального воздействия на периферийную зону опухоли, состояние которой имеет немаловажное значение для реализации противоопухолевого эффекта и профилактики метастазирования опухоли во время хирургического лечения.

В настоящее время проанализированы результаты лечения 13 больных основной группы (суммарно 45 курсов ПХТ) и 43 пациенток контрольной группы (132 курса ПХТ суммарно), каждой из которых было проведено от 2-х до 6-ти курсов предоперационной ПХТ в период с апреля 2012 г. по декабрь 2012 г. По предварительным данным исследования выявлено, что частота клинико-рентгенологических регрессов при комбинации ПХТ и Рефнота достоверно выше, чем в контроле ($p < 0,05$), в том числе и за счет увеличения частоты полных регрессов ($p < 0,05$). В гистологическом анализе большее число лечебных патоморфозов III—IV степени отмечалось в основной группе по сравнению с контролем ($p < 0,05$). По предварительным результатам исследования оценка иммунологического статуса у больных, получающих Рефнот в сочетании с полихимиотерапией в режиме РА, показала статистически достоверное повышение относительного содержания НК-клеток (CD56+) с $5,2 \pm 0,18\%$ до $6,8 \pm 0,18\%$ ($p < 0,05$); в контрольной группе изменений этого параметра не отмечено. Частота токсических эффектов при комбинации ПХТ и Рефнота была ниже по сравнению с контрольной группой, в которой проводилась ПХТ в тех же дозах. В основной группе больных наблюдались следующие побочные эффекты: нейтропении 1 степени (фебрильных нейтропений не наблюдалось), тошнота и рвота 1—2 степени. У всех больных отмечалась местная реакция в виде очага гиперемии, слегка болезненного, без инфильтрации в месте введения Рефнота, продолжительностью от 24 часов до 48 часов. У части пациенток отмечалось повышение температуры тела от $37,2^\circ\text{C}$ до $37,8^\circ\text{C}$ через 6—12 часов после введения Рефнота с последующим снижением до нормальной температуры в течение 24 часов без применения жаропонижающих средств.

Таким образом, применение данного метода позволяет повысить эффективность предоперационной терапии больных местно-распространенным РМЖ, снизив степень выраженности и частоту осложнений лечения.

Эндокринная терапия. Фулвестрант вне клинических исследований

Э.К. Возный, Т.А. Астраханкина, А.Ю. Попов, Е.П. Гришуненкова, М.М. Галкин,
Д.А. Оскирко
ГБУЗ «ГКБ № 57 МЗ РФ», Москва

Сегодня практически нет диспансера в нашей стране, не имеющего лабораторию по определению рецепторов гормонов. К сожалению, по инерции или какой-либо другой причине на начальном этапе лечения назначают химиотерапию, несмотря на то, что наличие гормональных рецепторов в опухолевых клетках есть прямое показание к назначению эндокринной терапии (ЭТ), при этом имеет место высокая эффективность и низкая токсичность, желание больных сохранить хорошее качество жизни, несмотря на то, что эндокринная терапия может продолжаться очень долго, переходя от одного препарата к другому (поэтапная эндокринная терапия). И только в случаях висцерального криза с выраженной симптоматикой и истощении всех резервов лекарственных средств эндокринной терапии следует переходить к химиотерапии. В нашей клинике имеется достаточно большой опыт использования эндокринной терапии. С марта 2008 г. по июль 2012 г. мы провели лечение 58 женщинам в менопаузе с местно распространенным и диссеминированным раком молочной железы с позитивными рецепторами гормонов (ER и PR) Фулвестрантом (Фазлодекс). Медиана возраста составила 61 год (от 48 до 81). Медиана продолжительности лечения Фулвестрантом в I—II линии составила 10 и 8 месяцев соответственно, а средняя продолжительность ЭТ III—IV линий— 7 месяцев. Общий клинический эффект равнялся 88%. Если детализировать эти результаты, то полный эффект зарегистрирован у 1 пациентки (2%), частичный— у 7 больных (12%), стабилизация процесса у 43 больных, у 7 больных (12%)— прогрессирование опухолевого процесса. Осложнения зарегистрированы у 25 больных (43,1%), но они не превышали 1—2 степени и были обратимы (приливы, боли в месте инъекции, повышение АД, прибавка веса). Следует обратить внимание, что медиана времени до прогрессирования в I—II линиях составила 10,5 и 9 месяцев соответственно, а среднее время до прогрессирования в III-IV линиях— 6,4 месяца. Медиана продолжительности жизни от начала терапии Фулвестрантом уменьшалась, в зависимости от линии эндокринной терапии (I— 19 месяцев, II— 17 месяцев, III—IV— 11,5 месяцев) и была минимальной (7 месяцев) у пациенток с гиперэкспрессией Her2/neu. Таким образом, Фулвестрант эффективен у больных различного возраста с местно распространенным и диссеминированным раком молочной железы с позитивными рецепторами гормонов, независимо от HER2 статуса и позволяет длительно контролировать болезнь. В настоящее время мы используем Фулвестрант в дозе 500 мг, что позволяет ускорить время накопления эффективной терапевтической дозы препарата, а добавление к нему, по показаниям, Трастузумаба позволяет улучшить результаты терапии при Her2 +++.



Варианты органосохраняющего лечения у больных раком молочной железы

опухоли

МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Волченко, Д.Д. Пак, Ф.Н. Усов, В.В. Ефанов, Е.Ю. Фетисова
ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным злокачественным новообразованием у женщин. Определенные успехи в понимании патогенеза РМЖ и проведении систематического скрининга в странах Западной Европы и Америки, позволило выявлять РМЖ на ранней стадии. Ретроспективные и проспективные исследования методом случайной выборки показали, что органосохраняющие операции в комбинации с лучевой терапией на начальных стадиях РМЖ обеспечивают те же показатели общей и безрецидивной выживаемости, что и при выполнении модифицированной радикальной мастэктомии. Цель органосохраняющего лечения состоит в том, чтобы при хороших косметических результатах достичь частоты местных рецидивов, сопоставимой с частотой рецидивов после мастэктомии. У пациентов с опухолью меньше 2 см, при расстоянии опухоли до края резекции 2—3 см при квадранэктомии, достигается сопоставимая частота рецидивов по сравнению с мастэктомией: в среднем 2,6% в течение 6 лет наблюдения. Попытки достигнуть лучшего косметического результата за счет уменьшения расстояния от опухоли до краев резекции до 1 см при размере опухоли 2,5 см позволили улучшить косметический результат операции, но частота местного рецидива на протяжении десяти лет наблюдения увеличилась с 7,4% до 18,6%.

Косметический результат после проведения органосохраняющего лечения в некоторых случаях может быть неудовлетворительным, а вместе с тем проведение радикальной мастэктомии будет являться чрезмерным лечебным мероприятием. На сегодняшний день в данной ситуации в арсенале хирургов, занимающихся лечением больных раком молочной железы, есть методики онкопластической хирургии. Это методики, которые объединили в себе принципы радикального онкологического хирургического лечения и пластической хирургии при проведении органосохраняющего лечения, устраняя косметический дефект удаленного объема ткани железы перемещением оставшейся части железы, так и проведении радикальных резекций с замещением оставшегося дефекта объемом кожно-мышечных лоскутов.

В отделении общей онкологии накапливается опыт проведения органосохраняющего лечения в онкопластическом варианте. Проведено 52 операций с восстановлением формы молочной железы путем использования методик перемещения собственных тканей железы. Во всех случаях доступ осуществлялся по методике Wise. В 34 случаях использована техника нижней glandулярной ножки при локализации опухоли в верхних квадрантах, при локализации в нижних квадрантах применялась методика верхней glandулярной ножки 18. Срок наблюдения составил от 4 до 24 месяцев. За время наблюдения не выявлено ни одного местного рецидива.

Концепция восстановления объема молочной железы после органосохраняющих операций с применением широчайшей мышцы спины впервые описана Noguchi и соавт. (1992). При опухоли в верхне-наружном квадранте молочной железы весь квадрант удаляли вместе с кожей и подлежащей грудной фасцией. Подмышечная лимфаденэктомия осуществлялась из того же разреза. В настоящий момент для восстановления утраченного объема железы мы используем лоскуты широчайшей мышцы спины без кожи для достижения лучшего косметического результата.

Проведено 173 реконструктивных операций с использованием фрагмента ШМС (165), комбинации ШМС с эндопротезом (8) после органосохраняющего лечения. В течение 5 лет после операции прослежены 123 больных. При I стадии общая выживаемость составила 96,2%, частота местных рецидивов 3,8%, при IIa эти показатели составили 90% и 4,3% соответственно, при IIb—86,7% и 6,7%, при IIIa—86,2% и 10,3%.

Показаниями для проведения органосохраняющего лечения в онкопластическом варианте является необходимость удаления более 20% ткани молочной железы при органосохраняющем лечении с получением хорошего косметического результата при среднем и большом размере молочной железы. Решение о проведении необходимой онкопластической техники принимаются в зависимости от локализации и размера первичного опухолевого узла, соотношения размера опухолевого узла и молочной железы, формы и объема молочной железы, возраста и желания самой пациентки.

Стоит воздержаться от методик онкопластической хирургии у пациентов с отечно-инфильтративной формой рака, при мультицентрическом росте опухоли.

Перитуморальный нелимфангиогенез при раке молочной железы — фактор прогноза выживаемости

М. Г. Галеев, И. Р. Рахматуллина, А. В. Султанбаев, Д. С. Турсуметов, Р. Ш. Ишмуратова, Ш. Р. Кзыргалин, В. Ю. Фролова, А. М. Ханов

Научно-исследовательский институт онкологии Башкирского государственного медицинского университета, Уфа

Актуальность. По результатам многочисленных исследований (Ш. Х. Ганцев и соавт. 2011—2013) известно, что плотность новообразованных лимфатических сосудов коррелирует с продолжительностью жизни больных, и лимфогенным метастазированием. Вопрос метастатического распространения злокачественных новообразований по вновь образованным лимфатическим сосудам остается предметом дискуссии. Тем не менее, отмечено, что лимфатические сосуды, связанные с опухолью могут иметь значение в метастазировании злокачественных новообразований и в исходе заболевания. Понимание факта влияния нелимфангиогенеза на метастазирование может выявить новые терапевтические задачи по ограничению распространения рака. Значение нелимфангиогенеза в метастазировании злокачественных новообразований остается спорным. В связи с этим актуальным остается вопрос взаимосвязи количества вновь образованных лимфатических сосудов (нелимфангиогенеза) и продолжительности жизни онкологических больных.

Цель исследования. Проанализировать влияние степени нелимфангиогенеза на прогноз выживаемости у больных раком молочной железы.

Материалы и методы. Объектами исследования послужили лимфонодулярные комплексы тканей аксиллярной области, взятые у 25 лиц женского пола, во время хирургического вмешательства по поводу рака молочной железы IIIb стадии (основная группа). Для сравнительного анализа был произведен забор лимфонодулярного комплекса тканей аксиллярной области аутопсийного материала в бюро судебно-медицинской экспертизы г. Уфы от 10 трупов женского пола причиной смерти, которых, не являлись онкологические заболевания (контрольная группа).



Результаты. Проведенные расчеты позволили определить количество лимфатических сосудов в норме (контрольная группа) и при IIIb стадии рака молочной железы в основной группе. За время исследования анализировались следующие морфометрические показатели лимфоциркуляторного русла: диаметр и количество афферентных лимфатических сосудов «сторожевого» лимфатического узла. Количество афферентных лимфатических сосудов при IIIb стадии рака молочной железы ($23,87 \pm 4,61$) в сравнении с контрольной группой ($5,0 \pm 2,0$) увеличивается более чем в 4 раза. Диаметр лимфатических сосудов увеличивается в 2 раза ($0,48 \pm 0,08$ мм в контрольной группе и $0,84 \pm 0,12$ мм в основной). В течение пяти лет в результате прогрессии заболевания умерли 11 пациенток. По пятилетней продолжительности жизни пациенты были разделены на две подгруппы: I подгруппа пациенток — живые, II — умершие в результате прогрессии заболевания. По результатам исследования определено, что при IIIb стадии рака молочной железы по количеству лимфатических сосудов в группе живых и умерших пациентов определяются статистически значимые различия ($t=5,074225$; $p=0,000044$). По диаметру афферентных лимфатических сосудов «сторожевых» лимфатических узлов в группе живых и умерших пациенток статистически значимых различий нет ($p=0,0956$).

Выводы. 1. При развитии рака молочной железы отмечается увеличение диаметра и количества лимфатических сосудов в регионарном бассейне. 2. При IIIb стадии рака молочной железы латеральной локализации у пациенток с большим количеством лимфатических сосудов показатель продолжительности жизни выше, чем у пациенток с небольшим количеством лимфатических сосудов.

Сравнительный иммунофенотип первичной опухоли и локального рецидива у больных раком молочной железы

И.Г. Гатауллин, М.О. Дружков, О.Б. Дружков
ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Минздрава РФ»;
Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ, Казань

На протяжении последних лет отмечается рост числа больных раком молочной железы, которым выполняются оперативные вмешательства. В связи с этим встает вопрос о диагностике и выборе тактики лечения местных рецидивов опухоли. До настоящего времени не решен вопрос как о выборе объема оперативного вмешательства по поводу местных рецидивов, так и дальнейшей лучевой и лекарственной терапии.

Цель исследования: проведение сравнительного анализа иммунофенотипов первичной опухоли и локального рецидива рака молочной железы.

Материалы и методы исследования. Ретроспективно проанализированы истории болезни 5808 пациентов, получавших комбинированное лечение по поводу рака молочной железы в РКОД МЗ РТ за период с 2000 по 2011. Из них 4891 пациенток после радикальной мастэктомии, 917 пациенток после органосохраняющей операции на молочной железе. Локальные рецидивы выявлены у 108, что составляет 1,85 % от общего количества пациенток получавших хирургическое лечение по поводу первичного рака молочной железы. После радикальной мастэктомии локальный рецидив возник в 1,2 % случаев, после органосохраняющей операции — 4,9 %. Все удаленные локальные рецидивы подвергались гистологическому и иммуногистохимическому

исследованию, проводимому с использованием моноклональных антител к эстрогеновым и прогестероновым рецепторам, белку онкогена HER/2-neu. Полученные результаты подлежали сравнению с соответствующими показателями первичных опухолей у данных пациентов.

Результаты. По данным наших исследований при сравнении основных иммуногистохимических показателей первичной опухоли и локального рецидива их фенотип отличался в 57,7% случаев. Согласно нашим наблюдениям изменения от гормононегативных к гормонопозитивным опухолям было в 46,7% наблюдений, а от гормонопозитивных к гормононегативным в 40% случаев. У пациентов с раком молочной железы HER/2-типа фенотип рецидивной опухоли не менялся. При возникновении локального рецидива число больных с опухолями HER2 типа увеличилось с 11% до 23%. У пациентов с опухолями люминального А-типа фенотип рецидивной опухоли менялся в 13,3% случаев, люминального В-типа — в 60%. Базальный тип первичной опухоли изменился при рецидиве в 33,3% случаев.

Заключение. Таким образом, при возникновении локального рецидива в значительном числе наблюдений изменяется иммунофенотип рака молочной железы. В этих случаях должен изменяться характер лекарственного лечения больных с локальным рецидивом опухоли.

Белок УВ1 и прогнозирование течения рака молочной железы

Г.П. Генс, Н.И. Моисеева, Е.Ю. Рыбалкина, Т.П. Стромская, А.В. Вайман, Л.П. Овчинников, А.А. Ставровская

Кафедра онкологии и лучевой терапии МГМСУ, Москва;

Институт Белка РАН, Пущино, Московская область;

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Актуальность. Поиск прогностических и предиктивных маркеров для злокачественных новообразований различных локализаций продолжает оставаться актуальным направлением в мировых научных и клинических исследованиях. Одним из потенциальных маркеров множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) и/или агрессивного течения рака молочной железы (РМЖ) является белок УВ-1. Белок УВ-1 является многофункциональным ДНК/РНК-связывающим протеином. Он участвует в сигнальных путях, ответственных за выживание опухолевых клеток, их пролиферацию, взаимодействует с белком p53 (Lasham A., 2013); гиперэкспрессия УВ-1 необходима для эпителио-мезенхимального перехода (Evdokimova V., 2009). Также белок УВ-1 может быть экстраклеточным митогеном (Freu B. C., 2009; Моисеева Н., 2012). Целью данной работы было сопоставление групп больных РМЖ с высокой и низкой экспрессией мРНК УВ-1с различными клинико-морфологическими характеристиками опухолей, а также общей и безрецидивной выживаемостью больных.

Пациенты и методы: в исследование включено 92 больных РМЖ I—III стадий с инвазивным протоковым раком. Срок наблюдения от 56 до 84 месяцев (средний срок 65 месяцев). Содержание мРНК УВ-1 оценивалось с помощью метода ОТ-ПЦР (97 больных), и ПЦР в реальном времени (49 больных).

Результаты: низкая экспрессия мРНК (0/+) УВ-1 была обнаружена у 30 больных из 92 (32%), высокая экспрессия — у 62 из 92 (68%). Нами не было выявлено



статистически значимой корреляции экспрессии мРНК УВ-1с такими известными прогностическими факторами, как размер опухоли ($p=0,2$), поражение регионарных лимфатических узлов ($p=0,4$), экспрессия рецепторов эстрогенов ($p=0,2$) и прогестерона ($p=0,1$). Методом ПЦР в реальном времени была выявлена достоверная положительная корреляционная связь между повышенной экспрессией мРНКУВ-1и маркером пролиферации клеток Ki67 ($r=0,78$; $p=0,05$). Далее нами была проанализирована безрецидивная и общая выживаемость в группах больных с низкой и высокой экспрессией мРНК УВ-1. Данные о безрецидивной выживаемости были получены для 66 больных (48 больных с высокой экспрессией, 18— с низкой экспрессией мРНК УВ-1). За время наблюдения в первой группе было выявлено 15 случаев прогрессирования заболевания (31,2%), во второй— 2 случая (11,1%). Однако при отдельном анализе группы малых опухолей (Т1-2), была обнаружена статистически значимая разница: в группе больных с высокой экспрессией мРНК УВ-1 безрецидивная выживаемость была короче (средний срок выявления метастазов 28,4 месяца в группе с высоким содержанием мРНК УВ-1, в группе с низким содержанием метастазов за срок наблюдения выявлено не было; $p=0,0354$, логранг тест). Общая выживаемость прослежена у 72 человек. В группе с низкой экспрессией мРНК УВ-1 умерло 5 человек (23,8%), с высокой— 9 человек (17,6%). Разницы между группами в общей выживаемости обнаружено не было ($p=0,49$).

Выводы: повышенная экспрессия мРНК УВ-1 ассоциирована с укорочением безрецидивной выживаемости в группе больных РМЖ с малыми опухолями (Т1-2), но не связана с общей выживаемостью данных больных. Таким образом, повышенная экспрессия мРНКУВ-1 может служить прогностическим фактором неблагоприятного течения РМЖ у больных с ранними стадиями этого заболевания.

Сцинтиграфия всего тела, ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ с остеотропными РФП у больных раком молочной железы

Г.А. Давыдов, М.Я. Смолярчук, О.Н. Ефимов

ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» МЗ РФ, Обнинск

Остеосцинтиграфия является широко распространенным скрининговым методом для поиска костных метастазов при различных онкологических заболеваниях, в том числе, раке молочной железы (РМЖ), который является одним из наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний. По причине низкой специфичности метода в дифференцировке специфических и дегенеративно-дистрофических изменений, а также трудностей визуализации литических метастазов, которые нередко встречаются при РМЖ, зачастую результаты сцинтиграфии всего тела с остеотропными радиофармпрепаратами (РФП) оказываются ложными. Учитывая введение в клиническую практику гибридных ОФЭКТ/КТ томографов, встает вопрос о целесообразности проведения дополнительных исследований в отделениях радионуклидной диагностики с целью улучшения параметров чувствительности и специфичности метода.

Нами было обследовано 45 пациентов с установленным диагнозом рак молочной железы в возрасте от 44 до 79 лет. Для проведения сцинтиграфического исследования пациентам внутривенно вводили 740-925 МБк остеотропного РФП, меченого ^{99m}Tc . Через 2—3 часа после введения проводили планарную сцинтиграфию всего

тела (СВТ) и ОФЭКТ/КТ областей, подозрительных на наличие метастатического поражения, при этом использовался низкодозный режим КТ. Исследования проводились на томографах Symbia T (Siemens) и Brightview XСТ (Philips). Отдельно оценивались изображения, полученные при СВТ, ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ. Все результаты верифицировались при помощи МРТ, трепанобиопсии и наблюдения в динамике.

Результаты: при оценке по количеству выявленных очагов получены следующие результаты: СВТ— чувствительность 78 %, специфичность 69 %; ОФЭКТ— чувствительность 85 %, специфичность 75 %; ОФЭКТ/КТ чувствительность 96 %, специфичность 90 %. При оценке по количеству пациентов с выявленным метастатическим поражением костей: СВТ— чувствительность 80 %, специфичность 65 %; ОФЭКТ— чувствительность 88 %, специфичность 76 %; ОФЭКТ/КТ чувствительность 94 %, специфичность 92 %. Ложноотрицательные результаты данных ОФЭКТ/КТ были связаны с метастатическим поражением костного мозга без изменений в костных балках, что было обнаружено на МРТ и подтверждено гистологически. Кроме того, единичные изменения в ребрах оставались под сомнением и дифференцировались только в динамике. Ложноположительный результат у одного пациента был связан с выраженным распространенным остеосклерозом неспецифического генеза.

Выводы: ОФЭКТ значительно увеличивает чувствительность и специфичность остеосцинтиграфии, особенно в позвоночнике и костях таза. ОФЭКТ/КТ значительно увеличивает показатели информативности метода за счет обнаружения литических метастазов. Однако, ни один метод не является достаточно надежным при дифференцировке одиночных изменений в ребрах.

Чувствительность рака молочной железы к тамоксифену, эстрадиолу и метформину при оценке в краткосрочных первичных культурах опухолевых клеток

А. О. Данилов, Л. М. Берштейн, И. А. Балдуева, Е. В. Цырлина, К. Д. Пеньков, Ж. В. Брежнева, В. Ф. Семиглазов
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой гетерогенное заболевание, часть случаев которого (прежде всего, в менопаузе) характеризуется гормонозависимостью, что важно с практической точки зрения и устанавливается, в основном, по содержанию в опухоли рецепторов стероидных гормонов. В комбинации с оценкой экспрессии рецепторов HER-2/неу и некоторых цитокератинов это позволяет, даже не используя молекулярно-генетические подходы, выделять уже хорошо известные подтипы РМЖ, различающиеся как особенностями течения, так и реакцией на лечение. Дополнения перечисленных методов с помощью способов, могущих быть обозначенными как «биотестирование» и стремящихся в условиях *in vitro* оценить индивидуальную чувствительность маммарных карцином человека к антигормональным и гормональным препаратам, не обойдены вниманием (напр., Kothari et al., 2003; Zhang et al., 2003; Leeper et al., 2012), но, к сожалению, пока не получили широкого распространения. В настоящей работе в стерильных условиях во время операции производили забор образцов опухолевой ткани от 15 ранее нелеченных больных РМЖ в возрасте от 41 до 81 года (ср. возр. 56.9±3.2, 10 пациенток— в менопаузе, в 13 случаях— инвазивный протоковый РМЖ, вариабельность стадий T1-3N0-2M0)



и, получив первичные клеточные культуры, пытались оценить влияние на них антиэстрогена тамоксифена, ТАМ (10-7М), эстрадиола, E2 (10-8М) и антидиабетического бигуанида метформина, МФ (7,5 мМ) в сопоставлении с рецепторным фенотипом изучаемых новообразований. Ткань опухолей подвергалась механической гетерогенизации (медимашина «Dako»), суспензия освобождалась от детрита, оценивалась в тесте с трипановым синим, клетки подсчитывались (счетчик «Countess») и высевались на сутки в питательную культуральную среду, не содержащую фенолового красного (William's medium «E»). Осевшие клетки подвергались воздействию упомянутых агентов в течение 72 час. При оценке результатов подсчитывались общее число (ОЧ), живые (Ж) и погибшие (П) клетки, а также процент жизнеспособных (ЖС) клеток. По сравнению с контролем (среда без тестируемых соединений) ТАМ снижал ОЧ, Ж и долю ЖС, resp., в 19%, 27% и 40% случаев и увеличивал П в 67% наблюдений. Соответствующие данные для E2 (40%, 40%, 46% и 46%) и МФ (20%, 20%, 27% и 72%) позволяют прийти на данном этапе и при апробированном варианте метода к двум основным выводам: а) в эффекте тамоксифена и метформина преобладает усиление клеточной гибели; б) эстрадиол преимущественно (и парадоксально) почти в половине случаев ограничивает жизнеспособность клеток. Из 15 исследованных опухолей 11 были ЭР, ПР-позитивны, а остальные 4 — трижды-негативны; при этом клеточные культуры из новообразований второй подгруппы характеризовались, в целом, меньшей выраженностью ответа на все изучавшиеся средства. На основании полученных данных можно предположить, что к повышению эффективности разрабатываемого подхода, не исключено, способны привести: 1) коррекция концентраций исследуемых агентов, в первую очередь, эстрадиола и 2) оптимизация методов как обогащения тестируемых клеточных культур трансформированными эпителиальными клетками, так и оценки результатов с привлечением маркеров пролиферации, апоптоза, фаз клеточного цикла и стволовых клеток на основе цитофлуориметрии, иммуноцитохимического и генетического анализа.

Латеральные отличия Ki-67 при раке молочной железы

А. П. Дмитренко
ГБУ РО «Онкодиспансер», Ростов-на-Дону

Цель исследования. Определить влияние возраста заболевших и латеральности рака молочной железы (РМЖ) на величину Ki-67.

Материал и методы. По протоколам ИГХ-исследований Ростовского областного патолого-анатомического бюро (2008—2010 гг.) изучена величина Ki-67 при РМЖ (n=500). Правосторонний РМЖ (ПрРМЖ) наблюдался у 238 больных, левосторонний (ЛРМЖ) — у 262 больных. Статистический анализ проведен с использованием пакета «Статистика 8.0».

Результаты. Медиана Ki-67 для ПрРМЖ составила 18,1% (CI 95%: 15,3—21,0), для ЛРМЖ — 14,5% (CI 95%: 12,2—16,8). Различия достоверны: $p=0,046$ (T-test). Корреляция Ki-67 с возрастом больных отмечена только при ПрРМЖ ($r=-0,28$; $p<0,001$). Максимальные значения Ki-67 при ПрРМЖ зарегистрированы в возрастном интервале «50—59 лет», минимальные значения — в возрастном интервале «60 лет и более». При ПрРМЖ в интервале «60 лет и более» Ki-67 достоверно ниже, чем в интервалах «49 лет и менее» ($p=0,003$) и «50—59 лет» ($p=0,000013$). При ЛРМЖ Ki-67 в возрастных интервалах достоверно не отличался. Ki-67 при ПрРМЖ достоверно выше, чем при ЛРМЖ в возрастных интервалах «49 лет и менее» ($p=0,038$)

и «50-59 лет» ($p=0,047$). В интервале «60 лет и более» латеральных отличий Ki-67 не обнаружено.

Выводы. Наиболее часто высокий уровень Ki-67 идентифицируется у больных ПрРМЖ в пременопаузальном и менопаузальном периоде онтогенеза. В инволютивном периоде Ki-67 определяется на сравнительно более низком уровне и не имеет латеральных отличий. Данное обстоятельство фактически прямо указывает на зависимость пролиферативной активности РМЖ от механизмов, определяющих функционирование и остановку овариально-менструального цикла. Согласно полученным данным, можно полагать, что в большей мере это касается ПрРМЖ. Столь выраженное латеральное отличие показателя Ki-67 свидетельствует и об отличиях противораковой устойчивости при ПрРМЖ и ЛРМЖ. Это может иметь отношение не только к этапу опухолевой болезни, но и к состоянию организма до возникновения заболевания.

Сравнительный анализ выживаемости больных раком молочной железы, перенесших различные типы радикальной мастэктомии

А.П. Дмитренко, Ю.Н. Кучин
ГБУ РО «Онкодиспансер», Ростов-на-Дону

Цель исследования. Оценить влияние радикальной мастэктомии (РМЭ) по Маддену и РМЭ по Холстеду на выживаемость больных раком молочной железы (РМЖ) в зависимости от возраста, состояния регионарных лимфатических узлов (РЛУ) и латеральности опухоли.

Материал и методы. Проанализирована выборка ($n=1659$) больных РМЖ (наблюдение 1990-1999 гг.), перенесших РМЭ по Маддену ($n=991$) и РМЭ по Холстеду ($n=668$). Группы сравнения: №1— правосторонний РМЖ (ПрРМЖ), перенесшие РМЭ по Маддену; №2— ПрРМЖ, перенесшие РМЭ по Холстеду; №3— левосторонний РМЖ (ЛРМЖ), перенесшие РМЭ по Маддену; №4— ЛРМЖ, РМЭ по Холстеду. Анализ выживаемости (Kaplan-Meier) проведен с учетом состояния РЛУ (N0, N1-3) в 3-х возрастных выборках: «49 лет и менее», «50-59 лет» и «60 лет и более».

Результаты. При N0 во всех трех возрастных выборках различия выживаемости между группами не достоверны. Различия выживаемости групп также не достоверны в выборке «60 лет и более» как при N0, так и при N1-3. Достоверные отличия выживаемости выявлены в выборках «49 лет и менее» и «50-59 лет» при условии N1-3. При этом более низкую выживаемость демонстрируют больные ПрРМЖ, перенесшие РМЭ по Маддену. Так, в выборке «49 лет и менее» наиболее низкая выживаемость наблюдается у больных ПрРМЖ, перенесших РМЭ по Маддену; различие достоверно при сравнении с группами, перенесшими РМЭ по Холстеду (сравнение с ПрРМЖ: $p=0,043$; сравнение с ЛРМЖ: $p=0,035$). В выборке «50-59 лет» наиболее низкую выживаемость демонстрируют так же больные ПрРМЖ, перенесшие РМЭ по Маддену; различие достоверно при сравнении с группами, перенесшими РМЭ по Холстеду (сравнение с ПрРМЖ: $p=0,004$; сравнение с ЛРМЖ: $p=0,047$).

Выводы. 1) При N0 выживаемость больных ПрРМЖ и ЛРМЖ достоверно не зависит от типа РМЭ. 2) Выживаемость больных РМЖ 60 лет и старше не зависит от типа РМЭ. 3) Выживаемость больных, перенесших РМЭ по Холстеду, достоверно выше выживаемости больных, перенесших РМЭ по Маддену, при сочетании трех условий: а) ПрРМЖ; б) N1-3; в) возраст больных до 59 лет.



Влияние рецепторного статуса и пролиферативной активности на прогноз рака молочной железы**ОПУХОЛИ****МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Е. М. Добренькая, З. Э. Темиркаева, В. Д. Ничога
ГБОУ ВПО «АГМА МЗ РФ»;
ГБУЗ «АООД», Астрахань

Уровень рецепторов эстрогена (ЭР) и прогестерона (ПР) является важным критерием прогноза и отражает существование 2-х патогенетически различных путей развития рака молочной железы. В то же время установлено, что как рецепторно—положительные, так и рецепторно—негативные раки молочной железы представляют собой гетерогенные группы в отношении других их клинико—морфологических особенностей.

В связи с этим нами поставлена цель изучить пролиферативную активность, как одного из важнейших факторов прогноза, в опухолях с различным рецепторным статусом.

Материал и методы исследования.

В исследование включено 256 больных РМЖ, находившихся на лечении в ООД г. Астрахани. Все больные были разделены на 2 группы: первую группу составили 150 больных РМЖ с отрицательными рецепторами эстрогенов и прогестерона. Средний возраст больных данной группы составил 58 лет.

Вторую группу составили 106 больных РМЖ с положительными рецепторами эстрогенов и прогестерона. Средний возраст больных второй группы составил 60 лет. В зависимости от степени пролиферативной активности в обеих исследуемых группах были выделены 3 подгруппы опухолей с низкой, умеренной и высокой степенью пролиферации.

Результаты исследования.

Среднее значение Ki-67 в группе опухолей с отрицательными ЭР(-) ПР(-) составило 49,8 %, а в ЭР(+) ПР(+)— 25,9 % случаях РМЖ, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания в группе больных с отрицательными ЭР(-) ПР(-).

Большая часть случаев РМЖ (38,7 %) с отрицательными ЭР(-) ПР(-) имели низкий индекс пролиферативной активности (среднее значение Ki67— 5,8 %). Высокий индекс высокой пролиферативной активности (среднее значение Ki67— 59,1 %) был выявлен у 35,3 % случаев РМЖ этой группы и сочетался с T2-T4 стадиями опухолевого процесса.

Группа больных с положительными ЭР(+) ПР(+) тоже являлась гетерогенной. Так, у 28,3 % опухолей этой группы отмечался высокий пролиферативный индекс (среднее значение Ki67— 57,2 %), большие размеры опухоли (от 5 до 10 см в наибольшем измерении) и наличие метастазов в 5 и более регионарных лимфоузлах, что является свидетельством неблагоприятного течения заболевания. Низкая пролиферативная активность (среднее значение Ki67— 2 %) была выявлена у 31,2 % наблюдений.

Таким образом, при решении вопроса прогноза РМЖ необходим комплексный подход включающий определение маркера пролиферативной активности Ki-67.

Лучевые повреждения у пациенток, больных раком молочной железы после органосохраняющего лечения с применением интраоперационной электронной и дистанционной гамма-терапии

А.В. Дорошенко, Е.М. Слонимская, Л.И. Мусабаева, Ж.А. Старцева, В.А. Лисин
ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск

Актуальность. Необходимым компонентом органосохраняющего лечения рака молочной железы (РМЖ) является адъювантная лучевая терапия, которая, несмотря на доказанную эффективность может сопровождаться развитием лучевых повреждений со стороны здоровых органов и тканей, ухудшением эстетических результатов лечения. Именно эти обстоятельства определяют целесообразность поиска новых, более эффективных и безопасных методов локального воздействия, одним из которых стала интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ).

Материалы и методы. В исследование было включено 411 больных РМЖ T1-2N0-1M0. Возраст пациенток варьировал от 20 до 70 лет (средний возраст составил $48 \pm 5,8$ года). Всем пациенткам были выполнены органосохраняющие операции. В зависимости от методики лучевой терапии были сформированы две группы пациенток. Больным I — исследуемой группы, ($n = 252$) во время проведения оперативного вмешательства на ложе удаленной опухоли проводилась ИОЛТ 10 Гр. с последующей дистанционной гамма-терапией (ДГТ) на область оставшейся молочной железы СОД $46 \pm 8,1$ Гр. Больным II группы ($n = 159$) — сравнения — в адъювантном режиме проводили ДГТ в СОД 40–44 Гр на молочную железу и дополнительно электронную терапию (ЭТ) на область послеоперационного рубца СОД 15–18 изоГр. Оценка ранних и поздних лучевых повреждений проводилась по шкале RTOG.

Результаты. Из ранних реакций наиболее часто встречающимися у больных обеих групп были лучевые повреждения I степени (слабо выраженная эритема и сухой эпидермит). Они возникли у 140 (55,5%) пациенток I группы и у 71 (44,6%) II группы ($p = 0,2$). Лучевые повреждения II степени (умеренный отек, островковый влажный эпидермит) достоверно чаще отмечались среди пациенток, получавших ДГТ и ЭТ, — у 26 (10,3%) и 43 (27%) больных соответственно ($p = 0,0002$). Развитие III степени лучевых повреждений (влажного эпидермита на фоне выраженного отека ткани молочной железы) было отмечено у 7 (2,7%) больных, получивших ИОЛТ и ДГТ, и у 9 (5,7%) пациенток, которым проводили ДГТ и ЭТ. Однако выявленные различия оказались статистически незначимыми ($p = 0,1$). Поздние лучевые повреждения были более характерны для II группы — достоверно чаще выявлялась пигментация кожи молочной железы — у 23 (14,5%) больных и у 18 (7,2%) I группы ($p = 0,03$). Наиболее часто встречались изменения I степени (легкая индурация подкожно-жировой клетчатки в области послеоперационного рубца), и были отмечены у 83 (32,9%) больных, получивших ИОЛТ и ДГТ. Во II группе аналогичные лучевые повреждения в выявлялись достоверно чаще — в 78 (49%) наблюдениях ($p = 0,003$). Развитие умеренного фиброза, относящегося ко II степени поздних лучевых повреждений, чаще проявлялось у больных, которым в послеоперационном периоде проводилась ДГТ и ЭТ — в 21,3% наблюдений. В группе пациенток, получивших ИОЛТ и ДГТ, подобные изменения отмечены в 12,6% случаев. Выявленные различия статистически значимы ($p = 0,04$). Лучевые реакции III степени наблюдались крайне редко. Так, выраженный фиброз в области послеоперационного рубца развился у 1 (0,3%) пациентки в группе с ИОЛТ и у 3 (1,8%) больных, получавших ДГТ и ЭТ.



Выводы. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что проведение ИОЛТ и ДГТ характеризуется меньшей частотой развития как ранних, так и поздних лучевых реакций и повреждений тканей молочной железы по сравнению с больными, которым проводилась ДГТ и ЭТ.

Скрининг рака молочной железы в Москве

В. В. Евтягин¹, А. Н. Махсон², А. М. Сдвижков¹, В. И. Борисов¹, И. Д. Васильева¹,
Н. Г. Цыганкова¹, Т. Д. Кропачева¹, М. А. Секундова¹, Н. С. Призова²

¹ Онкологический клинический диспансер № 1, Москва;

² Городская онкологическая больница № 62, Москва

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женщин в Москве с 1996 г. преобладает рак молочной железы. В стратегии борьбы с раком молочной железы нет альтернативы вторичной профилактике, то есть скринингу. В настоящее время для ранней диагностики доклинических форм рака молочной железы применяется рентгеномаммография.

Рассматривая борьбу со злокачественными новообразованиями как одну из важнейших задач здравоохранения Постановлением Правительства Москвы утверждена программа «Целевая диспансеризация населения Москвы». В рамках указанной программы Департаментом здравоохранения города Москвы с 2004 года проводится маммографический скрининг среди женщин в возрасте 40—60 лет с интервалом один раз в два года.

Основными действующими структурными элементами в скрининге рака молочной железы являются: городская поликлиника, маммографический кабинет, маммологическое отделение/онкологическое учреждение.

Маммографическому скринингу в Москве ежегодно подлежало 500 тыс. женщин в возрасте 40—60 лет, с 2011 г.— 550 тысяч. В 2004—2005 гг. обследовано 542 936 женщин (54,3% от должного); в 2006—2007 гг.— 785 631 женщина (78,6% от должного); в 2008—2009 гг.— 911 008 женщин (91,1% от должного), в 2010—2011 гг.— 975 848 (97,6% от должного).

У 7078 (0,2% от всех обследованных) выявлен рак молочной железы: 0 стадия—у 91 (1,3%), I стадия—у 2853 (40,3%), II стадия—у 3833 (54,2%), III стадия—у 301 (4,3%). Ежегодно выявляются более 13 000 больных с узловыми доброкачественными образованиями.

За период реализации маммографического скрининга отмечен рост удельного веса больных I стадии в группе больных 40—60 лет с 18,9% в 2003 году до 26,5% в 2011 году.

Доля больных с III—IV стадиями заболевания в возрастной группе 40—60 лет сократилась с 35,7% в 2003 г. до 28,9% в 2011 году.

В результате проводимого маммографического скрининга и современного лечения отмечается снижение смертности от рака молочной железы на 100 тыс. женского населения в группе больных 40—60 лет с 41,1 в 2005 году до 37,1 в 2011 году.

Рак молочной железы и фенотип: морфологические и иммуногистохимические аспекты проблемы

В.А. Ерёмин, М.Е. Евсевьева, Т.В. Яценко, А.С. Пройдакова
Ставропольский государственный медицинский университет

Рак молочной железы (РМЖ)— самая частая опухоль у женщин, особенно старше 50 лет. Ежегодно от этого заболевания умирают около 500 тыс. женщин, что составляет более 15% всех случаев смерти от рака. Необходимо осуществлять дальнейший поиск новых подходов к диагностике РМЖ. Цель исследования— оценить особенности морфологического роста РМЖ и его некоторых иммуногистохимических параметров в зависимости от конституционально-наследственных фенотипических особенностей пациенток. Материал и методы. В исследование включено 148 трудоспособных женщин с верифицированным РМЖ, находившихся на лечении в химиотерапевтическом отделении Ставропольского краевого клинического онкологического диспансера, которые разделены на три группы с учетом выраженности стигм дизэмбриогенеза. Возраст от 32 до 54 лет. Проводился фенотипический анализ, комплексное специальное обследование, оперативное лечение с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием. Результаты: результаты морфологического исследования показали наличие определенной зависимости существования различных форм РМЖ от проявлений фенотипа. В группе пациенток с признаками неспецифических наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) инвазивные типы рака— инфильтративный протоковый и инфильтративный дольковый— встречались чаще, а некоторые неинвазивные формы, напротив, реже, чем у женщин с нормальным фенотипом. Отличия зарегистрированы также по таким биологическим параметрам, как гормонпозитивность опухоли и выраженность маркеров пролиферативной активности HER-2-new Ki-67. Заключение. Среди трудоспособных больных РМЖ, отличающихся признаками ННСТ, чаще встречаются более неблагоприятные формы рака молочной железы по сравнению с пациентками-носительницами неизменённого фенотипа.

О выборе лечебно-диагностической тактики при непальпируемых опухолях молочных желез

А.П. Загадаев, М.Е. Рязанцев, С.В. Юханов
ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России;
ГБУ РО «Областной клинический онкологический диспансер», Рязань

В последние годы благодаря широкому внедрению маммографии растет число пациентов с бессимптомным, непальпируемым раком молочной железы (РМЖ). В ходе выполнения маммографических скрининговых программ РМЖ выявляется в 0,5% случаев, удельный вес доброкачественных непальпируемых изменений различной этиологии составляет 3—11%. Все случаи локализованных образований молочных желез требуют дообследования для исключения злокачественной опухоли.



РАЗДЕЛ 4

ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

До сих пор в нашей стране не разработан алгоритм диагностики и выбора лечебной тактики при непальпируемых опухолях молочных желез.

Нами было обследовано 166 пациенток с непальпируемыми опухолями. В 86 случаях произведена тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем УЗИ, 39 больным проведена стереотаксическая сог биопсия под контролем маммографии. Оперативное лечение проведено 56 пациенткам. Остальным 110 больным рекомендовано динамическое наблюдение.

Рак молочной железы диагностирован у 23 больных (14%), в том числе у 2-х неинвазивный протоковый рак. У 7 пациенток имелась пролиферативная мастопатия. Доброкачественные опухоли выявлены у 48%, кисты у 7%. Узловая непролиферативная мастопатия имелась у 18% женщин. Остальные 9% составили интрамаммарные лимфоузлы, склерозирующий аденоз, олеогранулемы и хронический мастит.

Доброкачественные образования относились к категории BI-RADS II в 69% случаев, к BI-RADS III в 19%, к BI-RADS IV в 11%, к BI-RADS V в 1%. РМЖ в 3% наблюдений относился к категории BI-RADS III, в 72% к BI-RADS IV, в 25% к BI-RADS V. Не было ни одного случая РМЖ, расцененного по данным маммографии как BI-RADS II. Положительное предсказывающее значение (ППЗ) категории BI-RADS III для диагностики РМЖ составило 4%. ППЗ категории BI-RADS IV составило 44%, а категории BI-RADS V— 67%.

Чувствительность тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем УЗИ в диагностике доклинического РМЖ составила 44,4%, а прицельной стереотаксической сог биопсии 92,9% ($p < 0,05$). Чувствительность аспирационной биопсии зависела от размеров образования и характера опухоли (солидное или жидкостное). Низкая чувствительность аспирационной биопсии была связана с получением недостаточного количества клеточного материала, что ограничивает применение этого метода диагностики. На наш взгляд, тонкоигольная аспирационная биопсия предпочтительна для верификации опухолей, предположительно являющихся доброкачественными (BI-RADS II, III). Стереотаксическая биопсия позволяла диагностировать пролиферативную мастопатию с чувствительностью 71%, специфичностью 100% и точностью 95%.

Динамика прослежена у 74 человек. Средний срок наблюдения составил $10,3 \pm 5,01$ месяцев. Положительная динамика зафиксирована у 31% больных. У 69% динамика отсутствовала. Случаев отрицательной динамики не зафиксировано.

Таким образом, комплексное рентгено-сонографическое обследование и морфологическая верификация непальпируемых опухолей позволяют отказаться от диагностических секторальных резекций. При отсутствии данных за злокачественную природу опухоли методом выбора следует считать динамическое наблюдение.

Особенности связи эпителиально-мезенхимального перехода и пролиферативной активности в карциномах молочной железы

Ю.М. Засадкевич, А.А. Бриллиант, С.В.Сазонов

ГБУЗСО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург;

ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия», Екатеринбург

Ведущей причиной смерти от рака молочной железы считается метастазирование в отдаленные органы. Одной из значимых особенностей этого процесса является реализация эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), ключевым маркером которого является белок промежуточных филаментов цитоскелета— виментин. ЭМП является финальной стадией опухолевой дедифференцировки и запускается рядом сигнальных механизмов, ответственных за адгезию и пролиферацию опухолевых клеток.

Цель исследования: изучение взаимосвязи между степенью пролиферации опухолевой ткани карциномы молочной железы, определяемой по индексу пролиферации Ki-67 и реализацией эпителиально-мезенхимального перехода.

Материалы и методы: Исследовано 129 случаев карциномы молочной железы. Определение Vimentin на клетках опухоли осуществлялось с помощью моноклональных антител Monoclonal Mouse Anti-Swine Vimentin (ДАКО, Дания). Для определения ядерного индекса пролиферации опухоли использовались антитела Mouse Anti-Human KI-67 Antigen фирмы (ДАКО, Дания). Все иммуногистохимические реакции осуществлялись в автостейнере «ДАКО» (Дания), с использованием буфера Dako Wash Buffer, системы визуализации Dako EnVision+Dual Link System-HRP, хромогена Dako Liquid DAB+ Substrate Chromogen System фирмы (ДАКО, Дания). Оценку реакции осуществляли на микроскопе «Zeiss Ymager M» (Германия). Критерием положительной экспрессии Vimentin в опухолевых клетках считалась наличие выраженной цитоплазматической окраски. Индекс пролиферативной активности Ki-67 оценивался по процентному отношению числа окрашенных ядер к общему количеству исследованных клеток карциномы.

Результаты: выявлена слабая положительная корреляционная связь между экспрессией Vimentin и уровнем Ki-67 ($r=0,39$, $p<0,05$). В связи с неоднородностью группы анализируемых карцином, все случаи были распределены по иммуногистохимическим подтипам: люминальный тип А— 39 случаев (30,2%), люминальный тип В (HER2-)— 36 случаев (27,9%), люминальный тип В (HER2+)— 15 случаев (11,6%), HER2-подтип— 15 случаев (11,6%), basal-like подтип— 24 случая (18,6%). Выявлена сильная положительная корреляционная связь между пролиферативной активностью опухоли и экспрессией Vimentin в HER-2 позитивных и basal-like -подтипах ($r=0,85$, $p<0,05$; $r=0,87$, $p<0,05$ соответственно). Для люминального подтипа А выявлена слабая отрицательная корреляционная связь ($r=-0,38$, $p<0,05$). Для остальных подтипов достоверно значимой корреляционной связи между изученными показателями не обнаружено.

Выводы: эпителиально-мезенхимальный переход в большей степени реализуется в карциномах молочной железы с высокой степенью пролиферации, что отражается во взаимосвязи между наличием экспрессии виментина и высоким индексом пролиферации Ki-67, характерным для basal-like и HER-2+ подтипов, отличающимся плохим прогнозом и высоким риском развития отдаленных метастазов.



Брахитерпия в плане комбинированного лечения рака молочной железы

ОПУХОЛИ

МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.А. Знаткова, Н.В. Коротких, М.Б. Васильев, И.Н. Куликова, Л.С. Мещерякова,
Ж.В. Немцова, Д.Ю. Каменев, А.А. Овсянников
БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж

Новые возможности для успешного проведения органосохраняющих операций при раке молочной железы появились с развитием современных компьютерных технологий комфортной лучевой терапии, в частности, внутритканевой аппаратной брахитерапии.

Целью нашего исследования являлось изучение эффективности брахитерапии рака молочной железы при проведении органосохраняющих операций.

Материалы и методы.

С января по декабрь 2012г в БУЗ ВО ВОКОД в плане комбинированного лечения проведена брахитерапия Ir192 на аппарате «ГаммаМед плюс». Использовалось внутритканевое облучение «ложе» удаленной опухоли рака молочной железы, позволяющее снизить риск локального рецидивирования.

Брахитерапия в качестве «буста» на ложе опухоли проведена 30 больным раком молочной железы I—IIА стадии заболевания. У всех больных были верифицированы инфильтрирующие протоковые карциномы 1—2 степени злокачественности. Разовая доза на «ложе» опухоли составила 10Гр. Облучение проводили однократно. В поле облучения включалось ложе опухоли с захватом 2—3 см от края резекции, так как эта площадь содержит 80% микроскопического распространения опухоли вне видимых границ первичной опухоли. Лучевых реакций и осложнений в данной группе больных не отмечено. Рецидивов в ложе опухоли в 1-ый год наблюдения так же не зарегистрировано.

Разработка и применение внутритканевых методов лучевой терапии позволяет:

- провести эффективное лечение рака молочной железы в полном объеме, используя более физиологичный метод хирургического лечения— органосохраняющие операции;
- снизить количество рецидивов в области оставшейся части молочной железы за счет дополнительного облучения «ложе» опухоли;
- создать высокую, относительно равномерную дозу непосредственно в самой опухоли с минимальным воздействием на окружающие органы и ткани;
- провести лучевую терапию в более ранние сроки.

Таким образом, направленное лучевое воздействие на главный источник рецидивов— микрофокусы рака с помощью современной брахитерапии обеспечит стойкое выздоровление и полноценную психологическую, а также социальную реабилитацию больных раком молочной железы.

Определение рецепторного статуса и пролиферативной активности опухолей в качестве предсказательного критерия у больных раком молочной железы люминальным В типом

П. В. Иваньковская, Е. М. Слонимская

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» СО РАМН, Томск

Актуальность. Люминальный В подтип рака молочной железы (РМЖ) представляет собой группу гормончувствительных опухолей с высокой пролиферативной активностью. Согласно последним рекомендациям ESMO, этим пациентам наряду с назначением гормонотерапии показано проведение цитостатической терапии. При этом по результатам ряда зарубежных и отечественных исследований опухоли люминального В типа демонстрируют низкую чувствительность к химиотерапии по сравнению с другими молекулярными подтипами РМЖ. В литературе имеются данные, говорящие о внутригрупповой молекулярной гетерогенности опухолей, рассказываются механизмы химиорезистентности данного типа РМЖ, сопряженные с прогнозом заболевания. При этом критериев, позволяющих предсказывать эффективность химиотерапии, у этих пациентов практически нет.

Цель. Оценить зависимость между характером рецепторного статуса, индексом пролиферативной активности опухолей люминального В подтипа РМЖ и эффектом неадекватной химиотерапии (НАХТ).

Материалы и методы. В исследование включено 30 больных люминальным В РМЖ (T2-4, N0-3, M0). Возраст пациентов варьировал от 29 до 66 лет и в среднем составил $47,2 \pm 9,7$ лет. Всем больным проводилось комбинированное лечение РМЖ, первым этапом которого было проведение неадекватной химиотерапии по схемам: таксаны в монорежиме, FAC, CAH с последующим хирургическим лечением в объеме радикальной мастэктомии или органосохраняющей операции. По биопсийному материалу определялся исходный рецепторный статус и индекс пролиферативной активности опухоли посредством ИГХ анализа. Эффект от предоперационного лечения оценивался на основании анализа данных УЗИ и маммографии по шкале RECIST.

Результаты. Из 30 пациентов, получавших НАХТ у 5 (16,7%), отмечалось прогрессирование процесса, у 11 (36,6%) — стабилизация, у 12 (40%) — частичная регрессия, у 2 (6,7%) — полная регрессия. При сопоставлении эффекта НАХТ с величиной индекса пролиферативной активности опухоли — Ki67, а также с уровнем экспрессии рецепторов эстрогена в ЭР+ опухолях и прогестерона в ПР+ опухолях статистически значимых различий не выявлено. Отмечена зависимость эффективности предоперационного лечения от характера рецепторного статуса опухоли: при ЭР-ПР+ опухолях она была значительно выше чем при новообразованиях с другим характером рецепторного статуса (ЭР+ПР+, ЭР+ПР-) ($p < 0,005$). Во всех наблюдениях с рецепторным статусом ЭР-ПР+ в ответ на НАХТ наблюдалась полная или частичная регрессия опухоли. Причем только у этих пациентов имела место полная морфологическая регрессия опухолевого процесса. Таким образом, НАХТ оказалась эффективнее у пациентов с ЭР-ПР+ опухолями.

Выводы. При люминальном В подтипе РМЖ рецепторный статус опухоли ЭР-ПР+ может рассматриваться в качестве дополнительного предсказательного критерия.



Этиопатогенетическая профилактика лимфорей после радикальных операций по поводу рака молочной железы

ОПУХОЛИ

МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Х. Исмагилов, Р.Ш. Хасанов, А.С. Ванесян, Г.И. Шакирова
Республиканский клинический онкологический диспансер, Казань

Введение. Несмотря на то, что в настоящее время самым частым осложнением после радикальных операций на молочной железе во всем мире является серома, отношение хирургов к данной проблеме неоднозначно. Во-первых, большинство оперирующих онкологов считают серому «неизбежным злом» и несерьезной проблемой, которая при адекватном лечении купируется в течение нескольких недель и не является опасной для жизни. Во-вторых, несмотря на чрезвычайную популярность, проблема до конца не изучена, чем объясняется разнообразие предлагаемых лечебных мероприятий. В третьих, мнения исследователей расходятся даже в вопросах определения «серомы».

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности миопластики для профилактики лимфорей после радикальных операций по поводу рака молочной железы.

Материалы и методы. На базе отделения маммологии РКОД МЗ РТ в 2005 г. был разработан способ профилактики длительной лимфорей (патент № 2385673), путем миопластики подмышечной ямки лоскутом малой грудной мышцы. Работа основана на анализе результатов радикального оперативного лечения 345 пациентов (возраст: 26—80, в среднем составил $52,6 \pm 2,6$) с раком молочной железы в маммологическом отделении Клинического онкологического диспансера Республики Татарстан за период с 2008 по 2012 гг. Пациенты разделены на две группы: основная группа— 156 пациентов (возраст варьировал от 26 до 78 лет, в среднем составил $51,2 \pm 2,4$), которым после этапа радикальной мастэктомии по Пейти была выполнена миопластика аксиллярной области малой грудной мышцей, контрольная группа— 189 пациентов (возраст: 36—80 лет, в среднем: $54,7 \pm 2,8$) с радикальной мастэктомией по Пейти по стандартной методике (без миопластики). Группы были однородны по возрастному признаку, ИМТ, стадии опухолевого процесса, сопутствующей патологии ($p > 0,1$).

Результаты и обсуждение. В контрольной группе средний объем лимфорей составил 901,32 мл, в основной— 213,76 мл, за 14 дней, при $p < 0,01$. Средний объем раневого отделяемого в первые сутки у больных основной группы составил $36,03 \pm 6,27$ мл, у больных контрольной группы— $85,4 \pm 8,87$ мл, при $p \pm 0,01$. На 5-ый день количество раневого экссудата у больных основной группы было $18,5 \pm 5,0$ мл, у больных контрольной группы— $88,82 \pm 9,03$ мл. У больных основной группы удаляли дренажи на 4—5е сутки, раневое отделяемое эвакуировали пункциями. На 10-ый день в основной группе лимфорей— $8,0 \pm 3,3$ мл, контрольной— $49,4 \pm 4,9$ мл. На 15-е сутки в основной группе— $0,6 \pm 0,3$ мл, контрольной группе— $24,6 \pm 3,02$ мл, при $p < 0,01$. У пациенток с использованием метода миопластики в период наблюдения до 8 месяцев постмастэктомических осложнений не было.

Экономическая эффективность данного метода связана с отсутствием необходимости амбулаторных перевязок и уменьшением длительности госпитализации на одну неделю у пациенток исследуемой группы после операции, вследствие отсутствия у них лимфорей.

Выводы. Использование предлагаемого метода миопластики малой грудной мышцей при радикальных мастэктомиях позволяет на 98,2% уменьшить объем лим-

форей на 14-ый день после операции, тем самым, сокращая срок госпитализации на 14 дней (средний срок госпитализации после радикальных мастэктомий— 28 дней). При этом затраты на стационарный этап лечения одной пациентки уменьшаются на 50 %.

Значение оценки состояния сторожевого лимфатического узла при раке

Р.Ш. Ишмуратова

Научно-исследовательский институт онкологии Башкирского государственного медицинского университета, Уфа

Сторожевой лимфатический узел (СЛУ) является центром распределения лимфатического потока при раке. По данным современной литературы, метастазирование происходит по своим закономерностям и носит, как правило, зонально-регионарный характер. Большинство исследователей считают, что СЛУ, это наиболее близкий к опухоли лимфатический узел (ЛУ). Если исходить из этого положения, то учитывая нормальную анатомию ЛУ, можно полагать, что в этот узел лимфу от опухоли несут от 4 до 6 лимфатических сосудов (ЛС), на начальном этапе метастазирования. Далее, число приносящих сосудов увеличивается за счет нелимфоангиогенеза. Таким образом, ЛУ принимает на себя важную миссию— переработки лимфы, движущейся от опухоли в центральном направлении, распределение избыточного давления в лимфатической системе и перераспределение общего потока.

Материалом для исследования послужили лимфатические узлы, изъятые у больных (100), оперированных по поводу рака молочной железы IIб, IIIб ст., в Республиканском клиническом онкологическом диспансере. Детально данные настоящего исследования и уникальные рисунки представлены на сайте <http://eopcosurg.com/?p=1456>. Выделение лимфатического аппарата из операционного комплекса производилась с использованием технологии ультразвуковой сонолипострукции. После выделения всех уровней лимфатического оттока маркировался наиболее приближенный к опухоли ЛУ, который рассматривался как СЛУ. В дальнейшем, этот ЛУ иссекался со всеми приносящими и уносящим лимфатическими сосудами. Препарат фиксировался на манипуляционном столике, после чего с помощью микрохирургической техники канюлировались приносящие ЛС. Нормальный ЛУ состоит из 4—6 долек, поэтому при введении контраста через приносящие сосуды сегментарно окрашивались доли, причем это происходило довольно специфично. В капсуле прокрашивался магистральный ЛС, который также в капсуле делился на 6—8 более мелких сосудов, которые обозначались небольшими точками и соединялись с главным долевым сосудом. Таким образом, эта хромолимфоангиограмма напоминала рассеиватель садовой лейки. Такая микроанатомическая картина нормального сброса лимфы в синус ЛУ, нами обозначена как симптом «рассеивателя садовой лейки». Этот симптом нами описан впервые. Нормальная перфузия СЛУ характеризовалась еще рядом признаков. Это диаметр и форма приносящего ЛС. По нашим данным, средний диаметр приносящих сосудов составлял $0,48 \pm 0,05$ мм. В связи с прогрессированием метастатического процесс в СЛУ, диаметр приносящих сосудов возрастал и достигал в среднем 0,85 мм. Менялась и форма приносящего ЛС, приобретая веретенообразную форму за счет ракового тромба. Предваритель-



ные микроанатомические исследования позволили нам предложить классификацию нарушения перфузии СЛУ при метастатическом раке. Выделяются три степени нарушения лимфоциркуляции (ЛЦ) лимфатического узла. Итак, выделяется I степень — компенсация ЛЦ; II — субкомпенсация ЛЦ; III — декомпенсация ЛЦ. Важно: нарушение лимфоциркуляции даже одной дольки является негативным фактором прогноза. При третьей степени нарушения ЛЦ наблюдается тромбоз приносящего ЛС, что ведет к раскрытию коллатералей или включения в ЛЦ вновь образованных ЛС. С этого момента процесс метастазирования может носить бесконтрольный и хаотичный характер. Переток лимфы при таком сценарии развития патологического процесса может происходить из одной в другую зону, что отрицательно влияет на течение болезни.

Особенность содержания фосфорилированных и нефосфорилированных форм шаперона Hsp27 при инвазивном протоковом раке молочной железы

Е. В. Кайгородова, М. В. Завьялова, В. М. Перельмутер, О. В. Савенкова
ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск

Исследования в области молекулярной биологии открывают новые возможности лечения, диагностики и прогнозирования рака молочной железы, основанные на молекулярных маркерах и генетической характеристике каждой опухоли.

В последние годы внимание исследователей приковано к изучению нового класса регуляторных молекул, к которым относятся молекулярные шапероны. Данные белки (Heat shock proteins— Hsp) являются стресс-индуцированными молекулами, участвующими в формировании правильной трехмерной конформации вновь синтезированных полипептидов, поддерживают функциональную активность внутриклеточных белков и элиминацию поврежденных белковых форм, а также обеспечивают транспорт протеинов через клеточные мембраны, процессы ассоциации-диссоциации внутриклеточных надмолекулярных комплексов, защиту белков от агрегации. Кроме этого, шапероны обладают анти- и проапоптотической функцией. В последнее время именно молекулярным шаперонам отводят существенную роль в дизрегуляции апоптоза опухолевых клеток, в которых данные белки экспрессируются в избытке. Фосфорилирование белков является одним из распространенных механизмов регуляции их функционирования. В связи с этим, целью нашего исследования явилась оценка особенности содержания фосфорилированных и нефосфорилированных форм шаперона Hsp27 в опухолевых клетках рака молочной железы.

Материал и методы исследования. Материалом исследования служили парафиновые блоки операционного и биопсийного материала инвазивного рака молочной железы. Оценку особенности содержания фосфорилированных и нефосфорилированных форм шаперона Hsp27 проводили методом иммуногистохимии с использованием моноклональных антител фирмы «Abcam» (UK) к шаперону Hsp27 (клон G3.1, рабочее разведение 1:500) и его фосфорилированной форме phospho-S78 Hsp27 (клон Y175, рабочее разведение 1:300).

Результаты. В результате проведенного исследования было выявлено, что содержание шаперона Hsp27 в опухолевых клетках инвазивного протокового рака молочной железы (ИПРМЖ) характеризуется цитоплазматической и ядерной лока-

лизацией. Причем, ядерная локализация встречается реже и в гораздо меньшем проценте случаев, чем цитоплазматическая. Учитывая важную роль Hsp в поддержании жизнеспособности клеток, можно предположить, что уровень экспрессии шаперонов является существенной характеристикой, отражающей как предшествующие условия жизнедеятельности клеток, так и их потенциальные возможности эффективного функционирования. К посттрансляционным модификациям, регулирующим функциональную активность Hsp, относят фосфорилирование, которое регулирует шаперонную функцию Hsp и вызывает диссоциацию белка-мишени из комплекса с шапероном, а также, вероятно, обеспечивает правильное сворачивание его субстратов. В результате исследования было показано, что ИПРМЖ характеризуется низким уровнем фосфорилирования Hsp27. Экспрессия нефосфорилированных форм Hsp27 встречалась чаще, чем фосфорилированных Hsp27.

Выводы. ИПРМЖ гетерогенен по статусу фосфорилирования Hsp27 и его локализации в клетке. Шаперон Hsp27 имеет преимущественно цитоплазматическую локализацию в нефосфорилированной форме. Доля клеток с фосфорилированным Hsp27 ниже (составляет мене 30%), чем нефосфорилированным Hsp27, в связи с этим большая часть опухолевых элементов находится в менее активном состоянии. Работа выполнена в рамках гранта Президента МД-491.2013.7.

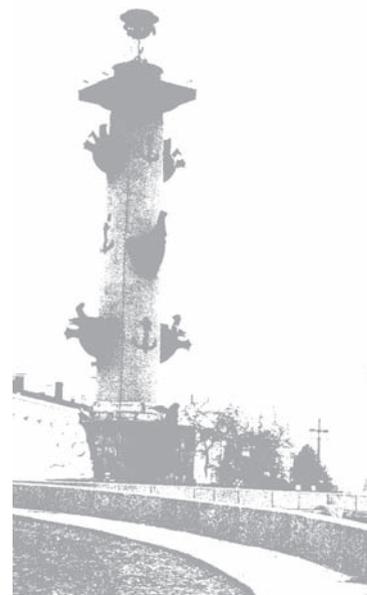
Индивидуализированный подход к лучевой терапии рака молочной железы

С. В. Канаев, В. Ф. Семиглазов, С. Н. Новиков
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Значение радионуклидных методов визуализации путей лимфооттока (РМВЛО) от новообразований молочной железы для определения индивидуальной топографии радиационных полей изучено у 84 пациенток с гистологически доказанным раком молочной железы (РМЖ). Кроме того, у 232 пациенток с РМЖ проанализированы возможности использования позитивной сцинтиграфии с туморотропным препаратом ^{99m}Tc -технетрилом для выявления регионарных очагов поражения, требующих подведения более высоких доз облучения.

Результаты: после введения меченных ^{99m}Tc коллоидных радиофармпрепаратов у 52 больных с наружной локализацией РМЖ был визуализирован лимфоотток в подмышечные (ПМ) лимфоузлы (ЛУ), которые в 26 наблюдениях являлись единственными ЛУ, накапливающими РФП. Изображение ЛУ в 2 или 3 анатомических областях получено у оставшихся 26 больных: в 13 случаях (25%) — ПМ и поднадключичной (ПНК), 6 (11,6%) — ПМ + парастеральной (ПС), 7 (13,4%) — ПМ+ПНК+ПС. После РМВЛО стандартные радиационные поля были изменены в 39/52 наблюдениях (75%): в 50% — уменьшены, в 25% — увеличены или изменены. У 34 женщин с РМЖ внутренней или центральной локализации обнаружены следующие варианты сцинтиграфической картины: лимфоотток только в ПМ ЛУ в 12 (35,3%), ПС — 2 (5,8%), ПМ+ПС — в 7 (20,5%), ПМ+ПНК — в 8 (23,5%), ПМ+ПНК+ПС — в 5 (14,7%) случаях. При РМВЛО стандартный объем облучения был уменьшен у 29/34 (85,3%) больных.

Кроме того, при визуализации лимфооттока в ПС область ЛУ располагались по обе стороны от грудины только в 3 из 27 случаев. В оставшихся 24 наблюдени-



ях монолатеральное расположение ПС ЛУ позволило существенно сократить объем облучения, уменьшить лучевую нагрузку на миокард.

Позитивная сцинтиграфия с ^{99m}Tc -технетрилом позволила обнаружить очаги гиперфиксации РФП в пораженных ПС и ПНК ЛУ в 8% и 6,3% случаев, соответственно. У всех указанных больных величина суммарной очаговой дозы на пораженные ЛУ была увеличена до 55-60Гр и подводилась с помощью локальной добавки («boost»)

Заключение: использование радионуклидных методов диагностики при подготовке к облучению больных РМЖ позволяет осуществить индивидуальный подход к выбору радиационных полей, снизить лучевую нагрузку на окружающие нормальные ткани и увеличить суммарную дозу облучения на макроскопические очаги поражения.

Бездренажная методика операций при раке молочной железы (радикальной мастэктомии и радикальной резекции молочной железы)

В. Н. Касьяненко, Ю. С. Шатова, О. М. Семилеткин, Е. С. Босенко
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Как при органосохраняющих операциях на молочной железе, так и при радикальной мастэктомии, лимфорей является наиболее частым осложнением. Скопление жидкости в значительных количествах приводит к отсрочке начала адъювантной терапии, сопровождается более длительной госпитализацией больных, увеличением числа амбулаторных посещений пациента и, следовательно, большими финансовыми затратами медицинского учреждения. В Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте еще в 1989г. был разработан и внедрен в ежедневную практику способ ушивания раны при радикальной мастэктомии без активного ее дренирования в послеоперационном периоде. Однако, в последние годы, с ростом заболеваемости, увеличением количества органосохраняющих оперативных вмешательств, возникла необходимость изменения привычного нам способа пластики зоны лимфодиссекции. Целью нашего исследования была оценка непосредственных результатов хирургического лечения рака молочной железы по предложенной нами методике. Материалом исследования послужили 893 больные верифицированным раком молочной железы, которым этапом комплексного лечения выполнялось оперативное вмешательство: 568 пациенток (основная группа)— по разработанной методике отделения и 325 пациенток (контрольная группа)— модифицированная бездренажная радикальная мастэктомия по Маддену. Предложенная нами методика заключается в следующем: после удаления опухоли и пораженных тканей единым блоком, раневую поверхность и всю зону лимфодиссекции обрабатывают электрокоагулятором в режиме спрейкоагуляции, не доводя до образования некротического струпа. Кожные лоскуты плотно подшивают к грудной стенке отдельными швами в шахматном порядке, начиная от верхушки подкрыльцовой области к ее основанию. Подкожную клетчатку верхнего и нижнего лоскутов сшивают непрерывным обвивным швом с фиксацией через 3—4 стежка к подлежащим мышцам. Шов накладывается в перпендикулярном направлении к линии разреза, подхватывая порции большой грудной мышцы и межреберных мышц. Операционную рану ушивают

наглухо внутрикожным швом с помощью рассасывающегося шовного материала. Результаты и обсуждение: у больных основной группы, которым выполнялось хирургическое лечение с применением предложенной методики, лимфорея в послеоперационном периоде была у 24 пациенток, что составило 4,2% от общего числа. В контрольной группе послеоперационный период осложнился лимфореей у 32 пациенток, что составило 10% от общего числа больных. При этом при применении предложенной методики достоверно уменьшилась средняя длительность лимфорей, и в основной группе составила 4 дня, а в контрольной 9 дней. Все это в сочетании с применением рассасывающихся шовных материалов привело к значительному снижению средней длительности пребывания больной на койке. В основной группе этот показатель составил 8 суток, а в контрольной— 13. На основании полученных результатов, можно отметить, что причиной возникновения лимфорей в основной группе, в большей степени, являются погрешности при выполнении данного вида пластики зоны лимфодиссекции. Выводы: выполнение оперативного вмешательства при раке молочной железы по разработанной методике позволяет достоверно уменьшить не только частоту послеоперационной лимфорей, но и ее продолжительность, сократить сроки пребывания больной в стационаре и, соответственно, длительность всего лечения.

Использование сцинтиграфии в практике лечения рака молочной железы

О.В. Кокорев, Ю.В. Оганесян, М.М. Шабаяева, С.П. Сапрыкина, А.А. Ростошвили
ГБОУ АО «ООД», Астрахань;
ГБОУ ВПО «АГМА» МЗ РФ, Астрахань

Цель исследования: оценить динамику заболевания у больных раком молочной железы (далее РМЖ) с метастазами в кости с использованием однофотонного эмиссионного компьютерного томографа, совмещенного с рентгеновским компьютерным томографом Discovery NM/CT 670 в соответствии с стандартизированными методиками радиоизотопной диагностики. Материалы и методы: для исследования использовался остеотропный препарат Технефор ^{99m}Tc (далее РФП) с целью ранней диагностики и оценки динамики вторичных изменений в костно-суставной системе пациентов с доказанным РМЖ. Всего обследованы в динамике 67 пациенток в возрасте от 30 до 73 лет с морфологически подтвержденным диагнозом. У 10% пациенток метастазы в кости были случайной находкой при отсутствии симптомов, благодаря обследованию на фоне проведения адьювантной терапии или на фоне лечения по поводу других метастазов. 12% пациенток получали лечение по поводу первично-распространенного РМЖ с метастазами в кости. 90% пациенток получали химиотерапевтическое лечение на фоне введения золендроновой кислоты. 60% пациенток получали 11—111 линии химиогормонотерапии по поводу прогрессирувания процесса.

Результаты: у пациенток с выявленными вторичными изменениями в костной системе (67 пациенток) через три месяца проводилась оценка динамики выявленных изменений после химиотерапевтического лечения. Динамика метастатических изменений в костной ткани стабильная у 32 (47%) пациенток, отрицательная у 10 (14,9%)



РАЗДЕЛ 4

ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

пациенток, положительная у 25 (37,3) пациенток, причем из 10 пациенток, у которых зафиксирована отрицательная динамика, у 8 подтвержден базальноподобный биологический подтип рака молочной железы.

Выводы: остеосцинтиграфия является обязательным методом обследования больных РМЖ у первичных больных для определения распространенности опухолевого процесса, у ранее леченных больных при отсутствии клинических проявлений опухолевого поражения скелета, у пациенток в процессе лечения по поводу метастазов в кости для динамического уточнения лечебной тактики.

Многофакторный анализ причин запущенности рака молочной железы у работниц железнодорожного транспорта

А. Н. Комарова
НУЗ ОКБ на ст. Барнаул ОАО «РЖД», Барнаул

Актуальность темы: в последние два десятилетия ведущей проблемой онкологии для женского населения многих государств является рак молочной железы (РМЖ). Ежегодно в мире выявляется около 1 млн. новых случаев. При этом частота РМЖ возрастает с каждым годом примерно на 1,5%. Несмотря на доступность молочных желез для обследования и кажущуюся простоту диагностики прослеживается достаточно высокий процент запущенности.

Цель работы. изучить причины запущенности рака молочной железы и провести поиск путей своевременной его диагностики, оптимизации лечения, профилактики у работников железнодорожного транспорта.

Материалы и методы: для выявления причин запущенных форм рака молочной железы проведен ретроспективный анализ состояния заболеваемости раком молочной железы на Западно-Сибирской железной дороге за 2010—2012 г.

Результаты и их обсуждение: анализ материала показал, что показатель запущенности составлял в течение 3 лет более 30%. При этом наибольший уровень наблюдался в 2010 году и составил 38,2%. Из 187 больных выявленных с 2010 по 2012 годы, всего 74 (39,5%) за две недели до обращения самостоятельно обнаружили опухоль в молочной железе, 9 (4,8%) — в течение месяца, 28 (14,9%) — в течение 3-х месяцев, 2,6% из них обратились от 3-х до 6 месяцев, 7,4% — от 6 до 12 месяцев, 11,2% из них обратились к врачу от одного года до нескольких лет после выявления опухоли и 19,6% не помнят, когда впервые заметили опухоль в молочной железе. Лишь у 31,0% женщин опухоль выявлена при профилактическом осмотре. При этом даже у тех больных, которые обратились в течение первого месяца после обнаружения у себя опухоли в молочной железе у 13,2% была выявлена III и IV стадия рака. Это означает, что новообразование в молочной железе появилось задолго до этого и не было замечено пациенткой.

В ходе нашего исследования выявлено, что процент ранней диагностики рака молочной железы составил 59,8%, III стадия имела у 28,9%, IV стадия у 12,3%. Как видно из приведенных данных основной процент запущенности приходится на III стадию. При анализе причин выявлено, что половины больных после обнаружения у себя опухоли занимались самолечением, что не только удлинит сроки диагностики и лечения, но и привело к распространению процесса. Другой причи-

ной явилось долгое обследование больных, обратившихся за помощью с новообразованием молочной железы. А также низкая онкологическая настороженность врачей первичного звена, отсутствие необходимых лабораторных методов диагностики (цитологического и гистологического) в линейных амбулаториях и недостаточное количество маммографов и ультразвуковых аппаратов. Для увеличения процента своевременной диагностики и снижения запущенности рака молочной железы на Западно-Сибирской железной дороге необходимо: укомплектовать кадры онкологов; организовать обучение врачей терапевтов и врачей-специалистов методикам раннего выявления рака молочной железы; организовать скрининг рака молочной железы на Западно-Сибирской железной дороге.

Выводы: основными причинами запущенности рака молочной железы являются: снижение онкологической настороженности у врачей общей лечебной сети; низкое качество профилактических осмотров в линейных амбулаториях; низкий уровень санитарного просвещения населения.

Видеоторакоскопия в диагностике и хирургическом лечении рака молочной железы

О.И. Коновнин, М.Ф. Мухамадеев, В.В. Кириллов
ГАУЗ РТ «Больница скорой медицинской помощи», Набережные Челны

Цель. Улучшить результаты хирургического этапа комбинированного лечения рака молочной железы центральной и медиальной локализаций.

Материалы и методы. Видеоторакоскопические парастернальные лимфаденэктомии (ВТСПЛАЭ) были выполнены у 26 пациенток. Возраст пациенток варьировал от 38 до 66 лет. Средний возраст составил— 54,7±4,9 года. Большинство пациенток— 20 (77%) были старше 50 лет. В медиальных квадрантах молочной железы опухолевый очаг локализовался у 21 (80,1%) пациентки. Опухоль центральной локализации— у 5 (19,9%) пациенток. Распределение больных по стадиям патологического процесса: I стадия— 11,6%; IIА— 23,1%; IIВ— 19,2%; IIIА— 23,1%; IIIВ— 7,7%; IIIС— 11,5%; IV— 3,8%. Мастэктомия по Пэйти выполнена у 25 (96,2%) пациенток, радикальная резекция молочной железы у 1 (3,8%) пациентки. Патологический очаг в правой молочной железе локализовался у 10 (38,5%) больных, в левой— у 16 (61,5%) пациенток. После окончания радикального вмешательства на молочной железе выполнялась видеоторакоскопическая парастернальная лимфаденэктомия в условиях односторонней интубации, с установкой трех торакопортов. Удалялась клетчатка с лимфатическими узлами парастернальной области с I по IV межреберья. Клипировались, резецировались внутренние грудные сосуды. Оперативное вмешательство заканчивалось дренированием плевральной полости и послеоперационной раны по стандартной методике. Результаты и обсуждение: Средняя длительность хирургического вмешательства составила— 150 мин. (из них ВТСПЛАЭ— 90 мин.). Количество удаленных лимфатических узлов варьировалось от 0 до 5. При гистологическом исследовании метастазы рака молочной железы были обнаружены в 3-х (11,5%) случаях. Поражение внутригрудных лимфатических узлов в зависимости от критерия Т были следующими: Т1— 2 (66,7%) пациентки, Т2— 1 (33,3%) пациентка. Патологический очаг у всех 3-х (100%) пациенток локализовался во внутреннем квадранте. Во всех случаях поражение внутригрудных



лимфатических узлов сопровождалось поражением аксиллярных лимфатических узлов. Конверсия видеоторакоскопии в традиционную методику при невозможности дифференцировать внутригрудные сосуды из-за выраженной жировой ткани в парастеральной области— у 1 (3,8%) пациентки. Дренаж из плевральной полости удаляли на 2-е сутки с рентгенологическим контролем. Таким образом, видеоторакоскопическая парастеральная лимфаденэктомия— малотравматичное вмешательство, которое дает возможность точно установить стадию рака молочной железы центральной и медиальной локализации, выполнить адекватную лимфодиссекцию парастерального коллектора. ВТСПСЛАЭ должна являться методом выбора хирургического лечения РМЖ центральной и медиальной локализации при условии наличия эндовидеохирургической стойки и обученного персонала.

Экспрессия рецепторов к Estrogen и Progesterone клетками карциномы молочной железы в региональных метастазах

К. В. Коньшев, А. А. Бриллиант, С. В. Сазонов

ГБУЗСО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург;

ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия», Екатеринбург

Степень экспрессии рецепторов к гормонам в ткани опухоли при раке молочной железы (РМЖ) определяется по стандартным методикам, которые предусматривают исследование гормонального статуса только первичного узла. Общепринятой является точка зрения, что гормональный статус и характеризующая его ИГХ-окраска ядер опухолевых клеток остаются неизменными в ходе опухолевой прогрессии, в том числе и при метастазировании. Однако постоянно нарастает количество сведений о несоответствии рецепторного, в том числе и гормонального, статуса между первичным опухолевым очагом и метастазами. Изменение экспрессии Estrogen (ER) и Progesterone (PgR) в метастазах может приводить к изменению ответа на терапию со стороны опухоли и прогноза заболевания, однако утвержденные стандарты обследования таких пациентов не учитывают данный факт.

Цель исследования— выявить и охарактеризовать изменение статуса экспрессии ER и PgR регионарных метастазов РМЖ по сравнению со рецепторным статусом первичного очага.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе лаборатории патоморфологии ГБУЗСО ИМКТ. Было исследовано 28 случаев рака молочной железы у женщин, имеющих метастазы в регионарные лимфоузлы. Оценивались частота и структура изменений рецепторного статуса при метастазировании. В исследование включались больные, которые до операции не подвергались химио- или радиотерапии. Материал первичной опухоли и лимфоузлов, имеющих метастазы, обрабатывался моноклональными антителами к рецепторам эстрогена (ER, clone 1D5, Dako, № 1575) и прогестерона (PgR636, Dako, № 1630). Все иммуногистохимические реакции проводились в автостейнере «ДАКО» (Дания), с использованием буфера Dako Wash Buffer, системы визуализации Dako EnVision+Dual Link System-HRP, хромогена Dako Liquid DAB+ Substrate Chromogen System фирмы (ДАКО, Дания). Реакции оценивали с помощью микроскопа Zeiss AxioLab.A1 по стандартным шкалам определения уровня экспрессии рецепторов к половым гормонам (Allred Scoring

Guideline). Учитывались позитивные (TS от 2) и негативные (TS=0) варианты экспрессии.

Результаты исследования. Из 28 исследованных случаев наблюдалось 2 случая (7,1%) изменения ER-статуса и 4 случая (14,2%) изменения PgR-статуса. При этом для ER в одном случае (3,55%) статус изменился с положительного на отрицательный, в одном (3,55%) — с отрицательного на положительный. Для PgR статус в одном случае (3,55%) изменился с отрицательного на положительный и в трех (10,7%) — с положительного на отрицательный. В одном случае (3,55%) рецепторный статус изменился у одной пациентки и для ER, и для PgR, причем разнонаправленно (ER с отрицательного на положительный, PgR наоборот). Остальные 4 случая касались изменения статуса только одного вида рецепторов к половым гормонам.

Результаты проведенного исследования демонстрируют возможность изменения рецепторного статуса при метастазировании РМЖ в регионарные лимфоузлы в любом направлении как для эстрогеновых, так и для прогестероновых рецепторов. Значение рецепторного статуса опухоли для назначения адекватной химиотерапии ставит вопрос о необходимости проведения дополнительного исследования вовлеченных в процесс лимфоузлов в стандартный объем ИГХ-исследований, проводимых при РМЖ.

Возможности решения социально-психологических проблем при проведении полихимиотерапии рака молочной железы

С. В. Корнев

ФГАОУ ВПО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград

В последние годы при комплексном лечении больных раком молочной железы неуклонно возрастает роль лекарственной, и особенно таргетной, терапии. Этому в значительной степени способствует накопление научных знаний и клинического опыта в данной области онкологии.

Исследованы истории заболевания 234 больных, находившихся в химиотерапевтическом стационаре Калининградского областного онкодиспансера и Калининградской областной больницы в 2008—2012 годах. Анализ показал, что среди так называемых сопутствующих факторов лечения первостепенное значение имеют: взаимоотношения в семье, возможность продолжать трудовую деятельность, психологическое воздействие наличия онкологического заболевания, длительность лечения.

По объективному свидетельству самих больных о взаимоотношениях в семье после болезни, в большинстве случаев семья оказала человеку помощь и поддержку (58,1%), а в ряде случаев семейная ситуация даже изменилась к лучшему (4,3%). В то же время наличие онкологического заболевания в 28,2% случаев ухудшило семейную жизнь больного, а в 9,4% послужило непосредственной причиной развода. По нашим данным, существует обратно пропорциональная зависимость влияния возраста на отношение к болезни. Если в возрасте до 40 лет ухудшение семейных отношений зафиксировано у 57,4%, то после 40 лет лишь у 23,5% больных. У 19 человек в возрасте 21—35 лет появление онкологического заболевания вызвало жизненную катастрофу — развод, потерю любимой работы, инвалидность, резкое снижение финансового благополучия.



Следует отметить, что среди больных, которым проводили химиотерапевтическое лечение в амбулаторных условиях, эти показатели значительно благоприятнее, на что, видимо, оказывает влияние пребывание больного в привычной ему среде. В этой связи при стабильных клинико-гематологических показателях и удовлетворительных жилищных условиях (близость жилья, дисциплинированность больного и др.) химиотерапевтическое лечение следует проводить в условиях «дневного стационара».

Существенное влияние на психоэмоциональный фон при длительном послеоперационном химиотерапевтическом лечении оказывает «трудовая реабилитация». Из 64% больных, занимавшихся активной трудовой деятельностью на момент заболевания, 12% получили 1 группу инвалидности, 63% — вторую, 14% — третью и 13% продолжали трудиться. Анализ причин заинтересованности в трудовой деятельности показывает, что основными являются: возможность быть в коллективе (34,1%), чувство собственной необходимости (20,9%), сохранение семейного бюджета (18,8%), желание жить «нормальной жизнью» (10,1%), желание получить хорошую пенсию (6,2%). Интересно, что стремление к активной трудовой деятельности по специальности особенно характерно для городского населения (73,1%), в то время как для сельского населения эти показатели ниже (53,7%).

Итак, больные, имеющие стабильные клинико-гематологические показатели, по возможности, должны получать лекарственную терапию амбулаторно или в условиях «дневного стационара». Особенно это актуально для молодых больных. Возможность сохранения трудовой активности является положительным моментом в коррекции психоэмоционального фона у больного при проведении химиотерапии.

Регуляция дифференциальной чувствительности к фенформину клеток рака молочной железы

М.А. Красильников, Д.В. Сорокин, Л.М. Берштейн
*ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург*

Ранее мы показали, что культивируемые *in vitro* клетки эстрогензависимого рака молочной железы MCF-7 отличаются более высокой чувствительностью к цитостатическому действию бигуанида фенформина по сравнению с клетками эстрогеннезависимого рака молочной железы HBL-100. Известно, что одной из основных мишеней действия бигуанидов в клетках является АМФ-зависимая киназа (АМРК), активация которой под действием последних приводит к подавлению mTOR-сигнального пути и последующему угнетению транскрипции и трансляции. В настоящей работе в экспериментах на клеточных линиях MCF-7 (ЭР+) и HBL-100 (ЭР-) проведен сравнительный анализ действия фенформина на уровень фосфорилирования АМРК и активность одного из ключевых сигнальных путей клетки — системы Wnt/beta-catenin. Обнаружено, что в клетках MCF-7, высокочувствительных к фенформину, последний вызывает резкое усиление фосфорилирования АМРК и параллельное подавление активности Wnt/beta-catenin-сигнального пути. В отличие от MCF-7, действие фенформина на клетки HBL-100 не приводило к усилению фосфорилирования АМРК и сопровождалось лишь незначительным снижением активности упомянутых сигнальных белков. Полученные данные позволили предположить, что в клетках HBL-100 частично или полностью заблокирован процесс активации АМРК, скорее

всего, в результате нарушения фосфорилирования, что в итоге и приводит к резистентности этой клеточной линии к фенформину. Для проверки данного предположения был проведен сравнительный анализ эффективности фосфорилирования АМРК в клетках MCF-7 и HBL-100 при физиологической активации АМРК в условиях гипоксии. Оказалось, что, как и в случае с фенформинном, гипоксия приводит к выраженной стимуляции фосфорилирования АМРК в клетках MCF-7, но практически не влияет на таковое в клетках HBL-100. В целом, результаты данного исследования свидетельствуют о том, что потенциальная активность аппарата фосфорилирования АМРК и его чувствительность к регулирующим воздействиям может во многом определять эффективность цитостатического действия бигуанидов на опухолевые клетки. Продолжение этих исследований, в том числе, с применением метформина— менее токсического бигуанида, как и дальнейшее изучение путей активации АМРК в клетках рака молочной железы, позволит идентифицировать основные сигнальные белки, определяющие чувствительность опухолей к бигуанидам.

Рак молочной железы и доброкачественные заболевания: клиничко-иммунологические сопоставления

Е. Н. Кудина, Е. Е. Самотья, А. И. Котруцэ, П. М. Пихут
ПМСУ Институт Онкологии, Кишинев

Целью настоящей работы было определение состояния иммунитета у больных РМЖ при наличии 2 общепризнанных факторов риска— патологии щитовидной железы и семейной предрасположенности. Цель работы. Клиничко-иммунологические сопоставления при доброкачественных заболеваниях и РМЖ в зависимости от наследственной предрасположенности к злокачественным опухолям и состояние щитовидной железы.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили данные клинического и параклинического обследования 59 больных, из которых с ДЗ (фиброаденомы—6, фиброзно-кистозная болезнь—20, внутритротоковые папилломы—4)—30 и РМЖ— 29 больных, получивших лечение в ИОМ с 2005 по 2007. Различий в среднем возрасте в этих группах больных практически не было, при дистормональных гиперплазии средний возраст составил 43 года и при РМЖ—44,9 года. Иммунологическое исследование включало иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови с помощью моноклональных антител к CD19, CD3, CD4, CD8, CD5, CD16, CDHLADR, определяемых на люминесцентном микроскопе. В дополнение к общепринятым критериям было использовано отношение суммы CD4+ и CD 8+ к общему числу CD3+ Т-лимфоцитов, которые в норме равно 1,0 (индекс 0,86—1,1). Полученные результаты Анализ полученных данных позволили выявить, что у больных РМЖ с наследственной предрасположенностью к онкозаболеваниям, сбалансированный тип иммунного ответа констатирован у 33,4%, а без наследственной предрасположенности в 57,1 %, при ДЗ в 77,8 % и 66,7 % наблюдений соответственно. Результаты предварительного анализа клиничко-иммунологического обследования больных ДЗ и РМЖ показали, что наибольшая степень нарушения иммунитета закономерно выявлена при РМЖ, особенно при сочетании с патологией щитовидной железы и наследственной предрасположенностью к злокачественным



новообразованиям, в первую очередь к РМЖ, ТК, желудка и при сопутствующей патологии щитовидной железы.

Выводы:

1. Степень иммунодепрессии у больных РМЖ более выражена по сравнению с больными доброкачественными заболеваниями молочных желез.
2. Для больных РМЖ с предшествующей и/или сопутствующей патологией щитовидной железы установлено достоверное снижение показателей дифференцированных антигенов.
3. У больных РМЖ с семейной предрасположенностью к злокачественным опухолям степень иммунодепрессии более выражена, чем у больных без этого фактора (сбалансированный тип иммунной экспрессии установлен соответственно у 33,4% и 57,1% больных).

Дозиметрическое планирование и результаты применения интраоперационной электронной и дистанционной гамма-терапии при органосохраняющих операциях рака молочной железы

В.А. Лисин, Л.И. Мусабаева, Е.М. Слонимская
ФГБУ «НИИ онкологии СО РАМН», Томск

Применяли новую технологию смешанной лучевой терапии, позволяющей сочетать интраоперационную лучевую терапию (ИОЛТ) при органосохраняющих операциях (ОСО) и дистанционную гамма-терапию (ДГТ) при допустимой частоте и выраженности лучевых реакций. Разработан алгоритм суммирования высоких однократных доз ИОЛТ с суммарной дозой стандартного режима фракционирования при ДГТ с учетом последовательности процедур и длительности перерыва между ними. При любой последовательности процедур и при любом временном интервале между ними курсовая доза в мишени во всех случаях была эквивалентна 60 Гр стандартного режима фракционирования. Смешанная лучевая терапия проведена 252 больным РМЖ Т 1-2N 0-1 МО основной группы. В контрольной группе — 118 больных РМЖ Т 1-2N 0-1 МО после ОСО и адьювантной стандартной лучевой терапии — ДГТ — 50 Гр. Анализ клинических данных у больных РМЖ после ОСО с ИОЛТ и ДГТ показал, что характер острой лучевой реакции кожи, наблюдаемой после проведения смешанного курса облучения, в целом соответствовал клинической картине местной реакции, которая встречалась у больных контрольной группы. Рассмотрено соотношение вклада изозффективной дозы ИОЛТ 10-24,8 Гр и средней величины дозы послеоперационной лучевой терапии ДГТ — 46±8,1 Гр в курсовую дозу смешанного облучения, которая составляла 60 изоГр с учетом перерыва при комбинированном лечении больных РМЖ. Вклад в процентном отношении в курсовую дозу 60 изоГр от интраоперационной лучевой терапии составляет 20%, а вклад дистанционной гамма-терапии до 80%, что может проявляться у отдельных больных с большой молочной железой острыми лучевыми реакциями на коже. Однако имелись особенности течения острой лучевой реакции после подведения однократной дозы ИОЛТ — 10 Гр в трех случаях (7,5%) из 40 больных после пробного (pilot) клинического исследования и проявилось лучевой инфильтрацией ткани молочной железы в той области, где проводили ИОЛТ большим размером коллиматора раз-

мерами 11x7см в двух вариантах—овальное и скошенное выходные поля. Кроме того, рассматривалась длительность перерыва после оперативного лечения с ИОЛТ в однократной дозе 10Гр до начала проведения адъювантной дистанционной гамма-терапии на оставшуюся молочную железу. Разработанный способ смешанной лучевой терапии РМЖ у больных в основной группе применяли в двух вариантах. Из общего количества выделены 46 больных РМЖ T1N0M0, лечение которым проводили с интервалом 10—15 дней между ИОЛТ и ДГТ, курсовая доза составляла 60 изоГр. У 135 больных РМЖ T1-2N0-1M0 на первом этапе выполнялась неоадъювантная химиотерапия по схеме FAC, С АХ (кселода), далее ОСО с ИОЛТ—10Гр, 2—3 курса адъювантной химиотерапии по схемам САГ, Таксотер, в связи с чем перерыв до начала ДГТ составлял в среднем 56 дней. Курсовая доза в мишени и в данном случае составляла 60 Гр. В исследуемых группах проведена оценка результатов лечения больных РМЖ после органосохраняющих операций и смешанной лучевой терапии в сроки 3 и 5 лет.

Выводы: проведение курса смешанного облучения у больных РМЖ T1-2N0-1M0 значительно увеличило число больных без признаков рецидива заболевания и без повышения частоты и выраженности лучевых реакций, по сравнению с контролем.

Метастатический рак молочной железы II стадии

В. Макидон, В. Жовмир
МНИИ онкологии, Кишинев

В последнее время зарегистрировано довольно хорошие результаты лечения рака молочной железы путем оптимизации химиотерапии, гормонотерапии, лучевой терапии, но все-таки, у многих больных болезнь прогрессирует. Метастатический рак молочной железы (МВС) остается неизлеченным заболеванием со средней выживаемости 18—24 месяцев (Dediu M, 2005). Проблемы МВС остаются актуальными и по сей день. Ретроспективно изучены истории болезни 284 больных с метастатическим раком молочной железы. Из них 40,1% это больные (114) с метастатическим раком II стадии.

Цель работы: изучить особенности метастазирования РМЖ II стадии в зависимости от возраста, стадии заболевания, неоадъювантного, адъювантного лечения, объема хирургического вмешательства, результата гистологического исследования, излюбленного места метастазирования, от времени обращения и др.

В исследование включены 75,4% (86) больных IIб стадии и 24,6% (28) IIа стадии в возрасте от 25 до 74 лет. Чаще встречается МВС в возрасте от 44 до 60 лет. Во IIб стадии этот промежуток возраста встречается у 79% больных, во IIа стадии у 75% больных а в среднем в 78% случаев. Время обнаружения опухоли отметили всего лишь 26,3% больных. Кстати, 16,7% больных сразу обратились за медицинской помощи, 50% обращений до 3 месяцев, 23,3% от 4 месяцев до года и лишь 10% из обращений зафиксированно позже. 66,7% обращений до 3 месяцев. В 8,8% случаев, при обращении, болезнь уже признана метастатическим. В 29,8% случаев болезнь прогрессирует до года, у 48,2% до 6 лет и лишь у 21,9% больных после 6 лет. В 85,7% случаев болезнь прогрессирует к 6 годам во IIа стадии, в 75,6% во IIб стадии, в общем 78,1%. Предоперационное лечение зафиксированно у 75,4% больных, 48,8% больных получали лучевое лечение, 37,2% химио-лучевое лечение, химио-



РАЗДЕЛ 4

ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

терапию лишь 5,8% случаев. Во IIa стадии эти показатели соответствуют: 78,6%, 54,5%, 22,7%, 4,5%. Во IIb стадии те же показатели равны: 74,4%, 46,9%, 42,2%, 6,2%. А в общем: 24,6% больных не получало неoadjuвантного лечения, 36,8% получали лучевое лечение и лишь в 28,1% случаев получали химио-лучевое лечение. А болезнь продолжает прогрессировать практически одинаково. 79,8% больных подвергаются хирургическому лечению, 92,9% во IIa стадии, 75,6% во IIb стадии. 50,9% больных получают адьювантное лечение: 62,1%-химиотерапию, 24,1% химио-лучевое лечение, 13,8% лучевое лечение. Во IIa стадии эти показатели равны: 50%, 50%, 21,4%, 28,6% а во IIb стадии соответственно: 51,2, 65,9%, 25% и 9,1%. 85,1% больных получали предоперационное и послеоперационное лечение, и лишь в 14,9% случаев больные не получали специфическое лечение. Гистологический результат удаленных опухолей в 45,7% выявил дуктальную карциному, в 24,7%—лобулярную карциному. В 17,3% случаев не удалось найти первичную опухоль (склероз, выраженный патоморфоз). Излюбленное место метастазирования рака молочной железы остается костная система— заинтересована в 50% случаев, легкие в 28,1%, 13,7% это печень. Во IIa стадии эти показатели равны: 67,8%, 28,6%, 10,7%. Во IIb стадии те же показатели соответствуют: 44,2%, 27,9%, 13,9%.

Выводы: основной поток метастазирования рака молочной железы остается II стадия— 40,1% больных. Возраст, местожительства, предоперационное, послеоперационное лечение, гистологический результат— практически одинаковы как во IIa стадии, так и во IIb стадии. 78% больных прогрессировали до 5 лет и лишь 7,9% больных находятся под наблюдением после 5 лет, что подтверждает нашу слабость в лечение рака молочной железы. Можем лишь еще раз подтвердить что злокачественная опухоль молочной железы— это опухоль, способная выжить, это проблема долгих дискуссий и дальнейших исследований.

Целесообразность применения ультразвукового исследования в диагностике заболеваний молочной железы в амбулаторном режиме

Н.А. Максимова, М.А. Арзамасцева
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Рак молочной железы занимает в структуре заболеваемости и смертности злокачественными новообразованиями у женщин первое место. Целью настоящего исследования явилось определение диагностической эффективности ультразвукового метода исследования (УЗИ) в выявляемости патологии молочной железы в амбулаторном режиме. Всего было обследовано 8150 женщин в возрасте от 14 до 78 лет, обратившихся в поликлиническое отделение РНИОИ, которым проводилась ультразвуковая маммография. УЗИ выполнялось на сканерах «IU 22 Philips», «Hitachi Hi vision 900» и «Aixplorer Supersonic imagine» линейными датчиками (7,0—15 МГц) по стандартным методикам серошкального, цветового и энергетического картирования (В-режим, ЦДК, ЭДК). Ряду пациенток (25) проведена соноэластография (СЭГ) и трехмерная реконструкция ультразвуковых изображений (3D). По нозологическим формам патологические изменения в молочных железах распределились следующим образом: рак молочной железы— 562 (6,9%); внутрипротоковые папилломы— 8 (0,1%); мастопатии— 5297 человек (65%); кисты— 1801 (22,1%); фиброа-

деномы—351 (4,3%); липомы—82 (1%); воспалительные образования—49 (0,6%); В случае выявления узлового образования оценивались его контуры, внутренняя структура, однородность и акустическая плотность, а также регионарные зоны лимфооттока. Специфичным ультразвуковым критерием для малигнизированных образований явились неровный контур опухоли, превалирование вертикального размера опухоли над горизонтальным, неоднородная внутренняя структура, преобладание солидного компонента с меньшим содержанием соединительно-тканых структур обуславливало дистальное усиление ультразвуковой волны. Как признак малигнизации нами оценивались сосудистые локусы, регистрирующиеся при применении ЭДК, что позволило повысить информативность метода. Таким образом, комплексное УЗИ на первичном этапе позволяет провести дифференциальную диагностику диффузных и узловых образований молочной железы, выявить непальпируемые (размерами более 1,0 см) опухоли, а применение доплерографии позволяет повысить информативность, что выгодно отличает этот метод диагностики с учетом его неинвазивности, безопасности и доступности. Обоснована целесообразность обязательного применения комплексной ультразвуковой сонографии как первичного метода обследования женщин при диагностике заболеваний молочной железы в амбулаторном режиме. Перспективным методом новых ультразвуковых технологий является соноэластография с качественной и количественной оценкой эластографических сканов, особенно при дифференциации опухолей малых размеров (до 1,0 см), а так же образований молочной железы смешанной акустической плотности. При узловой форме рака молочной железы и размерах опухоли более 5,0 см, по нашим результатам, параметры СЭГ оказались неоднозначными, требующими дальнейшего изучения. Наибольшее значение 3D УЗИ в амбулаторном режиме, с нашей точки зрения, имело при диагностике внутрипротоковых папиллом.

Характеристика BRCA1 дисфункции при тройном негативном раке молочной железы

Е. В. Малышева, Е. И. Игнатова, М. А. Фролова, Т. Л. Ажикина, С. А. Тюляндин
Факультет фундаментальной медицины МГУ им М. В. Ломоносова, Москва;
Институт биоорганической химии им М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова, Москва;
ФГБУ «РОНЦ им Н. Н. Блохина» РАМН, Москва

Введение: в настоящее время на основании генетического профиля, а также экспрессии иммуногистохимических маркеров выделяют несколько молекулярных подтипов рака молочной железы (РМЖ). Тройной негативный РМЖ характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2/неу, а также высоким индексом пролиферации. Данные особенности определяют агрессивность течения заболевания и отсутствие мишеней для таргетной терапии. Таким образом, единственной терапевтической опцией при тройном негативном РМЖ остается проведение химиотерапии. Препараты платины наносят двунитевые разрывы молекулы ДНК. Репарация двунитевых разрывов молекулы ДНК происходит по механизму гомологичной рекомбинации. Важным звеном гомологичной рекомбинации является функционирование комплекса BRCA1 и белков ко-регуляторов BRCA2 и RAD51. Функция BRCA1 может быть нарушена при наследственных мутациях, частота которых при тройном негативном РМЖ составляет 10%. Помимо мутации возможно развитие BRCA1-дисфункции, к которой относится снижение экспрессии BRCA1,



RAD51, а также мутации и снижение экспрессии PTEN и мутации гена p53. К снижению экспрессии BRCA1 могут приводить спорадические мутации гена BRCA1, метилирование промоторной области гена BRCA1, а также гиперэкспрессия мРНК ID4 (обратный регулятор BRCA1-промотора). В результате дефицита гомологичной рекомбинации опухолевые клетки становятся чрезвычайно чувствительны к препаратам, повреждающим ДНК. Таким образом, BRCA1-дисфункция может быть маркером чувствительности к препаратам платины.

Цель работы: оценить характер BRCA1-дисфункции при тройном негативном РМЖ.

Материалы и методы: пациенткам с морфологически верифицированным тройным негативным статусом опухоли молочной железы и отсутствием наследственных мутаций BRCA1 и BRCA2 проводилась core-биопсия новообразования. Определение экспрессии мРНК BRCA1, ID4, RAD51 проводилось методом ПЦР в реальном времени. Определение метилирования— метил-специфичной ПЦР. Для выявления спорадических мутаций BRCA1, PTEN и p53 применялся ПЦР и рестрикционный анализ.

Результаты: во всех из 6 исследованных образцов опухоли была обнаружена спорадическая мутация 5382insC, метилирование промоторной области BRCA1 выявлено в 4 из 6 образцов. Экспрессия мРНК BRCA1 отсутствовала в 4 образцах, в 1ом образце наблюдалась сниженная экспрессия, в 1ом случае наблюдалась экспрессия BRCA1 близкая к показателям нормы. Гиперэкспрессия мРНК ID4 наблюдалась в 2 образцах из 6 исследованных. Экспрессия мРНК RAD51 снижена в 4 исследованных образцах, в 1ом образце наблюдалась повышенная экспрессия мРНК RAD51. Гомозиготный полиморфизм p53 наблюдался 2 случаям. Мутации PTEN в исследованных образцах не выявлены.

Выводы: при тройном негативном раке молочной железы возможно развитие BRCA1-дисфункции, которая характеризуется снижением экспрессии мРНК BRCA1, RAD51, гиперэкспрессией мРНК ID4, метилированием промоторной области гена BRCA1, а также возникновением спорадических мутаций генов BRCA1 и p53.

Первые результаты применения интраоперационной лучевой терапии в России при органосохраняющем лечении ранних форм рака молочной железы

А.Г. Манихас, А.С. Оганесян, Г.М. Манихас, В.А. Скворцов, С.И. Чикризов,
В.А. Писарев, О.И. Федорова

*ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург;
Санкт-Петербургский Государственный университет имени академика И.П. Павлова*

Многочисленные исследования при начальных стадиях РМЖ продемонстрировали не только отсутствие преимуществ мастэктомии перед органосохраняющими операциями (ОСО), но и показали, что различия в объеме удаляемых тканей незначительно влияют на прогноз заболевания: общая и безрецидивная выживаемость при ОСО не хуже, чем при радикальной мастэктомии. Лучевая терапия молочной железы после ОСО способствует уменьшению числа местных рецидивов, поэтому необходимость облучения не вызывает сомнения.

Становится очевидным, что традиционная лучевая терапия молочной железы имеет свои недостатки, которые отрицательно отражаются на психологическом состоянии женщины.

В настоящее время существует более простой и надежный способ воздействия на ложе опухоли— интраоперационное облучение с помощью INTRABEAM системы.

В Городском клиническом онкологическом диспансере города Санкт-Петербурга органосохраняющие операции с использованием INTRABEAM системы осуществляются с начала 2011г. В настоящее время нами выполнено 150 секторальных резекций с биопсией сигнального лимфоузла и одномоментным интраоперационным сеансом лучевой терапии женщинам с T1-2N0-1M0 опухолями со средним возрастом 53 года.

Проводя анализ ранних послеоперационных осложнений от применения данной методики, особых отклонений и течения заживления послеоперационной раны не отмечалось. Необходимо отметить формирование «ложной» лимфокисты, которая требует длительного пунктирования, что в нашем случае составляет в среднем 2 месяца. 17 (14%) женщины, которых мы выделили в группу риска, были направлены на дооблучение на линейном ускорителе. Эти пациентки имели непротоковые формы РМЖ, опухолевые эмболы в просвете сосудов и Grade 3.

Всем пациенткам в зависимости от гистологического строения опухоли и данных иммуногистохимического исследования было назначено адъювантное лечение. Медиана наблюдения составляет 18 месяцев. Местный рецидив выявлен у одной пациентки— 0,7%. Прогрессирование основного заболевания отмечено у 2-х пациенток— 1,3%.

Следует отметить, что преимуществом интраоперационного облучения Интрабимом является хороший косметический эффект, и уменьшение сроков нахождения пациентов на койке до 3-х дней.

В заключении необходимо отметить, что опубликованные результаты Targit-A исследования показывают актуальность и важность INTRABEAM системы. Несомненно, данная методика органосохраняющего лечения ранних форм РМЖ требует дальнейшего исследования и применения в клинике. На данном этапе исследования уже отмечаются положительные результаты, направленные в сторону уменьшения рецидивирования опухоли в послеоперационном рубце, а также удобство самой методики, которая лишена тех недостатков, имеющих при стандартном облучении на линейном ускорителе. Наш опыт применения интрабима также показывает его актуальность для определенной группы пациентов и активного использования в клинике.



Прогнозирование эффективности эндокринотерапии рака молочной железы у женщин пожилого возраста в зависимости от уровня экспрессии циклина D1

Г.М. Манихас, В.А. Скворцов, Г.М. Манихас, Г.А. Раскин

Кафедра онкологии ФПО;

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова;

ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

В настоящее время тамоксифен остается основным препаратом при гормональной терапии рака молочной железы. Использование тамоксифена, однако, ограничено наличием резистентности к данному препарату в опухолевых клетках.

Многокомпонентные модели прогнозирования лечения РМЖ MammaPrint и OpSotype DX набирают свою популярность, но все они являются дорогостоящими и находятся все еще на стадии изучения, что не позволяет использовать их в рутинной практике при планировании лечения больных с гормонозависимым РМЖ. Поиск предиктивных биомаркеров, прогнозирующих эффективность лечения является одной из наиболее актуальных проблем при лечении гормонозависимого РМЖ.

Целью нашей работы явилась определить прогностические возможности циклина D1 при лечении эстрогенпозитивного рака молочной у женщин пожилого возраста.

Для осуществления поставленной цели были сформированы 2 группы по 70 пациенток, которые в адъювантном режиме получали тамоксифен в течение 5 лет. Все женщины были разделены по признаку наличия или отсутствия рецидивирования и прогрессирования, для того чтобы выявить существует ли взаимосвязь между уровнем экспрессии циклина D1 и безрецидивной выживаемостью.

На основании архивного гистологического материала данных пациентов было выполнено определение циклина D1 в опухолевых клетках.

В исследовании было получено, что существует взаимосвязь между уровнем экспрессии циклина D1 и безрецидивной выживаемостью. В группе, где пациентки успешно прошли 5-летнее лечение тамоксифеном, у 3 (5%) пациенток наблюдался негативный уровень экспрессии циклина D1, 72 (95%) женщинам соответствовала экспрессия до 30%, только у 11 (15%) исследуемых экспрессия была выше 30%.

У женщин с экспрессией циклина D1 выше 30% выявлены рецидивы и отдаленное метастазирование прогнозируемое в течение 5—летнего наблюдения. У 36 (51%) пациенток наблюдался средний уровень экспрессии циклина D1, где у 22 (62%) больных прогрессирование проявилось метастазами в кости, 7 (20%) метастазами в мягкие ткани, 2 (4%) метастазы в легкие и 5 (14%) случаях рецидив в послеоперационный рубец. Высокая экспрессия выявлена у 31 (44%) женщин, из которых у 20 (64%) отмечалось поражение костей, метастазы в мягкие ткани и рецидив в послеоперационном рубце у 8 (28%) и 3 (8%) соответственно. В 3 (5%) случаях у пациенток с рецидивами и прогрессированием отмечался уровень экспрессии циклина D1 ниже 30%. Время до прогрессирования составляет в среднем 20 месяцев.

Данные нашей работы позволяют сделать вывод, что экспрессия циклина D1 выше 30% является неблагоприятным фактором при прогнозировании эндокринотерапии РМЖ тамоксифеном у женщин в пожилом возрасте. Пациентки с уровнем экспрессии циклина D1 менее 30% имеют более длительный безрецидивный период при адъювантном лечении тамоксифеном.

Организация скринингового обследования женщин для раннего выявления рака молочной железы в Санкт-Петербурге

Г.М. Манихас, А.Г. Манихас, М.К. Сереброва, П.В. Груздев, С.Г. Савельева
ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

Заболеваемость раком молочной железы в Санкт-Петербурге среди женщин с 1981 года занимает первое место. В 2012 г. было выявлено 2250 больных, что составляет 17,4% от всех выявленных больных злокачественными новообразованиями у женщин.

Удельный вес умерших от рака молочной железы составляет 8,5% от всех умерших от онкологических заболеваний.

В результате выполнения городских целевых медицинской программы «Онкология 2001—2005 гг.», «Плана мероприятий о мерах по развитию онкологической службы Санкт-Петербурга по профилактике, раннему выявлению и лечению онкологической патологии на 2008—2011 годы», «Плана мероприятий о мерах по развитию онкологической службы Санкт-Петербурга по профилактике, раннему выявлению и лечению онкологической патологии на 2012—2014 годы», первым пунктом которых являлись мероприятия по профилактике и ранней диагностике онкологических заболеваний, в Санкт-Петербурге существует развитая маммографическая служба для проведения профилактики заболеваемости раком молочной железы и выявления заболевания на ранних стадиях. Это позволяет существенно снизить смертность, повысить продолжительность и качество жизни заболевших, достичь экономического эффекта за счет снижения инвалидизации и затрат на лечение.

В настоящее время в городе установлены более 100 маммографов.

В 2008 году в плане организации маммографического обследования женского населения в возрасте 55—69 лет на базе городских поликлиник 5 районов Санкт-Петербурга были установлены системы для визуализации рентгеновских изображений (CR-системы) для маммографов Альфа-3. В 2008 году открыты 5 кабинетов маммографического скрининга в городских поликлиниках, в 2009 году открыты 3 кабинета маммографического скрининга, в 2010 году— оборудованы 10 кабинетов (всего 18 кабинетов). На базе СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» создан амбулаторный городской центр маммографического скрининга, где организованы экспертные рабочие места врачей рентгенологов.

В 2012 году планируется завершение работ по организации каналов связи между 13 кабинетами маммологического скрининга в городских поликлиниках и экспертными местами рентгенологов в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер».

В результате обследования женского населения в возрасте 55—69 лет на базе городских поликлиник Санкт-Петербурга № 25, 32, 50, 56, 102 в 2010—2012 годах было проведено скрининговое маммографическое исследование 11 278 женщинам.

348 женщин были направлены в амбулаторный центр маммографического скрининга в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», где был выявлен 81 случай рака молочной железы, требующий углубленного обследования.



Особенности экспрессии БТШ27 и БТШ70 в опухолевых стволовых клетках на примере рака молочной железы линии MCF7

опухоли

МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О. Н. Матчук
ФГБУ МРНЦ Минздрава России, Обнинск

Существование опухолевых стволовых клеток (ОСК), устойчивых к радиационному и химическому воздействию, является одной из причин рецидивирования онкологических заболеваний. Можно предположить, что одной из возможных причин резистентности ОСК является высокая экспрессия белков теплового шока (БТШ)— функционально сходных белков, количество которых увеличивается при различных повреждающих клетку воздействиях. Известно, что во многих опухолях наблюдается повышенная экспрессия БТШ27 и БТШ70, однако данные об экспрессии этих белков в ОСК практически отсутствуют.

Целью работы является исследование экспрессии БТШ27 и БТШ70 в ОСК культуры рака молочной железы MCF-7 в интактном состоянии и после стрессового воздействия (гипертермии).

Материалы и методы. ОСК идентифицировали с помощью метода side population по способности исключать флуоресцентный краситель Хёхст 33342 согласно стандартной методике. Опухолевые стволовые и не стволовые клетки сортировали с помощью проточного цитофлуориметра FACS Vantage (BDIS, США) и через 24 часа после посева подвергали гипертермии (43°C, 1 ч). Анализ экспрессии БТШ27 и БТШ70 выполняли через 20 часов после гипертермии с помощью лазерной сканирующей микроскопии отсортированных клеток после окрашивания соответствующими антителами.

Результаты. Доля ОСК составляла в среднем ($\pm se$) $1,8 \pm 0,1$ % от общего количества культивируемых клеток. Полученные результаты свидетельствуют о существовании значимых различий конститутивного уровня экспрессии БТШ27 в опухолевых стволовых и не стволовых клетках линии MCF-7: $28,9 \pm 1,9$ и $51,3 \pm 3,3$ отн. ед., соответственно ($p < 0,01$ по критерию Манна-Уитни). Аналогичные результаты получены в отношении БТШ70: $20,1 \pm 0,9$ и $56,8 \pm 1,2$ отн. ед., соответственно ($p < 0,01$ по критерию Манна-Уитни). После гипертермии установлено увеличение содержания БТШ как в ОСК, так и в остальных клетках. Однако увеличение содержания БТШ в ОСК после гипертермии значимо превышало таковое в остальной массе опухолевых клеток. Так, прирост интенсивности флуоресценции с антителами к БТШ27 составил в ОСК $81,1 \pm 2,4$ отн. ед, в то время как в остальных клетках— $25,0 \pm 1,4$ отн. ед. ($p < 0,01$ по критерию Манна-Уитни). Аналогичные показатели для БТШ70 составляли $32,2 \pm 1,1$ и $22,0 \pm 1,3$ отн. ед., соответственно ($p < 0,01$ по критерию Манна-Уитни).

Выводы. Полученные данные подтверждают гипотезу об участии БТШ27 и БТШ70 в поддержании повышенной резистентности ОСК к повреждающим воздействиям. Результаты служат основанием для дальнейшей разработки противоопухолевых препаратов, в основе действия которых лежит ингибирование экспрессии БТШ.

Видеоторакоскопическая лимфодиссекция парастернальных лимфоузлов в диагностике и лечении рака молочной железы

Н.Э. Махмудова

Республиканский Онкологический Научный Центр, Ташкент

Материалы и методы: с целью достоверной оценки стадий процесса и соблюдения принципа онкологического радикализма в клинике ОНЦ РУз с 2004 по 2006 гг. 25 больным раком молочной железы центральной и внутренней локализации произведена радикальная мастэктомия в сочетании с одномоментной видеоторакоскопической парастернальной лимфодиссекцией (ВТСПЛ). 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 отдельно 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. 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.

Результаты: 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 лимфоколлекторов. У всех 9 больных, у которых обнаружены метастазы парастернальных лимфоузлов были выявлены множественные метастазы в подмышечные лимфоколлекторы.



Вывод: видеоторакоскопическая лимфодиссекция парастеральных 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.

Динамика относительной выживаемости больных раком молочной железы на популяционном уровне

В. М. Мерабишвили

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

Рак молочной железы—ведущая патология злокачественных новообразований среди женского населения экономически развитых стран.

Индекс достоверности учета (соотношение показателя смертности и заболеваемости) для рака молочной железы приобретает еще одно важное значение—здесь он показатель активности проведения скрининговых программ. При близких к России и в странах Восточной Европы уровнях смертности женщин от рака молочной железы мы видим существенно большие величины стандартизованных показателей заболеваемости женщин раком молочной железы в регионах Северной Америки, Австралии, Новой Зеландии, Западной и Северной Европы.

В Санкт-Петербурге ежегодно регистрируется более 2000 новых случаев рака молочной железы у женщин. В структуре онкологической заболеваемости женского населения Санкт-Петербурга рак молочной железы занимает первое место (20,0%), второе место принадлежит раку ободочной кишки (9,5%), третье—другим новообразованиям кожи (9,2%). Ежегодно в городе погибает более 1000 женщин от рака молочной железы. Весь рассматриваемый период (с 1970 года) наблюдался рост показателей смертности. Определенная стабилизация процесса произошла в новом тысячелетии. Наиболее объективным критерием оценки деятельности онкологической службы является показатель выживаемости. Мы располагаем возможностью сравнить динамику показателя 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости в сопоставлении со среднеевропейскими показателями, исчисленными по программам Eurocare 3 и 4. Сравнительные данные свидетельствуют, что за 3 периода наблюдения в Санкт-Петербурге величина 5-летней выживаемости женщин, заболевших раком молочной железы возросла, наблюдаемой с 60,5 до 65,8%, относительной с 71,2 до 77,2%. Совершенно очевидно отставание от среднеевропейских показателей, значительно более активно осуществляющие скрининговые программы и располагающие более высокой долей больных, выявленных в ранней стадии заболевания. Мы продолжили расчеты 5-летней выживаемости больных, леченных в специализированных онкологических учреждениях и хирургических стационарах общей лечебной сети. 5-летняя наблюдаемая выживаемость женщин Санкт-Петербурга, получивших лечение в специализированных онкологических учреждениях заметно выше по всем стадиям заболевания. Важно обратить внимание на то, что из 3370 женщин подавляющая часть (78,5%) пролечена по поводу рака молочной железы в специализированных онкологических учреждениях города.

Таким образом, установлен существенный положительный сдвиг в уровнях показателей выживаемости женщин, пролеченных по поводу рака молочной железы. Увеличился и удельный вес больных, лечившихся в специализированных онкологических учреждениях.

Особенности минерализации костной ткани у больных раком молочной железы

Г.Ф. Мирюсупова, Н.Р. Шаюсупов, Г.А. Хакимов
*Ташкентский городской онкологический диспансер;
Ташкентский медицинский педиатрический институт*

Цель исследования: изучить минеральную плотность костной ткани (МПКТ) у больных раком молочной железы (РМЖ), получающих гормонотерапию ингибиторами ароматазы.

Задачи исследования: проведение денситометрии у больных РМЖ после окончания адъювантной химиотерапии и через 12 месяцев после гормонотерапии Анастрозолом 1 мг/сутки ежедневно.

Материалы и методы: 32 больных РМЖ pT2N0M0 стадией заболевания, в возрасте от 47 до 63 лет были разделены на 2 группы. Все больные перед проведением первичной денситометрии находились в менопаузе как после проведенной химиотерапии, так и в физиологической менопаузе. 1 группа — 18 больных, получивших после операции 4 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме FAC; 2 группа — 14 больных — получивших 4 курса монохимиотерапии Доцетакселом 80 мг/м².

Результаты: после проведенной адъювантной химиотерапии по данным денситометрии: в 1 группе у 10 больных, как и у 2 больных 2-ой группы, отмечен нормальный уровень МПКТ (Т-критерий колебался от +2 до -0,5), у 8 больных из 1 группы и у 10 больных 2-ой группы отмечена остеопения (Т-критерий от -1 до -1,5). Во 2-ой группе у 2 больных отмечено снижение МПКТ- Т-критерий до -3,5, что свидетельствовало о наличии остеопороза.

Через 12 месяцев после получения Анастрозола по 1 мг/сутки, была проведена повторная денситометрия в обеих группах: 1 группа- у всех больных отмечено снижение МПКТ- Т-критерий от -1 до -2, что соответствовало об остеопении, 2 группа — 9 больных с Т-критерием до -2 (osteопения), у 5 больных МПКТ с Т-критерием до -3, 5 — остеопороз.

Выводы: проведение гормонотерапии ингибиторами ароматазы у больных РМЖ, после проведенной адъювантной химиотерапии, особенно с включением Таксанов, требует динамического контроля МПКТ, для своевременной профилактики костно-деструктивных осложнений.

К лучевой симптоматике редких форм опухолей молочной железы

А.В. Мищенко, И.И. Семёнов, Е.А. Бусько, А.Н. Зайцев
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Анализ редко встречающихся новообразований возможен только в результате многолетнего сбора материала и в учреждении, куда стекаются непонятные, диагностически сложные наблюдения. Таковым является НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, одно из отделений которого специализируется на диагностике и лечении опухолей молочной железы. При выявлении изменений молочной железы основными методиками в Институте являются рентгенологические и эхографические.



Цели, задачи исследования. Уточнение рентгенологической и эхографической симптоматики внутрикистозных опухолей, а также лимфомы и порома молочной железы.

Материал и методы. Исследованы эхографически на аппаратах Hitachi HI Vision 900, Logiq-400, Aloka-650, Aloka-2000 датчиками 5—13 МГц 929 пациенток с верифицированными 895 (96,3%) карциномами молочной железы, 24 (2,6%) цистаденопапилломами этой железы, девятью (1%) поражениями ее при лимфоме, злокачественной поромой молочной железы. Среди раков встретилось 6 (0,7%) внутрикистозных форм. Этим же женщинам была выполнена рентгеновская маммография на разного типа отечественных и зарубежных маммографах. Были использованы также маммограммы, представленные больными для консультации из других медицинских учреждений.

Результаты. Рентгенологически можно было лишь предполагать наличие любой внутрикистозной опухоли по косвенным признакам, к которым во всех случаях относились неоднородность (частично повышенная плотность) тени кистовидного образования, в т.ч. появление неоднородности структуры кисты в динамике, повышение в динамике плотности кистозного образования, у 12 (40%) женщин— наличие или появление нечеткости и (или) неровности одного из контуров кисты, а в 8 (26,7%) наблюдениях— наличие либо появление мелких обызвествлений в области одного из контуров (стенок) кисты. При этом цистаденопапиллома сохраняла четкость контуров кисты, а рак в 3 (50%) случаях нарушал ее, давая возможность дифференциальной диагностики по данному признаку. Эхография позволяла непосредственно визуализировать опухолевые разрастания в кисте. Дифференциация злокачественного и доброкачественного внутрикистозного процесса была более легкой по ультразвуковой составляющей диагностического процесса. Цистаденопапиллома имела сравнительно правильную форму и однородную структуру, сравнительно небольшую площадь своего основания на стенке кисты (меньше половины поперечника образования). Утолщения в целом стенки кисты и перифокальных изменений эхогенности и структуры тканей вокруг кисты не отмечалось. Рак в кисте имел неправильную форму, стелющуюся вдоль стенки кисты, большую площадь основания на стенке кисты, неоднородную структуру, а в 3 (50%) наблюдениях— перифокальную инфильтрацию. Порома значительно увеличивала размеры соска, оставаясь в начальном этапе своего развития в пределах данной структуры. Лимфома, в отличие от большинства карцином (815 или 91,1%), не имела на маммограммах и эхограммах фиброзной реакции в области очага поражения. Рентгенологически также во всех случаях она не представлялась узловым образованием, а была похожа на участок локализованного аденоза.

Выводы. Злокачественные и доброкачественные внутрикистозные опухоли обычно имеют разные эхографические проявления. Злокачественная порома, прежде всего, отличается своей локализацией, непосредственным увеличением объема соска, а лимфомы—реже всего, отсутствием стромальной реакции в области патологического очага.

Профилактика длительной лимфорей после радикальных операций по поводу рака молочной железы

И. П. Мошуров, А. А. Михайлов, М. Б. Васильев, А. А. Овсянников, С. С. Гусев,
А. И. Козлов, Е. Н. З. Апольская, А. К. Мартынов, Г. А. Азаров, М. М. Васильева
БУЗ ВО ВОКОД, Воронеж

Наиболее частым ранним послеоперационным осложнением радикальной аксиллярной лимфодесекции продолжает оставаться длительная лимфорей, которая развивается у 5—85% больных. Подмышечная лимфаденэктомия приводит к образованию полости, размеры которой влияют на частоту лимфорей. Скопление жидкости в значительных количествах может привести к инфицированию раны, некрозу кожи, расхождению краев раны и др., следствием всего этого является более длительное нахождение больного в стационаре, увеличивается количество амбулаторных визитов к врачу, отсрочивается начало адъювантной терапии, увеличиваются финансовые затраты.

Основным методом профилактики длительной лимфорей у пациенток после радикальной аксиллярной лимфодесекции должна быть интраоперационная ликвидация «мертвого пространства».

Цель исследования—оценить результаты длительности, объёма и частоты возникновения лимфорей после радикальных операций по поводу рака молочной железы с использованием методики пластики подмышечной области композитным мышечным компонентом (малая грудная мышца и часть широчайшей мышцы спины).

В ОО № 10 БУЗ ВО ВОКОД с использованием данной методики профилактики длительной лимфорей у больных раком молочной железы прооперировано на данный момент 140 пациентов.

В раннем послеоперационном периоде контроль за наличием лимфы, после удаления дренажа (на 2—3 сутки), у всех пациентов, находящихся в стационаре осуществлялся на УЗИ аппарате марки MEDISON.

В двух случаях были выявлены осложнения в раннем послеоперационном периоде в виде кровотечений, которые были купированы в первые два часа после диагностирования.

Методика заключается в пересечении малой грудной мышцы у места прикрепления к ребрам и её ротация в область подмышечной ямки, мышцу подшивают к латеральной части клетчатки аксиллярной впадины, берётся пучок широчайшей мышцы спины и ротируется также в подмышечную область и подшивается, при этом латеральный кожный лоскут подшивают к боковой поверхности передней грудной стенки. Миопластика подмышечной области малой грудной мышцей и частью широчайшей мышцей спины является эффективным методом профилактики длительной лимфорей, что приводит к сокращению сроков пребывания пациента в стационаре, к повышению оборота койки, в сроки проводится адъювантное лечение и сокращению финансовых расходов на лечение. Получены следующие результаты:

- 1) Сокращена длительность пребывания пациента в стационаре в среднем с 25 дней, до 12 дней.
- 2) Не упущены сроки адъювантной терапии.
- 3) Амбулаторных визитов к врачу с целью пункционной эвакуации лимфы не было.



Таким образом, после анализа полученных результатов, можно сделать вывод, что миопластика подмышечной области малой грудной мышцей и частью широчайшей мышцей спины является одним из эффективных методов профилактики длительной лимфореи у больных раком молочной железы после радикальных операций, и это приводит к сокращению сроков пребывания пациента в стационаре, к повышению оборота койки, в сроки проводится адьювантное лечение и сокращаются финансовые расходы на лечение.

Эхография в дифференциальной диагностике опухолей молочных желез

Ф.Ф. Муфазалов, Р.Г. Валеев, Л.Р. Багаутдинова, Р.Н. Хабибуллина
*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ», Уфа;
ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РБ», Уфа;
ГБУЗ «Поликлиника №33 МЗ РБ», Уфа*

Проблема дифференциальной диагностики опухолей молочной железы (МЖ) остается актуальной задачей. Наиболее распространенным методом лучевой диагностики является рентгеновская маммография (РМ), однако точность РМ снижается, а иногда и сомнительна, при оценке так называемых рентгенологически «плотных» желез. Ультразвуковое исследование (УЗИ) в этих случаях является одним из методов выбора в диагностике заболеваний молочных желез.

Целью работы явилось определение возможности УЗИ в распознавании и дифференциальной диагностике опухолевой патологии МЖ.

Нами проанализированы результаты УЗИ 274 пациенток в возрасте от 17 до 68 лет, наблюдавшихся в Республиканском клиническом онкологическом диспансере, по поводу опухолевой патологии МЖ. Исследования выполняли на аппаратах HDI 1500 (Philips), в режиме реального времени широкополосным датчиком 5—12 МГц.

Более 46% (126 наблюдения) составили солидные опухоли, кистозные образования МЖ были выявлены у 74 (27,1%) пациенток, дисгормональные гиперплазии 53 (19,5%) случая и у остальных 21 (8,4%) женщин каких либо сонографических изменений со стороны МЖ выявлено не было.

Основными эхографическими признаками солидных доброкачественных опухолей были: наличие овальных по форме образований с четким контуром, довольно однородной структуры, подвижной при дозированной компрессии датчиком. Эхогенность узлов чаще всего была низкой по сравнению с нормальными железистыми структурами МЖ, но в ряде случаев визуализировали кальцинаты в виде гиперэхогенных образований дающих акустическую тень. Для злокачественных опухолей были характерны следующие сонографические признаки: неправильная форма, неровность контуров, наличие гиперэхогенного ободка и почти в половине случаев в опухоли выявляли микрокальцинаты.

Кисты МЖ имели вид анэхогенных образований округлой формы с тонкой стенкой, четкими ровными контурами и без каких либо внутренних включений, размерами до 40 мм. Наиболее часто они располагались в терминальной части млечного протока.

Для дисгормональных гиперплазий было характерно эхографическое утолщение стенок, увеличение просвета, неровность контуров протока и в ряде случаев в его

просвете выявляли пристеночные гиперэхогенные образования, паренхима МЖ имела более высокую эхогенность, чем в норме.

Таким образом, эхография является высокоинформативным методом диагностики опухолевых заболеваний молочных желез.

Основная роль метода, при этом, заключается в точной локализации опухолевого процесса, в распознавании кистозной или солидной структуры образования, состоянии регионарных путей лимфооттока.

О злокачественном генезе опухолей МЖ по данным УЗИ можно заключить лишь предположительно на основе косвенных признаков (наличие объемных образований с неровными контурами, неоднородной структуры с микрокальцинатами и гиперэхогенным ободком).

Для определения характера изменений проводят пункцию под ультразвуковым контролем с последующим морфологическим исследованием.

Значение радионуклидных методов в диагностике и определении степени распространенности рака молочной железы

С.Н. Новиков, С.В. Канаев, В.Ф. Семиглазов, П.В. Кривортько, П.И. Крживицкий, Т.Ю. Семиглазова, Е.А. Туркевич, В.Ф. Негусторов
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ», Санкт-Петербург

Значение радионуклидных методов для точной диагностики и определения степени распространенности рака молочной железы (РМЖ) изучено в группе из 232 женщин с подозрением и 51 больной с гистологически подтвержденным РМЖ. Проанализированы диагностические возможности планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ-КТ исследований с ^{99m}Tc -технетрилом (СМЖ), в том числе, при определении поражения регионарных лимфоузлов (ЛУ), выявлении мультифокального/мультицентричного (МФ/МЦ) характера РМЖ, оценке эффективности неoadъювантной полихимиотерапии. Кроме того, у 161 больной изучено значение ОФЭКТ-КТ исследований для повышения точности диагностики метастатического поражения скелета.

Результаты: Чувствительность (Ч), Специфичность (Сп) и общая точность (ОТ) СМЖ составили 94,8%, 72,5%, 90,9%. В группе из 36 женщин с образованиями молочной железы до 1 см СМЖ выявила 12 из 14 случаев РМЖ и отвергла РМЖ у 16 из 21 женщины с доброкачественными изменениями. Показатели Ч, Сп и ОТ в этой группе равнялись 86%, 76% и 80%, соответственно.

Возможности СМЖ при диагностике поражения подмышечных ЛУ оказались скромнее: Ч-0%, Сп-86%, ОТ-76%. Однако СМЖ позволила установить поражение парастернальных и надподключичных ЛУ у 8% и 6,3% больных РМЖ. СМЖ продемонстрировала высокую эффективность при определении МЦ/МФ характера РМЖ, который обнаружен в 14,8% случаев: 7,4%— МЦ and 7,4%— МФ. Для сравнения, маммография и УЗИ выявили МЦ/МФ РМЖ только у четверти указанных больных— в 3,7% наблюдений.

СМЖ является эффективным методом предсказания эффективности неoadъювантной полихимиотерапии. Сравнительный анализ данных СМЖ и гистологичес-



кого исследования удаленной опухоли показал, что Ч, Сп и ОТ СМЖ при оценке эффективности химиотерапии составили 82,4%, 91,2%, 88,2%.

Использование ОФЭКТ-КТ исследований может существенно повысить диагностические возможности остеосцинтиграфии. В частности, у 74 пациенток с неясными данными планарной сцинтиграфии ОФЭКТ-КТ позволил установить окончательный диагноз в 93% случаев. У 87 больных с нормальными планарными изображениями при ОФЭКТ-КТ в 9% обнаружены костные метастазы.

Заключение: методы радионуклидной диагностики играют существенную роль при установлении диагноза РМЖ, стадировании процесса и определении эффективности противоопухолевой терапии.

Оценка эффективности паллиативной химиотерапии у больных диссеминированным трижды негативным раком молочной железы

Р.В. Орлова, Н.В. Тюкавина

*Санкт-Петербургский государственный университет;
ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова» ФМБА, Санкт-Петербург*

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) составляет 15—20% от всех опухолей молочной железы и ассоциируется с молодым возрастом и плохим прогнозом с точки зрения показателей выживаемости. Трудность лечения данного фенотипа опухоли заключается в отсутствии стандартных маркеров чувствительности к противоопухолевой терапии.

Цель исследования: оценить эффективность стандартных режимов паллиативной химиотерапии у больных диссеминированным ТНРМЖ

Материалы и методы: в исследование включено 120 пациентов, получавших лечение в «Клинической больнице № 122 им. Л.Г. Соколова» и «Городском клиническом онкологическом диспансере» за период с 2008 по 2011 год. Средний возраст больных составил $55,5 \pm 11,8$ (24—86 лет). В качестве 1 линии у 34 больных (28,3%) использовались антрациклинсодержащие схемы, у 35 (29,2%) схемы не содержащие таксаны, антрациклины и препараты платины, у 27 (22,5%)— препараты платины и у 24 (20%)— таксаны. 2-ая линия терапии проведена 75 больным. Антрациклиновые антибиотики получали 9 (12%) пациенток, 11 (14,7%)— схемы не содержащие таксаны, антрациклины и препараты платины, 30 (40%)— препараты платины и 25 (33,3%)— таксаны. 3-я линия химиотерапии проведена 46 пациенткам. В качестве 3 линии у 15 больных (32,6%) использовались схемы не содержащие таксаны, антрациклины и препараты платины, у 16 (34,8%)— препараты платины и у 15 (32,6%)— таксаны.

Результаты: при проведении 1 линии химиотерапии общая частота объективных ответов (ОО) составила 22,5%. В группе пациентов, получавших схемы с включением антрациклинов, частота ОО составила 8,8%, средняя продолжительность эффекта— 11,3 мес., в группе пациентов, не получавших антрациклины и таксаны— 8,6%, средняя продолжительность эффекта— 10,1 мес., при проведении химиотерапии препаратами платины— 37,0%, средняя продолжительность эффекта— 9 мес., таксанами— 45,8%, средняя продолжительность эффекта— 9,3 мес. Медиана выживаемости

в первой группе составила 16,9 мес., во второй—11,8 мес., в третьей—15,0 мес., в четвертой—17,6 мес. ($p < 0,05$). При проведении 2 линии общая частота ОО составила 4%. В группе пациентов, получавших антрациклины и таксаны, ОО не зарегистрированы. В группе, где применялись препараты платины и прочие схемы частота ОО составила 6,7% и 9,1% соответственно. Медиана выживаемости в первой группе составила 13,2 мес., во второй—9,1 мес., в третьей—11,2 мес., в четвертой 10,6 мес. ($p = 0,3$). При проведении 3 линии объективные ответы не зарегистрированы. Медиана выживаемости в группе пациентов, где не использовались таксаны, антрациклины и препараты платины составила 6,7 мес., в группе, где использовались препараты платины—9,8 мес., таксаны—10,2 мес. ($p < 0,05$).

Выводы: показатели ОВ при использовании антрациклинов в 1 и 2 линиях терапии сравнимы с показателями ОВ при использовании таксанов и препаратов платины, и не сопровождается увеличением частоты ОО. Выявлено достоверно значимое увеличение частоты ОО при использовании схем на основе препаратов платины и таксанов в 1 линии терапии, а также увеличение показателей ОВ при использовании данных схем в 1 и 3 линиях в сравнении со схемами, не содержащими данных препаратов.

Первичные реконструктивные операции у больных раком молочной железы

Д. Д. Пак, Е. А. Рассказова
ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена МЗ РФ», Москва

В настоящее время первичные реконструктивные операции при раке молочной железы (РМЖ) являются, прежде всего, методом реабилитации больных, так как улучшают прогноз жизни, не препятствуют проведению лучевого лечения и лекарственной терапии. С помощью первичной пластики достигают хороших косметических результатов, а также снижается психологическая и физическая травмы для пациенток.

К органосохраняющим операциям относят радикальную и радикальную субтотальную резекцию молочной железы, которые отличаются объемом удаляемой молочной железы. К органудаляемым операциям относят радикальную подкожную мастэктомию, при которой удаляют всю железистую составляющую молочной железы. В зависимости от показаний выполняют необходимый объем оперативного пособия, также разработаны критерии противопоказаний к реконструкции молочной железы. Первичную пластику осуществляют в основном аутоотканями (фрагмент широчайшей мышцы спины, фрагмент большой грудной мышцы, а также их сочетание, ТРАМ-лоскут) или в комбинации с искусственными материалами (силиконовый эндопротез, сетчатый имплант). За последние пять лет число комбинированных пластик возросло за счет увеличения числа подкожных мастэктомий, а также применения новых экспандеров-эндопротезов Беккера, сетчатых имплантов.

В отделении общей онкологии МНИОИ им. П. А. Герцена выполнены 1295 операции с первичной реконструкцией (с 1992 по 2012 г.), из которых радикальная резекция у 349, радикальная субтотальная резекция у 274, радикальная подкожная мастэктомия у 672 больных.



Для реконструкции молочной железы использовали аутогкани пациентки в 51%, комбинированная пластика в 49%. Выбор реконструкции зависит от объема удаляемых тканей и размера молочной железы. Процент осложнений, связанный с реконструкцией молочной железы, достигает 3,2%.

Общая и безрецидивная пятилетняя выживаемость при I—IIA стадиях после радикальных резекций с пластикой составили 95,2% (89%) и 94,2% (86,8%), при IIB—IIIA стадиях— 87,5% (79,2%) и 79,2% (66,7%).

Общая и безрецидивная пятилетняя выживаемость при I—IIA стадиях после радикальных субтотальных резекций с пластикой составили 86,5% (68,8%) и 90,4% (87,3%), при IIB—IIIA стадиях— 86,1% (75%) и 82,1% (60,7%).

Общая и безрецидивная пятилетняя выживаемость при I—IIA стадиях после радикальных подкожных мастэктомий с пластикой составили 96,1% (89,1%) и 90,2% (84,9%), при IIB—IIIA стадиях— 84,4% (75%) и 94,3% (85,7%).

Наименьший процент рецидива 2,9% выявлен после подкожных мастэктомий, после радикальных резекций 3,4%, после радикальной субтотальной резекции в 5,7% случаев.

В 75% достигнуты отличные и хорошие косметические результаты. Органосохраняющие и органоудаляемые операции отвечают радикальности, принятой в онкологии, и в зависимости от стадии РМЖ объем удаляемых тканей разный и благодаря множеству способов реконструкции достигают симметрии с противоположной молочной железой. Органосохраняющие операции и радикальная подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией при РМЖ— метод реабилитации больных, как социальной, так и психологической.

Хирургический метод профилактики осложнений после радикальных операций на молочной железе по поводу рака

Д. Д. Пак, М. В. Ермощенко
ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена МЗ РФ», Москва

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) составляет 20,1% в структуре онкологических заболеваний у женщин. Абсолютное число впервые выявленных случаев РМЖ в России в 1998 г. составило 42 607, в 2010 г. уже 57 241. Основным методом лечения РМЖ является хирургический, частота ранних и поздних осложнений остается на высоком уровне. Регионарная лимфаденэктомия при радикальных мастэктомиях (РМЭ) приводит к лимфорее (ЛР), осложняющей течение послеоперационного периода, удлиняющей период реабилитации, приводящей к отсрочке адьювантного лечения у больных РМЖ. Длительная и обильная лимфорея приводит к развитию грубых рубцовых изменений в областях лимфаденэктомии, способствуя развитию постмастэктомического синдрома.

Цель работы: эффективная хирургическая профилактика послеоперационной лимфореи и постмастэктомического синдрома.

Материалы и методы. Изучены ближайшие результаты оперативного лечения 128 больных РМЖ, госпитализированных в МНИОИ им. П. А. Герцена. Контрольную группу составили 78 пациенток, которым была выполнена РМЭ по Madden по стандартной методике. В основную группу включены 50 больных РМЖ, 40% (20)

из которых находились в активном социально-трудовом состоянии. У 3 больных была выявлена 0 ст. РМЖ, 10—I, 13—IIА, 15—IIВ, 4м—IIIА, 4—IIIС, 1—IV. 50% пациенток имели сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Неoadьювантная полихимиотерапия была проведена 8% (4), предоперационная лучевая терапия—2% (1) больных. Пациентки с нормальной массой тела составили 28% (14), с избыточной массой—36% (18), I степенью ожирения—28% (14), II степенью ожирения—8% (4). Всем больным основной группы была выполнена РМЭ по Madden с модификацией последнего этапа—пластикой подмышечно-подключично-подлопаточной области композитным мышечным трансплантатом без установки вакуумного дренажа (патент на изобретение № 2427333).

Результаты. В контрольной группе средний объем ЛР составил 1746 мл при среднем количестве эвакуаций лимфы (КЭЛ)—9, ранние раневые осложнения выявлены у 17 (21,8%) больных, постмастэктомический отек (ПМОК) I—II степени—у 48%, болевой синдром—у 32,7%. В основной группе у 88% (44) пациенток ЛР не было. У 1 больной (2%) общий объем ЛР составил 240 мл, КЭЛ—6. У 2 пациенток общий объем ЛР составил 40 мл при однократной пункции, у 3-х—60 мл при 3-х-кратной пункции по 20 мл. Таким образом, средний объем ЛР составил 16 мл, что на 99,1% меньше, чем в контрольной группе, КЭЛ—0,4. Воспалительные изменения в области раны отмечены у 1 пациентки, болевой синдром присутствовал у 24% (12), был купирован через 6 дней применением нестероидных противовоспалительных средств, ранний преходящий ПМОК зафиксирован у 14% (7) больных.

Выводы. Методика пластики подмышечно-подключично-подлопаточной области композитным мышечным трансплантатом при РМЭ позволила исключить послеоперационную ЛР у 88% больных РМЖ, выполнить всем пациенткам бездренажную РМЭ. Модификация последнего этапа РМЭ может быть рекомендована к широкому использованию в хирургических стационарах онкологического профиля.

Плоскоклеточный рак молочной железы, возможности цитологической диагностики. Описание клинического наблюдения

Е. Е. Палкина, Е. Н. Алленова

ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов

Плоскоклеточный рак—форма метапластического рака, аналогичного сходным формам других локализаций. Относится к редкой форме рака молочной железы и составляет около 1—2% инвазивного рака молочной железы, встречается обычно в пожилом возрасте.

Клинические проявления неспецифичны и сходны с признаками протокового рака. Макроскопически представлен опухолевым узлом диаметром 1—10 см, часто содержащим кистозные полости, обуславливающие размеры опухоли.

В «чистом виде» опухоль встречается редко, чаще она представляет собой участки плоскоклеточной дифференцировки в опухоли, имеющей строение протокового рака. Прогностически принципиально не отличается от других типов рака, в частности протокового. Он редко метастазирует в лимфатические узлы, даже при крупных размерах первичного узла. Под микроскопом, как правило, это ороговевающий плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки.



Приводим описание клинического наблюдения.

Пациентка Т., (74 года) обратилась с жалобами на наличие образования в правой молочной железе. Опухоль увеличивалась в течение 3—4 лет, около 6 месяцев назад появились флюктуация и истончение кожи. На маммографии—образование в верхнем наружном квадранте правой молочной железы до 6см, округлое с относительно четкими контурами. Объективно: опухоль в верхнем наружном квадранте правой молочной железы, диаметром около 6см, плотно-эластичная, безболезненная, с участком флюктуации, гиперемией и истончением кожи над образованием. Подмышечные, надключичные лимфоузлы не увеличены.

Пункция опухоли производилась дважды с получением бурого жидкого содержимого кистозной полости — 100 и 120 мл. Цитологическое исследование №Х: В препаратах обилие эритроцитов, элементов воспаления, некротических масс и клеточного детрита. Сохранных опухолевых клеток не выявлено. Цитологическое исследование №Х: В препаратах на фоне выше описанного выявлены разрозненные полиморфные клетки, соответствующие плоскоклеточному раку ороговевающему.

Больной выполнена мастэктомия по Маддену. Макроскопически опухоль имела вид кистозной полости размером 6см с утолщенными шероховатыми стенками до 1,4см и жидким желтовато-бурым содержимым. Гистологическое исследование №Х: Инфильтрирующий протоковый рак с очагами плоскоклеточного ороговевающего рака. В регионарной жировой клетчатке метастазов не выявлено. В 5-ти л/узлах картина липоматоза. Иммуногистохимическое исследование: Ег-рецепторы (0), Рг-рецепторы (0), HER-2-рецепторы (+1), Ki-67: ядерная экспрессия менее 14% опухолевых клеток.

Пациентке в адьювантном режиме ДГТ и ПХТ не проводились из-за сопутствующей патологии. В настоящее время ведется наблюдение. Данных за рецидив и наличие метастазов не выявлено (период наблюдения 10 месяцев).

Выводы: 1. Представлен редкий клинический случай плоскоклеточного рака молочной железы, вызывающий некоторые трудности в дифференциальной диагностике для клинициста и морфолога. 2. Особенности цитологической картины с учетом клинико-рентгенологических данных в совокупности должны стать основой точной и достоверной диагностики плоскоклеточного рака молочной железы на дооперационном этапе. 3. Местное распространение опухоли при отсутствии регионарных метастазов и относительно благоприятный прогноз совпадает с литературными данными по данной патологии.

Цитологические и гистологические параллели при диагностике рака молочной железы

Е. Е. Палкина, Е. Н. Алленова, Е. В. Панкова

ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных и тяжелых онкологических заболеваний у женщин. Ведущую роль в диагностике опухолей молочной железы и выборе методов лечения играют морфологические методы—цитологический и гистологический, специфичность и чувствительность которых составляет 80—100%. Цитологический метод технически прост, быстр, сравнительно дешев, малотравматичен для пациентки. Цитолог, как и патологоанатом, для адекватной оценки характера процесса должен располагать необходимыми

клиническими данными. В клинике тактика лечения определяется на основании цитологического и клинико-рентгенологического диагноза. Материал получают при аспирационной пункции тонкой иглой (АПТИ). Достоверность цитологической диагностики РМЖ одна из самых высоких в цитологии, совпадение цитологического диагноза с гистологическим диагнозом составляет 98—99%, что соответствует данным литературы. Заключение формулируют по совокупности признаков при достаточном количестве клеточного материала. Попытка оценить мазок по неадекватно взятому материалу—наиболее частая причина ошибочных заключений. Критерием достоверности цитологического метода являются результаты сопоставления с плановым гистологическим исследованием.

Цель исследования: сопоставление цитологического диагноза РМЖ с указанием формы с результатом последующего гистологического исследования за трехлетний период, ретроспективный анализ цитограмм для уточнения диагностических критериев и анализ причин ошибок в определении гистологической формы рака.

Материалы и методы: исследовали цитологический материал, полученный при АПТИ молочных желез у 737 женщин в возрасте 26—83 лет, оперированных в ГБУЗ «ГООКД» в период 2010—2012 гг. Цитологические препараты были приготовлены обычным способом, результаты сопоставляли с гистологическим исследованием операционного материала. Одним из важных прогностических факторов при РМЖ является морфологическая структура опухоли. Современное цитологическое исследование позволяет не только диагностировать рак: разработаны критерии диагностики различных гистологических типов инвазивного РМЖ.

Проведено сопоставление результатов цитологического исследования РМЖ на дооперационном этапе с окончательным гистологическим исследованием. Ретроспективно пересмотрены и повторно проанализированы цитологические препараты для поиска цитологических признаков каждой гистологической формы опухоли с учетом данных литературы и гистологических диагнозов, установленных в патологоанатомической лаборатории.

Результаты исследования: результаты цитологического и гистологического исследования РМЖ в 2010—2012 гг. сопоставлены и совпали в 98% наблюдений. Гистологическая форма РМЖ при цитологическом исследовании на дооперационном этапе установлена в 77% случаев. Диагностика долькового рака наиболее сложна для цитолога. Полученный материал при АПТИ оказался неинформативным (неудачная пункция, дольковые и скirrosные формы рака) в 5—10% случаев.

Выводы: 1. Цитологическое исследование материала, полученного при АПТИ, является высокоэффективным и достоверным методом диагностики РМЖ. 2. Дифференциально-диагностические цитологические критерии различных гистологических форм РМЖ позволили установить гистологическую форму опухоли на предоперационном этапе, совпадение с гистологическим диагнозом составило 98%. 3. Возможность морфологического определения гистологического типа и степени дифференцировки опухоли позволяет высказаться о прогнозе РМЖ и отдаленных результатах лечения.



Фенотипические и ростовые характеристики мезенхимных стромальных клеток жировой ткани пациентов с опухолями молочной железы

опухоли

МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. А. Пиневиц, М. П. Самойлович, О. А. Шашкова, В. Н. Польшалов, В. Б. Климович
ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»,
Санкт-Петербург

Мезенхимные стромальные клетки (МСК), выделенные из жировой ткани, рассматривают в качестве возможных кандидатов для восстановительной терапии пациентов, подвергавшихся лучевой и полихимиотерапии. Стволовые клетки аутологичного происхождения считаются наиболее безопасными. Однако вопрос соответствия стволовых клеток пациентов со злокачественными новообразованиями минимальным критериям, разработанным международным обществом клеточной терапии (ISCT) для определения этих клеток как МСК, остается малоизученным.

Целью работы было определение соответствия ростовых, иммунофенотипических и дифференцировочных характеристик МСК, выделенных из жировой ткани пациентов с опухолями молочной железы, минимальным критериям ISCT. Образцы подкожной жировой ткани были получены от пяти пациентов в ходе операций по поводу опухолей молочной железы. Двое из них до операции подвергались лучевой и полихимиотерапии. Контролем служили МСК из липоаспираатов двух условно здоровых доноров. Клетки выделяли по стандартной методике и инкубировали в газовой фазе с 5% CO₂ и 20% O₂. Поверхностные маркеры МСК выявляли на проточном цитофлуориметре FACSCalibur BD с помощью меченных флуорохромами моноклональных антител.

На первых 2-х пассажах культивирования время удвоения популяций МСК здоровых доноров и пациентов, не получавших лучевой и полихимиотерапии, варьировало индивидуально в пределах от 60 до 220 часов. Наибольшую скорость пролиферации наблюдали на 3—6 пассажах, затем рост культур замедлялся. На первом пассаже время удвоения адгезировавших клеток пациентов, получивших лучевую и химиотерапию, составляло 299 и 592 часа. После одного-двух пересевов клетки от обоих пациентов, получавших полихимиотерапию, прекращали пролиферацию.

Изучение поверхностных антигенов МСК показало, что наиболее стабильно на клетках всех исследованных образцов представлены антигены CD29, CD44, CD73, CD90 и CD166, характерные для стволовых клеток. Процент клеток, экспрессирующих антигены CD10, CD54 и CD105, значительно различался в образцах от разных индивидов и варьировал в процессе пассирования. Эти изменения были в равной степени характерны как для МСК здоровых доноров, так и для МСК пациентов со злокачественными новообразованиями.

Было показано, что МСК здоровых доноров и МСК пациентов до комбинированного лечения способны к адипогенной и остеогенной дифференцировке после добавления в ростовую среду дифференцировочных стимулов.

Таким образом, по совокупности ростовых, иммунофенотипических и дифференцировочных характеристик адгезировавшие клетки жировой ткани, полученные от пациентов с опухолями молочной железы, полностью соответствуют минимальным критериям ISCT и могут быть определены как МСК. Адгезировавшие клетки пациентов после полихимиотерапии не были способны пролиферировать в условиях культуры.

Отдаленные результаты консервативного хирургического лечения рака молочной железы

П. М. Пихут, И. П. Гаврилащенко, А. Г. Кучиеру, Е. Н. Кудина, А. И. Котруцэ
ПМСУ Институт Онкологии, Кишинев

Цель исследования: сохранение молочной железы при операбельном раке молочной железы без применения реконструктивно-пластического этапа.

Материалы и методы: материалом настоящего исследования явились больные РМЖ, которым с 11.1994 по 12.2009 гг. произведена радикальная субтотальная мастэктомия (патент №.1192 от 31.04.1999 и №.1697 от 31.07.2001 г.). Все больные отказались от радикальной классической мастэктомии. Всего прооперировано 209 пациенток. Распределение по возрасту: 30—39 лет—42 (20,1%), 40—49 лет—101 (48,3%), 50—59 лет—48 (23,0%), >60—18 (8,6%). По стадиям заболевания: I ст.—53 (25,4%), IIa—81 (38,8%), IIб—54 (25,8%) и III—21 (10%). По локализации опухоли: верхне-наружный квадрант—87 (41,6%), граница верхних квадрантов—73 (34,9%), верхневнутренний квадрант—35 (16,8%), другие—14 (6,7%). У 64 (30,6%) пациентки диагноз до операции не был доказан. В этой группе лечение было начато с секторальной резекции со срочным гистологическим исследованием. Все остальные пациентки в предоперационном периоде получили курс лучевой терапии в режиме обычного фракционирования и 79 (37,8%) курсы адъювантной полихимиотерапии, гормонотерапии, лучевой терапии. Методика оперативного вмешательства предусматривает специальный разрез, при котором удаляется как минимум 2/3 ткани молочной железы с центральной частью с сохранением сосково-ареолярного комплекса и субмаммарной складки. При ушивании выполняется подтягивание и поворот сосково—ареолярного комплекса.

Полученные результаты: больные прослежены от 6 месяцев до 15 лет, местные рецидивы развились у 16 пациенток. У 5 больных развился РМЖ противоположной молочной железы. У 2 развился рак Педжета соска и им выполнено удаление оставшейся части молочной железы (через 1,5 и 2,5 года после первой операции). У 35 (16,0%) развились отдаленные метастазы, причем у 13 из них одновременно с внутрикожными метастазами в оставшуюся часть молочной железы. 9 пациенток (4,3%) прооперировано по поводу гранулем п/о рубца или оставшейся ткани молочной железы. Умерло 28 (13,4%) человек. Претензий к форме оставшейся молочной железы не было. Мы оставляли за пациентами возможность, по желанию, корректировать здоровую молочную железу. Такая операция выполнена 1 пациентке.

Выводы: полученные результаты показывают, что разработанная операция может являться альтернативой радикальной мастэктомии с применением реконструктивно-пластического этапа. Ее можно применять по более широким показаниям при операбельном РМЖ.



**Пути достижения максимального эстетического результата
кожесохраняющей мастэктомии у онкологических
больных**

опухоли

МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ю. В. Пржедецкий

*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ,
Ростов-на-Дону*

Удаление участков кожи при выполнении различных объемов операции при раке молочной железы приводит к выраженной, иногда невозполнимой потере пространственной геометрии кожи органа. При этом возникает необходимость компенсации удаленного фрагмента кожи как по форме, так и по площади. Современные способы реконструкции в виде экспандерной дермотензии не позволяют получить прирост кожи, абсолютно конгруэнтный утерянному. Лоскутная пластика способствует появлению островкового фрагмента на железе, окруженного кольцевидным рубцом и отличающегося по цвету, фактуре, текстуре и толщине кожи. Приведенные факты не могут не снижать эстетический эффект реконструктивной маммопластики и настоятельно требуют поиска более совершенных подходов к данному виду операций.

Цель исследования: разработка кожесохраняющей радикальной мастэктомии с одномоментной реконструкцией органа силиконовым имплантатом с условием максимальной эстетичности результата.

Материал и методы: в течение последних 2 лет выполнено 29 одномоментных вмешательств. Слева—17. Показания: узловой моноцентрический рост опухоли, стадия процесса не выше T2N1bM0, малый и средний размер молочных желез, степень мастоптоза не выше II. Особое внимание уделяли предоперационной разметке и подбору имплантата. Данный вид оперативного вмешательства проводили двумя способами: с использованием только вертикального доступа по передней аксиллярной линии с переходом на железу или с дополнением инфрамаммарным разрезом по Thomas. Ткань молочной железы удалялась единым блоком с подкрыльцово-подлопаточной клетчаткой, содержащей регионарный лимфатический коллектор. В 4 случаях мы сочли возможным ограничиться простой подкожной мастэктомией без удаления регионарного подмышечного коллектора. Показаниями к данным вмешательствам стали: небольшие размеры опухоли (менее 1,5 см), отсутствие признаков поражения лимфоузлов по данным физикального и аппаратного исследования, низкие индекс пролиферации (менее 15%) и степень гистологической злокачественности, молекулярно-генетический подтип—люминал А (по данным предоперационной core-биопсии). При использовании инфрамаммарного разреза доступ к ткани молочной железы и завершение операции осуществляли согласно разработанному нами оригинальному способу, учитывающему фасциальную анатомию субмаммарного региона. Ни в одном случае не использовали мобилизацию мышц для укрытия имплантата, последний всегда располагался в подкожном ложе. Все больные подверглись лучевой терапии в адьювантном режиме. Химио- и/или гормонотерапию получали в зависимости от показаний (биологических свойств опухоли).

Результаты исследования: ни в одном случае не зарегистрировано прогрессирования заболевания и экстрезии имплантата. В 2 случаях сформировались напряженные перипротезные гематомы, удалены через дренажную трубку посредством шприцевой аспирации. Капсулярная контрактура сформировалась у 20 больных, однако в подавляющем большинстве (16) невыраженная—I и II степени.

Вывод: данный подход позволил получить максимально возможные эстетические результаты реконструктивной маммопластики на современном этапе, без ухудшения онкологической составляющей лечения рака молочной железы.

Некоторые аспекты применения современных технологий ультразвуковой диагностики в реконструктивной онкохирургии молочной железы и кожи

Ю.В. Пржедецкий, Н.А. Максимова, В.В. Позднякова, О.В. Хохлова
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Целью данной работы была оптимизация УЗИ у больных с заболеваниями— рак молочной железы, меланомы и рак кожи.

УЗИ проведены у 92 больных РМЖ 1-2 стадий после операции (мастэктомия или радикальная резекция с (аллопластикой) для оценки акустических характеристик имплантатов.

У больных с меланомой кожи (87) оценивался уровень инвазии и васкуляризация опухоли, планирование и проведение под УЗ-контролем неоадьювантной локальной химиотерапии, виртуальное моделирование объема эксцизии в режимах трехмерных ультразвуковых реконструкций.

У пациентов с меланомой (9) и плоскоклеточным раком кожи нижних конечностей (15) производился поиск и маркировка перфорантных сосудов для осуществления пластики островковыми кожно-фасциальными лоскутами.

УЗИ выполнялись линейными датчиками (5—17 МГц) на сканерах «IU 22 PHILIPS» и «NDI 4000» в режимах цветового и энергетического доплеровского картирования кровотока (ЦДК, ЭДК).

В результате УЗИ определили, что акустическая характеристика имплантатов после маммопластики и лучевой терапии у всех больных при РМЖ без признаков деструкции. У пациентов с меланомой кожи УЗИ до операции выявило глубину инвазии по Breslow с точностью 90%. Многопланный дизайн трехмерных реконструкций ультразвуковых изображений позволил произвести виртуальное компьютерное индивидуализированное хирургическое моделирование операций при меланоме у 25 больных. Кроме того, результаты ультразвуковой доплерографии и доплерометрии позволили уточнить интенсивность и характер васкуляризации меланомы кожи, что имело определенное значение для оптимизации лечения и прогнозирования процесса. Под ультразвуковым контролем была выполнена паратуморальная локальная неоадьювантная химиотерапия 68 больным с меланомой кожи. У больных с меланомой и плоскоклеточным раком кожи нижних конечностей по результатам доплерографии в режимах ЦДК, ЭДК было установлено преимущество пластики кожным лоскутом на перфорантных сосудах, улучшающей функциональные показатели, безрецидивный период, а так же удовлетворительные эстетические результаты в 92,9% случаев по сравнению с другими способами (67,7%).

Таким образом, УЗИ с применением современных технологий ультразвуковой диагностики играли важную роль в выборе тактики хирургического вмешательства и в мониторинге.



Подтипы рака молочной железы**ОПУХОЛИ****МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Е. А. Рассказова, Д. Д. Пак
ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена МЗ РФ», Москва

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре злокачественных новообразований у женщин. Данное заболевание является гетерогенным, оказалось, что часть опухолей происходит из люминального эпителия, окружающего протоково-дольковую единицу, а часть из базального.

По сути, сама классификация выстроена на учете таких характеристик, как клетка-прародительница (люминальный или базальный эпителий); присутствие или отсутствие в опухоли стероидных рецепторов и рецепторов HER2 (ErbB-2)— рецепторной тирозинкиназы, входящей в семейство эпидермального фактора роста; пролиферативный потенциал; наличие или отсутствие цитокератина 5/6, характерного для миоэпителиальных (базальных) клеток.

Проанализированы 438 радикальных резекций с/без пластики молочной железы. Общее число больных—435, у 3 пациенток синхронный рак молочных желез, во всех 3 случаях была выполнена двухсторонняя радикальная резекция.

Распределение пациенток по стадиям: 0 ст—5 (1,1%), I ст—181 (41,3%), IIА—154 (35,3%), IIБ—44 (10%), IIIА—51 (11,6%), IIIБ—1 (0,2%), IIIС—2 (0,5%).

За 5 летний срок наблюдения диагностировано 9 (2,1%) рецидивов. До 10 летнего срока наблюдения рецидивы диагностированы в 22 (5,1%) случаях. Одномоментное появление рецидива и отдаленных метастазов диагностировано в 5 случаях.

Таким образом, на 1-м месте процент рецидива после органосохраняющих операций на молочной железе выявлен при HER2-подтипе РМЖ и составил 10%, на 2-м месте при тройном негативном РМЖ—6,1%, на 3-м месте—люминальный А подтип—4,7%. Соответственно зная до начала лечения подтип РМЖ можно прогнозировать процент рецидива и отказаться от органосохраняющей операции, выполнив радикальную мастэктомию по Маддену.

Метастазы РМЖ диагностированы одинаково при трижды-негативном РМЖ и HER2-подтипе—10,2 и 10% соответственно.

Таким образом, разделение РМЖ на подтипы— это, прежде всего, поиск особенностей рецидивов и отдаленного метастазирования, а также анализ возможностей разных подходов к лечению столь гетерогенного заболевания. Несомненно, научный поиск будет продолжен, так как лечение данного заболевания важно как в социальном, так и в экономическом плане.

Рецидивы после радикальных подкожных мастэктомий

Е. А. Рассказова, Д. Д. Пак
ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена МЗ РФ», Москва

Радикальную подкожную мастэктомию относят к органудаляемой операции, при этом сохраняют кожу молочной железы, сосково-ареолярный комплекс, субмаммарную складку, удаляют всю ткань железы вместе с подмышечными, подключичными и подлопаточными лимфатическими узлами. Для одномоментной реконструк-

ции используют аутотрансплантаты (большая грудная мышца, широчайшая мышца спины, прямая мышца живота) и комбинированную пластику с эндопротезом.

В МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 1997 по 2011 г. 642 больным раком молочной железы (РМЖ) выполнены радикальные подкожные мастэктомии с первичной реконструкцией. Распределение больных по стадии опухолевого процесса следующее: 0 (TisN0M0)—18 (2,8%), I—141 (22%), IIА—245 (38,2%), IIВ—115 (17,9%), IIIА—87 (13,5%), IIIВ—3 (0,5%), IIIС—22 (3,4%) IV—5 (0,8%), у 6 (0,9%) пациенток операция выполнена после рецидива РМЖ.

Рецидивы рака выявлены у 28 (4,4%) больных. Сроки возникновения рецидивов от 8 месяцев до 9 лет. Наименьший процент рецидива диагностирован при I стадии—2,2%, а наибольший при IIIС стадии—9%. У трех пациенток при динамическом наблюдении выявлен рак Педжета соска. В 11,1% случаев проведены курсы полихимиотерапии, так как рецидив в молочной железе был диагностирован одновременно с отдаленными метастазами. В 88,9% выполнена операция—от секторальной резекции до удаления оставшейся части молочной железы. При этом сохранение молочной железы после рецидива РМЖ было возможным в 55,6% случаев, что несомненно повышает качество жизни пациенток даже после рецидива. У 51,6% пациенток проведена лучевая терапия после хирургического лечения рецидива, лекарственная терапия в 92,6% случаев. На появление рецидивов влияет локализации опухолевого процесса, возраст пациентки, данные иммуногистохимического исследования, гистологическая характеристика опухоли, стадия заболевания.

Подкожная радикальная мастэктомия с одномоментной реконструкцией является радикальной операцией и улучшает качество жизни больных. В случае возникновения рецидива применяют хирургический метод лечения, при необходимости, дополненный лекарственной и лучевой терапией.

Иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии топоизомеразы II α в клетках карциномы молочной железы

С.В. Сазонов, Е.А. Новикова, Е.В. Арутюнян

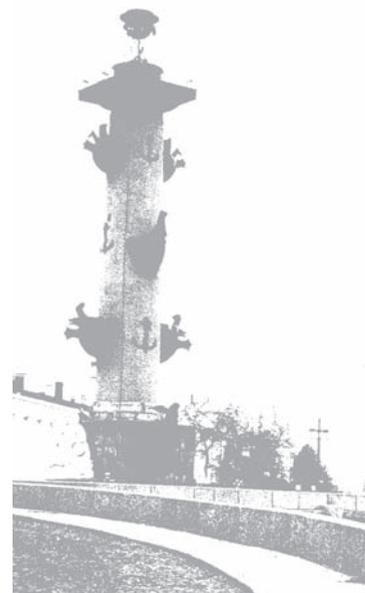
ГБУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург;

ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия», Екатеринбург

В настоящее время показано, что у больных с ER отрицательной экспрессией РМЖ, получающих неадекватную химиотерапию, чаще регистрируется полный морфологический регресс опухоли, в то время как при ER положительных опухолях такая терапия не будет иметь такого результата [3]. Появились наблюдения, позволяющие ставить вопрос о идентификации тех ER+ больных, которым оказалось бесполезно и даже противопоказано назначение тамоксифена, хотя есть сведения, что при назначении антрациклинов положительный эффект более вероятен, если в опухоли активирована мишень этой группы— топоизомераза—2 альфа [1,4], которая в настоящее время не определяется и не учитывается при назначении пациенту химиотерапии [2].

Задача исследования. В работе определялись уровни экспрессии топоизомеразы II α у пациенток с раком молочной железы (РМЖ).

Материал и методы: исследованы биоптаты опухоли 265 пациенток иммуногистохимическим (ИГХ) методом на экспрессию топоизомеразы II α и Ki-67. Иммуногис-



РАЗДЕЛ 4

ОПУХОЛИ

МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

тохимические исследования выполнены с использованием автоматической системы Universal Staining System для проведения ИГХ окрашивания Autostainer Dako (Дания) и моноклональных мышиных антител Ki67 и Топоизомеразы Па (Dako Cytomation). Оценку ИГХ реакции проводили путем определения % клеток, ядра которых экспрессируют исследуемые антигены.

Результаты. все 265 образца были исследованы на экспрессию Ki-67 и топоизомеразы Па. В том случае, если экспрессия Ki-67 была равна, либо ниже экспрессии топоизомеразы Па, уровень экспрессии топоизомеразы признавалась нормальной. Если экспрессия топоизомеразы превышала экспрессию Ki-67, уровень ее экспрессии признавался повышенным. В нашем исследовании повышенный уровень экспрессии топоизомеразы Па обнаружен лишь в 8,3% случаев. Кроме того, экспрессия топоизомеразы Па ассоциировалась с высокой пролиферативной активностью опухоли, низким содержанием гормональных рецепторов, анеуплоидией и гиперэкспрессией Her2/neu. С одной стороны, гиперэкспрессия топоизомеразы Па связана с лучшим связыванием антрациклинов с ДНК и, как следствие, с лучшим ответом на терапию, с другой стороны, гиперэкспрессия топоизомеразы Па в долгосрочной перспективе является неблагоприятным фактором.

Выводы: в ходе исследования было выяснено, что карцинома молочной железы значительно отличается по уровням экспрессии топоизомеразы Па у разных пациентов РМЖ. Определение топоизомеразы Па у больных РМЖ способствует более полной молекулярно-биологической характеристике РМЖ, которую следует учитывать при назначении химиотерапии так, как только гиперэкспрессия топоизомеразы Па определяет лучший ответ опухоли на проводимую терапию при назначении антрациклинов. Определение уровня экспрессии топоизомеразы Па должно стать составляющей частью исследования карциномы молочной железы.

Прогностическое значение показателя толщины кожи при отечной форме рака молочной железы

Э.К. Сарибекян, Д.Д. Пак, С.О. Степанов
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ», Москва

Главный и обязательный признак наличия и диагностирования отечной формы рака молочной железы (ОФРМЖ) является отек кожи МЖ без подлежащей опухоли. Наличие отека кожи констатируют по характерной клинической картине — симптому «лимонной корки». До недавнего времени диагноз ОФРМЖ ставили клинически, на «глазок», выискивая симптом лимонной корки. При невыраженных симптомах, наличие или отсутствие отека являлось предметом споров на консилиумах и ошибок в диагностике. Лучевые и морфологические методы диагностики затруднялись в диагностировании отека, в связи с отсутствием четких патогномических признаков.

Мы предложили систему количественного определения выраженности отека кожи, что необходимо для диагностирования отека, мониторинга эффективности предоперационной химиотерапии и для прогноза лечения, т.к. в отличие от узловых форм рака, при отечной форме, критерием эффективности лечения является не только уменьшение размера опухоли, но и динамика отека кожи. А если учесть, что при отечной форме опухолевый узел во многих случаях определяется нечетко, то значение определения состояния кожи возрастает.

Изучена толщина кожи у 100 больных. Применяемые методы— пликометрия (с применением калипера), УЗИ (датчик 9—14 МГц), цифровая маммография. Средний показатель толщины кожи, определяемый вышеуказанными методами имел практически одинаковые значения и составил $5,6 \pm 0,26$ мм, $5,5 \pm 0,22$ и $6,1 \pm 0,28$ мм соответственно ($p < 0,001$).

Все вышеуказанные методы применимы для при первичного диагностировании отека, однако для мониторинга динамики толщины кожи с целью определения эффекта предоперационной химиотерапии наиболее практично использование УЗИ, которое позволяет одновременно изучать и состояние регионарных лимфоузлов и первичной опухоли.

Эхографически утолщение кожи МЖ выявлено у 97 из 100 больных, показав чувствительность метода аналогично цифровой рентгеновской маммографии. В 3 случаях показатели эхографической толщины кожи соответствовали норме— 1,8—2 мм, несмотря на наличие симптома «лимонной корки» и рентгенологических признаков отека. Среднее значение толщины кожи— 5,5 мм, минимальное— 1,8, максимальное— 10 мм. Большинство случаев распределились в интервале 3—7 мм.

Важное значение показателя толщины кожи подтверждается также изучением отдаленных результатов лечения. При толщине кожи меньше 6 мм среднее время безрецидивной выживаемости составило $43,6 \pm 3,0$ месяца (ДИ 95%, 37,9—49,4), при толщине кожи больше, либо равной 6 мм— $32,2 \pm 2,9$ месяца (95% ДИ, 26,6—37,9).

Таким образом, применение лучевых методов диагностики позволяет выявлять утолщение кожи по сравнению с симметричным участком здоровой МЖ. Асимметричное утолщение кожи более 3 мм свидетельствует о наличии отека. Толщина кожи свыше 6 мм является неблагоприятным фактором прогноза лечения отечного рака молочной железы.

Лечение операбельного рака молочной железы с тройным негативным фенотипом

М.А. Секундова, В.И. Борисов, С.А. Поликарпов
ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1» ДЗМ, Москва

В настоящее время для выработки адекватного плана лечения рака молочной железы (РМЖ) учитывается не только количественная характеристика опухоли: размеры первичного очага (T), число регионарных метастазов (N) и наличие отдаленных метастазов (M), но и обязательное проведение молекулярно-генетического фенотипирования опухоли молочной железы и метастазов. На основании современной молекулярно-биологической характеристики РМЖ выделяют следующие фенотипы первичной опухоли молочной железы: люминальный А: ER (+) и/или PgR (+), Her2-neu (-), низкий уровень Ki67 (<14%); люминальный В: ER (+) и/или PgR (+), Her2-neu (-), высокий уровень Ki67 (>14%); не люминальный: ER (-), PgR (-), Her2-neu (+); тройной негативный (базальноподобный): ER (-), PgR (-), Her2-neu (-) (Sotiriou С., Neo S.Y., McShane L.M. et al. 2003).

Тройной негативный РМЖ составляет около 20% всех опухолей молочной железы и характеризуется агрессивным течением, быстрым метастазированием, снижением продолжительности жизни.



В исследование было включено 128 больных с операбельным тройным негативным РМЖ со сроком наблюдения 5 и более лет. Распределение пациентов по стадиям РМЖ: T1N0M0— 33 (25,8%), T1N1M0— 3 (2,3%), T2N0M0— 39 (30,5%), T2N1M0— 28 (21,9%), T1N2M0— 1 (0,8%), T2N2M0— 1 (0,8%), T46N0M0— 3 (2,3%), T46N1M0— 15 (11,7%), T46N2M0— 5 (3,9%). Всем больным было проведено хирургическое лечение: радикальная резекция— 25 (19,5%), РМЭ по Мадден— 57 (44,5%), РМЭ по Пейти— 43 (33,6%), РМЭ по Холстеду— 3 (2,4%), из всей группы 97 (75,8%) пациентам операция была выполнена на первом этапе лечения. 31 (24,2%) пациенту была проведена неоадьювантная химиотерапия; из них 29 больным— по схеме CAF и 2— по схеме AC. У 8 (25,8%) пациентов отмечена полная регрессия опухоли, у 13 (41,9%)— частичная регрессия, у 6 (19,4%)— стабилизация, у 4 (12,9%)— прогрессирование. 70 (54,7%) больным была проведена адьювантная химиотерапия: 46 (65,8%)— по схеме CAF, 16 (22,8%)— по схеме AC, 5 (7,1%)— по схеме 5-фторурацил + доксорубин, 3 (4,3%)— по схеме абитаксел + доксорубин. При проведении химиотерапии отмечены осложнения: лейкопения— 43 (51,5%), стоматит— 31 (44,3%), тошнота, рвота— 26 (37,1%), диарея— 13 (18,6%), тромбоцитопения— 5 (7,1%). 39 (30,5%) больным была проведена послеоперационная лучевая терапия. На втором году наблюдения у 3 (2,3%) пациентов был выявлен локальный рецидив (ст. ШБ). Сроки диагностики гематогенных метастазов: < 1 года— 5 (3,9%), 1,1-2 года— 11 (8,6%), 2,1-3 года— 7 (5,5%), 3,1-4 года— 5 (3,9%), 4,1-5 лет— 1 (0,8%), более 5 лет— 0. Локализация метастазов: кости— 8, легкие— 4, надключичные лимфоузлы— 4, печень— 4, плевра— 3, кожа— 1, головной мозг— 1, головной мозг и кости— 1, легкие и кости— 1, кожи и плевры— 1. Общая пятилетняя выживаемость: ст. I— 28 (84,8%), ст. IIА— 38 (90,5%), ст. IIВ— 22 (78,5%), ст. IIIА— 2 (100%), ст. IIIВ— 9 (39,2%), всего— 99 (77,3%). Пятилетняя безрецидивная выживаемость: ст. I— 28 (84,8%), ст. IIА— 34 (80,9%), ст. IIВ— 22 (78,6%), ст. IIIА— 2 (100%), ст. IIIВ— 5 (39,2%), всего— 91 (71,1%).

Тройной негативный РМЖ представляет собой гетерогенную популяцию. В настоящее время выделены некоторые подтипы: claudin-low, люминальный с гиперэкспрессией рецепторов андрогенов, саркоматоидный. Экспрессия базальных маркеров определяет в большей степени течение болезни и выживаемость. Необходима разработка индивидуальных подходов к лечению этой особой группы опухолей молочной железы.

Современные принципы местного и системного лечения рака молочной железы (международные и отечественные рекомендации)

В. Ф. Семиглазов

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Благодаря широкому внедрению маммографического скрининга и успехам лучевой терапии во многих странах нарастает или, даже, преобладает органосохраняющее лечение рака молочной железы (РМЖ). При планировании органосохраняющих операций наиболее ответственным вопросом является точная оценка противопоказаний к их выполнению. Эксперты St. Gallen—2013 конференции определили относительные противопоказания к органосохраняющим операциям: возраст моложе

40—35 лет, наличие диффузной микрокальцификации на маммограммах, мультицентричность очагов опухоли по МРТ, близкое её расположение к сосково-ареолярному комплексу, мутация BRCA—1 гена (наследственная, часто базально-подобная форма РМЖ). При выполнении секторальной или сегментарной резекции тщательное патоморфологическое исследование операционного препарата может выявить признаки, требующие более расширенные хирургические вмешательства или пересмотр плана послеоперационной радиотерапии: наличие экстенсивного внутрипротокового компонента (EIC), широкой инвазии лимфатических и кровеносных сосудов и позитивных краев препарата, включая DCIS. Дольковый инвазивный рак, базально-подобный РМЖ по генно-экспрессионному профилю также относят к относительным противопоказаниям к выполнению органосохраняющих операций. Манипуляции на подмышечной области рассматриваются в общем комплексе органосохраняющего лечения. Ограниченное удаление 1—3 лимфоузлов с помощью сигнальной (sentinel) биопсии считается показанным всем больным с клинически негативными (cN0) лимфоузлами. Если в 1—2 сигнальных лимфоузлах выявляются микрометастазы опухоли, эксперты St. Gallen (2011—2013) считают возможным не выполнять полную подмышечную диссекцию. Следующий компонент местного лечения—послеоперационная лучевая терапия—считается обязательной после органосохраняющих операций. Поддерживаются методики акселерированной (гипофракционной) лучевой терапии, но пока нет общего согласия экспертов по отношению интра-операционной лучевой терапии при опухолях T1-2N0. Планирование системного лечения в основном опирается на выделение биологических подтипов РМЖ. Для практических целей допускается иммуногистохимическое определение подтипов с учётом экспрессии ER, PR, HER2 и Ki 67. Если нет условий для определения Ki 67, допускается определение степени злокачественности (G) для отличия люминального А от люминального В РМЖ (в классификации St. Gallen, 2011).

Среди все более популярных молекулярно-генетических подходов к биологическому многообразию РМЖ расширяются исследования т.н. мультигенных сигнатур. Наибольшее признание получили Oncotype DX-RS (шкала риска), MammaPrint и PAM 50. Ценность 21-генной шкалы риска (Oncotype DX, Genomic Health) заключается не только в ее прогностической точности, но и, главное, в определении (предсказании) чувствительности ER+ опухоли к адьювантной химиотерапии.

Не определены какие то предпочтительные режимы химиотерапии, но для HER2-позитивного фенотипа считается желательным применение таксанов и антрациклинов вместе с анти—HER2 таргетной терапией.

При базально—подобном РМЖ могут использоваться также алкилирующие препараты (включая режимы CMF, AC) и препараты платины.

Поддерживается проведение неoadьювантной эндокринотерапии постменопаузальных больных с высоким уровнем гормональных рецепторов (ER+/PR+) до максимального ответа.

Подтверждается целесообразность применения золедроновой кислоты (зометы) каждые 6 месяцев во время адьювантной эндокринотерапии (LHRH + тамоксифен) пременопаузальных больных с ER+ РМЖ для улучшения показателей безрецидивной выживаемости (DFS).



Рекомендации St. Gallen – 2013 по лечению рака молочной железы: что дальше?

ОПУХОЛИ

МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В. Ф. Семиглазов

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

16 марта 2013г. Панель экспертов 13-й Международной конференции по раку молочной железы (St. Gallen—2013) приняла согласительный документ (consensus), отражающий рекомендации по местному и системному лечению этого заболевания. Эксперты одобрили новые подходы к хирургическому лечению РМЖ (пересмотр противопоказаний к органосохраняющим операциям, сужение объема подмышечной диссекции даже при обнаружении метастазов в сигнальных лимфоузлах), поддержали новые направления послеоперационной лучевой терапии (гипофракционирования 40Гр за 15—16 фракций), парциальное облучение и интраоперационное облучение отобранных женщин с РМЖ pT1-2N0M0).

Панель подтвердила практическую пригодность «суррогатной» иммуногистохимической классификации подтипов РМЖ, пересмотрев некоторые признаки, отличающие люминальный А и люминальный В подтипы (экспрессия Ki67—20% вместо 14%, экспрессия PgR 20% и больше для люминального А).

В определении прогноза заболевания и планировании системного лечения (особенно химиотерапии) в большей степени, чем прежде (в 2011г.), придается мультигенной молекулярной оценке: 21-генной шкале риска (опсотуре DX), 70-генной сигнатуре (Mammaprint), 50-генной сигнатуре (PAM 50) и др.

Было объявлено, что 13-я конференция является последней, проводимой в Сан-Галлене. Следующая конференция по раку молочной железы, аналогичная по структуре, целям и задачам будет проведена в Вене в марте 2015г.

Молекулярные маркеры эффективности предоперационной химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы

Т.Ю. Семиглазова, В.В. Клименко, Л.В. Филатова, П.В. Криворотко, В.А. Чубенко, В.Г. Иванов, Е.А. Туркевич, А.О. Иванцов, С.Н. Новиков, В.В. Семиглазов, Л.И. Мельник, Р.В. Донских, М.Л. Гершанович, Е.Н. Имянитов, В.Ф. Семиглазов
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Актуальность. На сегодняшний день отсутствуют абсолютные признаки чувствительности рака молочной железы (РМЖ) к лекарственным препаратам. Биологическая неоднородность или гетерогенность РМЖ в пределах одного молекулярно-генетического подтипа обуславливает необходимость изучения экспериментальных молекулярных маркеров химиочувствительности опухоли. Данные, полученные в клинических исследованиях по изучению основных экспериментальных предиктивных маркеров (топоизомеразы 2-альфа, β -тубулина и BRCA1), противоречивы и немногочисленны.

Цель исследования. Изучить корреляцию между уровнем молекулярных маркеров (стандартных, экспериментальных) и эффективностью предоперационной химиотерапии больных местно-распространенным РМЖ.

Материалы и методы. С 2010 года по настоящее время проводится клиническое исследование III фазы, в которое уже включены 120 больных местно-распространенным РМЖ в возрасте от 26 до 75 лет (средний возраст 45 лет). Больные рандомизируются на две группы предоперационной химиотерапии: ТАС (доцетаксел+доксорубин+циклофосфамид) и ТС (доцетаксел+циклофосфамид). Среднее число проведенных циклов в каждой группе равнялось 6 (колебания составили от 4 до 8). Группы сопоставимы по основным клиническим характеристикам. Из 120 больных РМЖ люминальный А подтип опухоли диагностирован у 54 больных (45%), люминальный В—у 20 больных (17%), трижды негативный—у 24 больных (20%) и HER2-позитивный—у 22 больных (18%). Мутация 5382insC в гене BRCA1 обнаружена у 8 из 120 больных, что составило 6,7%. Иммуногистохимическим методом оценивается экспрессия стандартных маркеров: рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2 и Ki67 (маркера пролиферативной активности опухоли). Детекция экспрессии генов TOP2A и b-тубулина проводится методом полуколичественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием TaqMan-проб. Наличие мутации 5382insC в гене BRCA1 определяется методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени. Побочные эффекты лекарственного лечения регистрируются по критериям 3-ей версии СТС. Объективный эффект проводимого лечения оценивается в соответствии с критериями RECIST. Степень лекарственного патоморфоза определяется по классификации Miller-Payne, где 5 степени соответствует отсутствие опухолевых клеток в первичной опухоли и лимфатических узлах. Всем больным выполняются: на этапе скрининга—компьютерная томография органов грудной и брюшной полости, остеосцинтиграфия; до начала лечения, в процессе и перед операцией—ультразвуковое исследование и маммография молочных желез, маммосцинтиграфия с Технетрилом-99mTc и кардиологический мониторинг (включая фракцию выброса левого желудочка). Патоморфологическое исследование опухоли проводится дважды: на этапе скрининга и по завершению предоперационной химиотерапии (больным РМЖ с категорией cN0 выполняется биопсия сигнальных лимфатических узлов). Таким образом, анализ результатов по завершению клинического исследования позволит изучить корреляцию между эффективностью предоперационной химиотерапии и уровнем экспериментальных и стандартных молекулярных маркеров, что важно для разработки алгоритма тактики лечения больных местно-распространенным РМЖ.

Эффективность комплексного лечения больных операбельным раком молочной железы с применением различного объема адьювантной лучевой терапии

К.А. Симонов, Ж.А. Старцева, Е.М. Слонимская
ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск

Актуальность. Общеизвестно, что адьювантная лучевая терапия (АЛТ), проводимая у пациенток, перенесших радикальную мастэктомию (РМЭ), значительно снижает риск возникновения локо-регионарного рецидива. Вместе с тем, АЛТ может сопровождаться развитием лучевых осложнений со стороны нормальных тканей. В этой связи, немаловажное значение имеет определение показаний для проведения АЛТ, а также выбор объема тканей, подлежащих облучению. Цель—сравнительный анализ результатов комплексного лечения больных РМЖ после радикальной мастэк-



РАЗДЕЛ 4

ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

томии с применением различного объема адъювантной лучевой терапии. Материалы и методы. В исследование включены 103 пациентки РМЖ T1-3N0-3M0, получавших комплексное лечение с применением курсов неoadъювантной химиотерапии, хирургического вмешательства в объеме радикальной мастэктомии, адъювантной химиотерапии. Всем больным была проведена послеоперационная дистанционная лучевая терапия. В зависимости от применяемого объема и вида АЛТ пациентки были распределены на две группы: в I группе (n=48, исторический контроль) проводилась дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на зоны регионарного лимфооттока в стандартном режиме фракционирования: разовая очаговая доза (РОД)— 2,0Гр, 5 раз в неделю, суммарная очаговая доза (СОД)— 40—44Гр. Во II группе (n=55) пациентки дополнительно к облучению зон лимфооттока получали курс электронной терапии на область послеоперационного рубца на малогабаритном бетатроне—7–10МэВ в режиме: РОД—3,0Гр, 5 фракций в неделю, СОД—38–44 изоГр. Средний возраст составил $53,8 \pm 1,8$ лет. Результаты. Анализ полученных данных показал, что за пятилетний период наблюдения местные рецидивы РМЖ возникли у 8 (17%) пациенток I группы и лишь у 3 (5,4%) больных, которые дополнительно к облучению зон лимфооттока получали курс электронной терапии на область послеоперационного рубца. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости у больных с проведением лучевой терапии на область послеоперационного рубца составила $92,6 \pm 4,2\%$, тогда как в группе без облучения она была достоверно ниже— $79,1 \pm 6,6\%$ ($p < 0,05$). Наибольший процент местных рецидивов в течение первых двух лет после завершения комплексного лечения зафиксирован в группе больных, которым не проводилась лучевая терапия на область послеоперационного рубца и составил 12,4%. Во второй группе отмечено равномерное распределение числа местных рецидивов за аналогичный промежуток времени. Выявлено, что несмотря на проведенный курс адъювантной лучевой терапии в полном объеме, у трех больных II группы выявлены местные рецидивы опухоли и их появление ассоциировалось с исходно обширным опухолевым поражением (T2N2M0 и T3N2M0). У пациенток же I группы рецидивы были диагностированы при размере опухолевого процесса менее 5 см и наличии менее 4 метастатических лимфоузлов. Таким образом, на возникновение местного рецидива оказывает влияние не только распространенность опухолевого процесса, но и ряд дополнительных клиничко—морфологических параметров. Данное обстоятельство необходимо принимать во внимание для планировании адекватного объема АЛТ и выбора категории больных, которым действительно показано проведение лучевой терапии в адъювантном режиме.

Гормональный гомеостаз в крови и лимфе у больных раком молочной железы

Л.И. Софрони, В.К. Жовмир, Д.Б. Ткачук, В.А. Макидон, П.М. Пихут, Е.Н. Кудина, Н.Е. Ботнарюк, А.И. Котруцэ, В.Страган, А. Никорич
Онкологический Институт, Республика Молдова, Кишинев

Материалы и методы: в исследование было включено 43 пациентки с раком молочной железы (РМЖ), которые получили лечение в Институте Онкологии Республики Молдова в период 2010–2012 гг. Средний возраст больных составил $52,77 \pm 0,56$ лет. В этой группе больных в сыворотке крови и в лимфе получаемой из полости послеоперационной раны были определены следующие гормоны: соматотропин (ST),

пролактин (PRL), кортизол (КТ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), прогестерон (PR), эстрадиол (ES), тестостерон (TST), тетраодтиронин (Т4) и тиреотропный гормон (ТТГ), дегидроэпиандростерон DHEA. Определение концентрации гормонов в сыворотке крови и лимфы производились на 5—7 сутки после операции.

Результаты: совокупный корреляционный анализ развития рака молочной железы и концентрации гормонов выявил, что все половые гормоны были статистически значимо связаны с их суммарными значениями в сыворотке крови и лимфы. Уровень эстрадиола в сыворотке крови был повышен по сравнению с эстрадиолом в лимфе—2,00 (95% CI=1,47— 2,71, $p<0,05$), но без статистически значимых различий. Кроме того, мы провели аналогичный анализ для других гормонов. Для каждого гормона было подсчитано, что все значения корреляционных индексов RR были связаны с удвоением концентрации выше 1,0 ($p> 0,05$). Тем не менее, не было обнаружено никакой статистически значимой гетерогенности между стероидными гормонами в сыворотке крови и лимфы у пациентов с РМЖ.

Мы рассмотрели также корреляцию между уровнем эстрадиола и тестостерона. Не было выявлено никаких статистически значимых различий в соответствии с методом тестирования.

Однако, с помощью корреляционного индекса Пирсона уровень эстрадиола положительно коррелирует с уровнем других стероидных гормонов. Индекс средней корреляции составил для свободного эстрадиола $R=0,96$, $R=0,20$ для DHEA, $R=0,37$ до $R=0,87$, тестостерона и пролактина.

Таким образом, можно предположить, что выраженная корреляция между уровнем эстрадиола и других стероидных гормонов играет существенную роль в развитии РМЖ.

Выводы: анализ гормонального гомеостаза в сыворотке крови и лимфы у пациентов с раком молочной железы показывает прямо пропорциональное значение эндогенных половых гормонов в сыворотке и в лимфе. Так как уровни гормонов положительно коррелирует со значениями в сыворотке крови и лимфы, трудно определить определенный гормон, который непосредственно участвует в инициации рака молочной железы.

Иммунный гомеостаз и раковые антигены СЕА и СА Я5.3 у больных первично множественным раком молочных желез

Л.И. Софрони, В.Г. Стратан
Институт Онкологии, Кишинев

Задача: изучение клеточного, гуморального иммунитета, а также уровня опухолевых антигенов СЕА, СА-15.3 у больных первично-множественным раком молочных желез (ПМРМЖ).

Материал и методы: исследование основано на результатах обследования 74 больных ПМРМЖ, из которых у 30-первично-множественный синхронный рак молочных желез (ПМСРМЖ), у 44-первично-множественный метакронный рак молочных желез (ПММРМЖ). Контрольная группа составила 198 больных с односторонним раком молочных желез (РМЖ). Были изучены показатели гомеостаза клеточного им-



мунитета (Т-лимф.; Т-акт., Т-чувств., Т-резист., В-лимф.), гуморального иммунитета (IgA, IgM, IgG) и уровни опухолевых антигенов—СЕА, СА-15,3.

Результаты: различия в количестве Т-лимфоцитов, в том числе Т-акт., Т-чувств. и Т-резист. У больных ПМРМЖ по сравнению с больными РМЖ не установлено—46,2±1,0; 27,9±1,3; 18,8±0,9; 27,9±1,0% и соответственно 46,4±0,83; 29,9±0,7; 18,2±0,7 и 28,4±0,6%.

Это характерно и для уровня иммуноглобулинов классов G и M, которые составили для больных ПМРМЖ 9,3±0,3 мг/мл и 0,95±0,3 мг/мл по сравнению с больными РМЖ—10,07±0,2 мг/мл и 1,01±0,03 мг/мл. В то же время у больных ПМРМЖ установлен более высокий уровень иммуноглобулинов класса А (1,8±0,17) по сравнению с таковыми у больных РМЖ (1,43±0,4 мг/мл). При этом у больных ПМСРМЖ (2,6±0,18 мг/мл) более чем в 1,5 раза выше, чем у больных ПММРМЖ (1,5±0,05 мг/мл) (P<0,05).

Уровни опухолевых антигенов—СЕА и СА15,3 у больных ПМРМЖ выше (6,3±1,9 и 33,9±4,9 МЕ/мл), чем у больных РМЖ (1,89±0,17 и 20,1±2,02 МЕ/мл), но у больных ПММРМЖ уровни антигенов достоверно выше, чем у больных ПМСРМЖ (6,9±2,3 и 38,0±6,5 МЕ/мл и соответственно 4,6±3,1 и 23,4±4,0 МЕ/мл) (P<0,05).

Выводы:

1. Для ПМРМЖ характерно некоторое снижение показателей клеточного иммунитета и снижение их функциональной активности (снижение уровня иммуноглобулинов), по сравнению с больными РМЖ.
2. У больных ПМСРМЖ повышенный уровень IgA объясняется в пользу мобилизации иммунитета на синхронный опухолевый процесс.
3. Для отбора больных с повышенным риском метастазирования рака молочных желез необходим контроль уровней опухолевых антигенов—СЕА и СА-15,3.

Влияние гипоксии на активность Snai1 сигнального пути в клетках рака молочной железы

Л.Б. Стефанова, А.М. Щербаков, М.А. Красильников
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Известно, что развитие эстрогеннезависимого фенотипа опухолей связано с активацией ключевых белков митогенного и антиапоптотического ряда, функционирующих независимо от эстрогенов и способных поддерживать автономный рост клеток. Эстрогеннезависимые опухоли молочной железы характеризуются более агрессивным ростом, тенденцией к дедифференцировке, повышенной способностью к инвазии и метастазированию, а также—относительно более высокой устойчивостью к гипоксии. Каков механизм адаптации эстрогензависимых и резистентных опухолей к гипоксии, действительно ли рецепторный статус и уровень гормональной зависимости могут играть определенную роль в регуляции гипоксического ответа опухолей молочной железы—определенного ответа на эти вопросы пока нет.

Основной задачей настоящей работы явилось исследование взаимосвязи между снижением гормональной зависимости и развитием устойчивости к гипоксии клеток рака молочной железы. На модели культивируемых *in vitro* клеток эстрогензависимого и резистентного рака молочной железы мы показали, что одним из факторов,

поддерживающих выживаемость клеток эстрогеннезависимого рака молочной железы в условиях гипоксии, является высокий уровень Snail1— ключевого белка эпителиально-мезенхимального перехода. Мы продемонстрировали, что протективный эффект Snail1 реализуется с участием транскрипционного кофактора бета-катенина, и показали участие последнего в регуляции экспрессии гипоксия-зависимых генов в клетках рака молочной железы. Было установлено, что активация Snail1 может быть обусловлена, как минимум частично, снижением активности рецептора эстрогенов, связанного со Snail1 системой негативной регуляции. В целом, полученные результаты показывают, что направленное подавление Snail1-сигнального пути способствует частичному увеличению чувствительности клеток к гипоксии, что свидетельствует в пользу использования Snail1 и его эффекторов в качестве мишеней таргетной терапии для лечения резистентного рака молочной железы.

Билатеральные и первично множественные опухоли молочной железы

М.М. Строженков, В.Г. Черенков

ГОБУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Великий Новгород

Задача исследования—изучение особенностей диагностики и хирургического лечения различных вариантов полинеоплазий молочных желез.

У 97 больных билатеральные формы РМЖ нами расценены как самостоятельные, которые составили в 2010 году— 4,05% (против 1,9% в 2005 г.) к общему числу наблюдаемых контингентов больных РМЖ. У 29 больных (29,9%) оба ЗН выявлены синхронно и у 68 женщин (70,1%) метакронно. Процент прироста билатеральных форм к общему числу наблюдаемых больных РМЖ за последние 5 лет составил 2,15%, преимущественно за счет метакронных форм рака.

Группа синхронных форм РМЖ составила 29 (29,9±8,2% от всех случаев билатерального РМЖ) пациенток: при анализе диагностики синхронных опухолей РМЖ при физикальном обследовании лишь у 14 (48,2±7,8%) пациенток ЗН было выявлено одновременно в обеих МЖ. У 28 (96,6±7,5%) больных синхронные опухоли заподозрены при цифровой маммографии и констатированы при УЗИ с прицельной биопсией. У одной пациентке (3,4±2,1%) непальпируемая опухоль была установлена через 9 месяцев при контрольном динамическом обследовании во второй МЖ. В данной группе было преобладание женщин в возрасте до 49 лет (n=18) 62,4%, в возрасте 50—59 лет—(n=8) 27,5% и старше 60 лет лишь (n=3) 10,3%. Генетические факторы, по мнению ряда авторов, играют важную роль в возникновении синхронного РМЖ, возникшие до менопаузы. По нашему материалу удалось обнаружить наличие РМЖ или яичников у 34,8% кровных родственников, для чего в 2012 года открыта генетическая лаборатория.

Изучение маммограмм с синхронными РМЖ, показало, что они (n=5) в 17,2% случаев имели симметричные по расположению и размерам «тенеобразования», другие не отличались от рентгенограмм при одностороннем раке.

Метакронный РМЖ. 68 (70,1%) больных РМЖ находились под диспансерным наблюдением, у которых второй рак МЖ был диагностирован в течение первых 5 лет в 29,4% (n=20) случаях и у 41,2% (n=28) больных в сроки от 5 до 9 лет.



У 23,5% больных раком, оставшейся МЖ, после выполнения первой операции развился через 10—20 лет.

РМЖ с очаговым фиброаденоматозом или склерозирующим аденозом второй МЖ оказался у 124 пациенток, из них у 92 установленных синхронно и у 32 через 2—5 лет после операции. Возраст женщин с данной сочетанной патологией— преимущественно репродуктивный ($n=87—70,2\%$).

Мультицентричный, как и билатеральный фиброаденоматоз или склерозирующий аденоз был установлен у 9 пациенток ($10,7\pm 4,1\%$). С помощью прицельной пункции, осуществляемой под контролем УЗИ, в том числе у 25,5% получены железистые клетки с разной степенью пролиферации. С целью абластики и полноты удаления опухолевидного очага нами разработан «Способ малоинвазивного удаления опухолевых заболеваний МЖ и устройство для его осуществления» (Патент 2394521 от 20 июля 2010 г.). Способ апробирован у 45 пациентов по поводу узловых мастопатий и фиброаденоме, в том числе 2 при синдроме скопления микрокальцинатов. Результаты исследований показали, что применение предложенного способа является перспективным направлением, позволяющим удалить патологический очаг одним блоком, в том числе, мультицентричные из одного доступа.

Инвазивный дольковый рак молочной железы— клиника и лечение

Т. Т. Табагуа, Е. А. Бусько, В. В. Семиглазов, Т. Ю. Семиглазова
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург;
СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург

В нашей работе представлены данные о лечении долькового рака молочной железы. Научное исследование проводилось на базе отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. В период с 2000 по 2010 год в исследование была включена 201 больная с инвазивным дольковым (ИДР) раком молочной железы (РМЖ). В контрольную группу вошло 200 больных с ИПР. Включенные в работу больные с ИДР и ИПР были равномерно распределены по возрасту, менопаузальному статусу и стадии заболевания в соответствии с принципами стратификации.

Результаты исследования.

Билатеральные опухоли достоверно чаще выявлены при ИДР, чем при ИПР (8,9% и 3,5% соответственно). Мультицентричный рост, подразумевающий наличие очагов в различных квадрантах (клинически) и в разных сегментах (морфологически), встречался при всех гистотипах РМЖ. Однако данный признак заметно чаще выявлялся при ИДР, чем при ИПР (7,9% и 2,0%). При анализе морфологических характеристик изучаемых форм РМЖ выявлено преобладание прогностически благоприятных признаков при дольковом РМЖ по сравнению с ИПР. В основном эти опухоли отличались высокой частотой экспрессии ЭР и ПР, низкой— экспрессии HER2/neu, преимущественно низкой или промежуточной степенями злокачественности, а также низкой пролиферативной активностью (ЭР/ПР+ (84,8% при ИДР и 76,5% при ИПР, $p=0,04$), HER2-(94,8% при ИДР и 87% при ИПР, $p=0,012$), G I—II (61,11% при ИДР и 45,09% при ИПР, $p<0,05$), Ki67<14% (76,6% при ИДР и 60% при ИПР, $p=0,015$). В ходе исследования выявлено, что показатели 5-летней

общей выживаемости при дольковом и протоковом РМЖ, практически идентичны (92,1% при ИДР и 89,9% при ИПР, $p=0,19$) и имеют тенденцию к росту при ИДР при 10-летнем наблюдении. Из-за отсутствия четкой макроскопической картины краев первичной опухоли, при выполнении органосохраняющих операций у больных с дольковым РМЖ наблюдается более частое возникновение местных рецидивов по сравнению с пациентами с протоковым РМЖ (10% против 4,6%).

Показатели 10-летней общей выживаемости при проведении адъювантной гормонотерапии (тамоксифен, ингибиторы ароматазы) достоверно выше у больных с дольковым раком по сравнению с пациентами с протоковым раком (93,2% и 74,4% соответственно, $p=0,018$). Отмечается тенденция к более высоким показателям общей выживаемости больных дольковым РМЖ после неoadъювантной химиотерапии по сравнению с больными протоковым РМЖ (73,8% против 56,2% соответственно, $p=0,08$). При сравнении отдаленных результатов лечения ИДР и ИПР вне зависимости от методов лечения и факторов прогноза достоверных отличий в показателях 5-летней общей выживаемости не выявляется. В первую очередь это связано с более поздней диагностикой ИДР по сравнению с ИПР, что может нивелировать влияние благоприятных прогностических факторов. На основании полученных нами данных можно предполагать, что более ранняя диагностика ИДР позволит, учитывая благоприятный биологический профиль этой опухоли, значительно улучшить отдаленные результаты лечения этих больных.

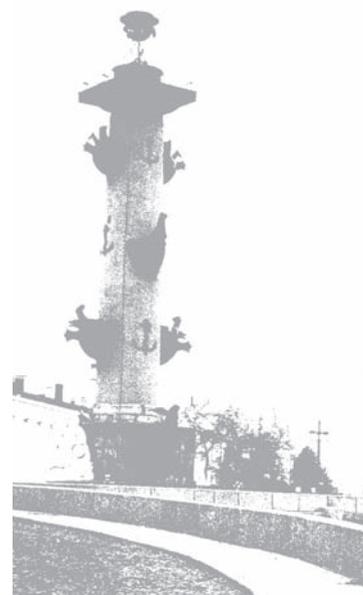
Возможности инвазивных методик под УЗ контролем в диагностике опухолей молочной железы

Ф.А. Тамаева, А.Г. Терещенко, К.А. Терещенко
ГБУ «Республиканский онкологический диспансер», Махачкала

Цель работы. Дооперационная верификация узловых образований молочных желез с помощью биопсий под УЗ контролем.

Материалы и методы. Проведен анализ осмотренных пациенток на базе Республиканского онкологического диспансера г. Махачкала, с периода 2007—2011 год. Было обследовано 4645 женщин и 16 мужчин, в возрасте от 16 до 72 лет. Из них 1726 была проведена пункционная аспирационная цитобиопсия непальпируемых образований под УЗ контролем. Из них неудовлетворительные ответы цитологического исследования были у 24 пациентов, которым была произведена трепано-биопсия образования под УЗ контролем, для гистологической верификации диагноза. Исследование проводилось на аппаратах Nemio Toshiba, Logic E 9, мультисекторными линейным датчиком. Использовался биопсийный пистолет фирмы «Promag», с использованием игл 14, 16ga.

Результаты исследования. Всем женщинам после 35 лет была проведена рентгенмаммография. В случае выявления непальпируемых образований пациентки направлялись на УЗ томографию. В случае выявления подозрительных образований, им под УЗ контролем, по методу «свободной руки» была проведена пункционная аспирационная цитобиопсия. Из 1726 женщин у 1602 были исключены злокачественные образования в молочных железах. У 86 женщин и у 6 мужчин цитологически был подтвержден диагноз рака молочной железы. У 32 не было получено удовлетворительного цитологического ответа и этим пациентам проведена трепанобиопсия



опухолей под УЗ контроле, что позволило на дооперационном этапе получить гистологическую принадлежность опухоли.

Выводы. Проведенное исследование подчеркивает роль УЗ томографии не только в выявлении объемных образований в молочных железах, но и дает возможность проведения различных видов биопсий под УЗ контролем. Данная методика позволяет верифицировать на ранних этапах рак молочной железы, что существенно улучшает качество жизни пациентов с ранним раком молочной железы.

Ортопедическое пособие у пациентов с метастазами рака молочной железы в кости

В.В. Тепляков, В.Ю. Карпенко, А.В. Бухаров, В.А. Державин
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва

Цель: оценить возможности хирургического лечения пациентов с поражением костей при метастазах рака молочной железы.

Материалы и методы: онкоортопедическое пособие по поводу поражения костей метастазами рака молочной железы проведено 254 больным.

Первую группу составили 56 пациентов (55 женщин, 1 мужчина), в возрасте от 17 до 74 лет, которым выполнены оперативные вмешательства. Поражения локализовались у 28 пациентов в длинных, у 28 в губчатых костях (позвоночник—27 и кости таза—1). Сегментарные резекции с эндопротезированием (ЭП) произведены 8 больным. Погружной остеосинтез (ПО) выполнен 19 пациентам. Резекция костей таза без реконструкции тазового кольца выполнена одной больной. При поражении позвоночного столба (27) декомпрессивные операции (ДО) выполнены у 1, декомпрессивно-стабилизирующие (ДСО) у 24, корпорэктомия с ЭП тел позвонков у 2 пациентов.

Вторую группу больных составили 198 пациентов, которым выполнено 282 малоинвазивных вмешательства (вертебро-, остеопластика, радиочастотная термоабляция (ВП, ОП, РЧТА)).

Результаты: интраоперационных осложнений не наблюдалось, послеоперационные осложнения составили 8%. После операций все пациенты активизированы на 1—5 сутки, после малоинвазивных вмешательств через 2 часа. Отличные функциональные результаты после ЭП, ПО получены у 24 (88%), хорошие и удовлетворительные у 4 (12%) больных. Пациентам, которым выполнены ДО и ДСО улучшение неврологического статуса было у 18 (72%). Регресс болевого синдрома и улучшение качества жизни в первой группе больных был у 53 (94%).

У 179 (90%) пациентов после малоинвазивных операций отмечено уменьшение степени болевого синдрома и улучшение качества жизни. Срок наблюдения составил от 2 до 42 мес. Медиана выживаемости 22 мес.

Выводы: методы хирургического лечения (ЭП, ПО, операции на костях таза, позвоночнике)—основное онкоортопедическое пособие в оказании адекватной паллиативной помощи пациентам с метастазами рака молочной железы в костную систему.

Эпидемиологические особенности рака молочной железы (РМЖ) с мутацией 15382insC BRCA 1

Д.Б. Ткачук, Л.И. Софрони
Институт онкологии, Кишинев

В структуре онкологической заболеваемости лидирующее место занимают опухоли органов женской репродуктивной системы. Наиболее распространенным онкологическим заболеванием является рак молочной железы, который занимает 1-е ранговое место (19,8%) в структуре онкологической заболеваемости среди женщин по европейским опросникам. Наследственный рак молочной железы является одним из самых распространенных генетических раков. Среди последних достижений молекулярной генетики является картирование генов, ответственных за наследственную предрасположенность, опосредованную геном BRCA. Герминальные мутации генов BRCA1 являются высокопенетрантными и приводят к 50—90% риску возникновения заболевания. Наблюдаются значительные различия в распределении мутаций в разных популяциях. В связи с этим, определение спектра мутаций в популяциях важно как с фундаментальной точки зрения, так и для решения практических задач медицинской генетики.

Было проведено генетическое исследование у 83 больных РМЖ. Мутация 15382insC BRCA 1 выявлена у 20 (24,09%). Оценивались семейный анамнез, возраст пациенток, стадия заболевания, гистологический тип опухоли, наличие сахарного диабета 2 типа и/или метаболического синдрома. Злокачественные опухоли у кровных родственников 1 и 2 степени родства были выявлены у 11 из 20 обследованных больных (55%), при этом РМЖ—у 4, рак шейки матки—у 2, рак толстой кишки и рак шейки матки—у 1, рак желудка—у 1, рак других локализаций—у 3. Сахарный диабет наблюдался у 11 больных (55%), у 6 из них— наследственный. Метаболический синдром (не менее 3 признаков из типичного симптомокомплекса)—у 10 (50%), клинический сахарный диабет в сочетании с метаболическими нарушениями—у 7 (35%). Средний возраст в общей группе больных с мутацией 15382insC BRCA1 составил $57 \pm 0,98$ лет; у больных РМЖ в сочетании с метаболическим синдромом— $52,5 \pm 0,67$ лет; в сочетании с сахарным диабетом— $44,3 \pm 0,47$ года. Согласно стадии заболевания больные были распределены следующим образом: II A—1 (5%), II B— 12 (60%), III A— 3 (15%), III B— 4 случая (20%). Лобулярный тип опухоли был выявлен в 25% случаев, почти в 2-2,5 раза чаще, в сравнении с данными литературы (5—10%), в 5%— муцинозный, тубулярный— в 5%, хотя превалировал наиболее распространенный протоковый гистологический вариант— в 40%. Выраженный патоморфоз (3—4 степени) был выявлен у каждой 4 пациентки (25%).

Заключение. Таким образом, так называемая «горячая» мутация 15382insC BRCA1 выявлена не только у больных с семейным РМЖ и наличие злокачественных опухолей других локализаций в семье, но и в 45% случаев— при спорадическом раке молочной железы в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и/или клиническим метаболическим синдромом, которые расцениваются как одни из ключевых факторов риска РМЖ. Также, была отмечена высокая частота редких морфологических типов опухолей и более выраженного патоморфоза.



Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом и сетчатым имплантатом у больных раком молочной железы

опухоли

МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е. А. Трошенков, Д. Д. Пак, Н. В. Аблицова
ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена МЗ РФ», Москва

Размещение силиконового имплантата между грудными мышцами является наиболее надежным. Однако межмышечное пространство ограничено, и имплантат объемом более 180 см³ разместить в него невозможно, что не позволяет реконструировать молочную железу более первого размера по чашечкам бюстгалтера.

Суть предлагаемого нами варианта пластики молочной железы заключается в формировании субмышечного кармана для силиконового эндопротеза при помощи большой грудной, передней зубчатой мышц и сетчатого имплантата. При этом сетчатый имплантат становится наружной или передне-нижней стенкой межмышечного кармана. Мы использовали силиконовые имплантаты Mentor анатомической формы и многослойные неадгезивные сетки Proceed и Physiomesh (Ethicon (Johnson&Johnson)). В исследование включались женщины с моноцентричным ростом опухоли, размером до 4,5 см, и стадией опухолевого процесса I—IIb. Нами разработаны 2 варианта формирования кармана для эндопротеза.

1) Методика формирования кармана для эндопротеза при помощи сетчатого имплантата и большой грудной мышцы с отсечением ее брюшной части используют у пациенток при размере молочной железы от 2 до 3. Сетчатый имплантат необходимых размеров своим проксимальным краем фиксируют к дистальной (отсеченной) части большой грудной мышцы, так, что являясь ее продолжением, он увеличивает площадь латеральной стенки. Другой край фрагмента сетчатого имплантата фиксируют к передней стенке влагалища прямой мышцы живота, что соответствует уровню субмаммарной складки. В сформированном кармане передне-нижняя стенка представлена сетчатым имплантатом, который укрывает нижний полюс эндопротеза.

2) Методика формирования кармана для эндопротеза при помощи сетчатого имплантата и большой грудной мышцы с сохранением ее целостности. Проведение операции по данной методике целесообразно у пациенток с МЖ 0-1 размером по чашечкам бюстгалтера. Сетчатый имплантат фиксируется сначала к наружному краю большой грудной, а затем к дистальной части рассеченной передней зубчатой мышцы и становится латеральной стенкой кармана. Использование сетчатого имплантата в качестве одной из стенок формируемого кармана позволило добиться увеличения межмышечного пространства до 320 см³.

С 2008 по 2013 г. предложенный метод применялся у 65 пациенток отделения общей онкологии МНИОИ им. П. А. Герцена в возрасте 21—60 лет. У 17 больных применялась методика без отсепаровки большой грудной мышцы, у 48 больных применялась отсепаровка брюшной порции большой грудной мышцы. У большинства (85,7%) пациенток отмечался отличный косметический результат, у 8,6% — хороший, у 5,7% — удовлетворительный. Методика позволила значительно снизить время операции, объем интраоперационной кровопотери, продолжительность госпитализации. В нашем исследовании местных рецидивов или отдаленных метастазов не было.

Выводы. Методика одномоментной реконструкции молочной железы с использованием большой грудной мышцы, силиконового эндопротеза и сетчатого имплантата после подкожной мастэктомии может стать операцией выбора у пациенток при небольшом и среднем размере молочных желез.

Анализ встречаемости мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у больных раком молочной железы в Узбекистане

М. Т. Тухтабоева, А. Н. Абдихакимов, К. М. Гафур-Ахунова, Б. Ш. Адылов,
Ш. У. Турдыкулова
*Ташкентский Областной Онкологический Диспансер;
Центр Высоких Технологий, Ташкент;
Ташкентский институт усовершенствования врачей*

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованием у женщин (первое место в структуре всех форм рака по Республике Узбекистан). Риск развития рака молочной железы во многом зависит от генетических факторов. Герминативные мутации в генах BRCA1 и BRCA2 являются основной причиной 5-10% заболеваемости раком молочной железы. К настоящему времени, мутации BRCA1 и BRCA2 у больных раком молочной железы не были охарактеризованы в узбекской популяции.

Задачи исследования. Изучение риска развития РМЖ при генетических мутациях генов BRCA1 или BRCA2 у женщин узбекской популяции.

Цель исследования. Определение вклада и места мутаций генов BRCA1 или BRCA2 в развитие ранних и семейных форм РМЖ в РУз.

Материалы и методы. В нашем исследовании принимали участие 54 женщины с гистологически верифицированным диагнозом РМЖ, которым с помощью аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени с использованием SYBR Green I проводился анализ ДНК. Все пациентки имели раннюю, семейную и первично-множественную форму РМЖ. При наличии у них мутаций BRCA1 или BRCA2 следующих типов: BRCA1 5382insC, BRCA1 4153delA, BRCA1 185delAG, BRCA1 300T>G, BRCA2 6174delT.

Результаты. Представленные данные подтверждают вклад мутации 5382insC гена BRCA1, является целесообразным включение и тестирование мутации гена 5382insC в скрининговые программы для выявления ранних форм и профилактики РМЖ в Узбекистане.

Рак молочной железы у мужчин

Е. В. Тыщенко, Д. Д. Пак, Ф. Н. Усов, А. С. Сухотько
ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена» Минздрава России, Москва

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ 43 больных мужчин РМЖ проходивших лечение в отделении общей онкологии с 1984 по 2013 г.

Средний возраст мужчин с диагнозом РМЖ составил 56,8 лет.

Распределение больных в зависимости от стадии заболевания оказалось следующим: 0 стадия (TisN0M0) выявлена у 1 (2,32%) пациента, I стадия T1N0M0— у 5 (11,62%) пациентов, IIА стадия (T1-2N0-1)— у 5 (11,62%) пациентов, IIВ стадия (T2-3N0-1M0)— у 8 (18,6%) пациентов, IIIА стадия (T1-3N1-2M0)— у 10 (23,26%) пациентов, IIIВ стадия (T4N0-2M0)— у 6 (13,95%) пациентов, IIIC стадия



(T0-4N3M0)—у 5 (11,62%) пациентов, IV стадия (T0-4N0-3M1)— у 3 (6,98%) пациентов.

В большинстве случаев опухоли имели строение инфильтративного протокового рака (6511%). Инфильтративный дольковый рак выявлен в— 20,9% случаях. Сочетание протокового и долькового рака в данной группе выявлено у 1 пациента. У 5 пациентов были выявлены редкие формы рака молочной железы.

По методам лечения мужчины с диагнозом рак молочной железы распределились следующим образом: только хирургическое лечение получили 7 (16,28%) пациентов, комбинированное—20 (46,51%), комплексное лечение—16 (37,21%) больных. Объем хирургического лечения в этой группе пациентов распределился следующим образом: мастэктомия по Пейти—у 1(2,33%) пациента, радикальная мастэктомия по Маддену—у 29 (64,44%) пациентов, радикальная мастэктомия по Холстеду—у 11 (25,58%) пациентов, радикальная расширенная модифицированная мастэктомия была выполнена—у 2 (4,65%)пациентов.

Выводы: общая 5-летняя выживаемость при 0—1 стадии после лечения составила 100%. При IIА стадии общая 5-летняя выживаемость после лечения составила 95,4%. При IIВ стадии общая 5-летняя выживаемость после хирургического лечения составила 90,1%. При III стадии общая 5-летняя выживаемость после лечения составила 63,4%. При IV стадии общая 5-летняя выживаемость после лечения составила 9,4%.

Влияние показателей гидролитической активности, свободнорадикальных процессов и антиокислительной системы перифокальной зоны опухоли молочной железы на подход к органосохраняющему лечению

Е.М. Франциянц, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина, А.В. Дашков
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Научный и практический интерес представляют вопросы, связанные с изучением изменений, происходящих в органе, в котором развилась опухоль, и который остается в результате органосохраняющей операции. Большое значение в развитии и прогрессировании опухоли отводится гидролитической, антиокислительной системам, а также свободнорадикальным процессам, поэтому нами были изучены эти процессы в перифокальной зоне опухоли молочной железы.

Материал и методы: У 90 больных раком молочной железы T1-2N0-1M0 в возрасте от 30 до 78 лет нами изучались биохимические процессы в ткани опухоли молочной железы и ее перифокальной зоны, взятые во время операции. Из тканей готовили 10% гомогенат и проводили исследование показателей гидролитической активности, свободно-радикальных процессов и антиокислительной системы (Оглоблина О.Г. и соавт., 1981; Веремеенко К.Н. и соавт., 1988; Королюк М.А. и соавт., 1988).

Как показали результаты исследования, в ткани опухоли молочной железы достоверно повышены коэффициент катепсин Д/антипиритическая активность (АПА) до $2752 \pm 81,5$, коэффициент катепсин Д/кислотостабильные ингибиторы (КСИ) до $980 \pm 76,4$, коэффициент супероксиддисмутазы (СОД) /каталаза до $1,2 \pm 0,1$, коэффициент СОД/ суммарная пероксидазная активность (СПА) до $1,4 \pm 0,1$, общие SH-группы до $3,4 \pm 0,3$ мкМ/г, небелковые SH-группы $1,3 \pm 0,1$ мкМ/г. Перифокальная зона

опухоли молочной железы обладает определенными биохимическими признаками, присущими злокачественной опухоли: повышение коэффициента катепсин Д/АПА в 2,8 раза, коэффициента катепсин Д/КСИ в 2,1 раза, коэффициента СОД /ката-лаза в 9 раз ($p < 0,05$). Повышение коэффициента СОД/СПА, общих и небелковых SH-групп превосходит показатели не только в интактной ткани молочной железы, но и в опухоли в 1,3—1,6 раза ($p < 0,05$). Повышение в 3 раза коэффициента кислая фосфатаза (КФ)/щелочная фосфатаза (ЩФ) в перифокальной зоне опухоли свидетельствует о нарушении в системе энергообеспечения этой области.

Выводы. Полученные результаты обуславливают обоснованность и перспективность применения лечебных методов, направленных на перифокальную зону опухоли, так называемое «опухолевое поле» во избежание развития в нем опухоли. Таким действием обладает лучевая терапия. Нами разработан метод интраоперационной внутритканевой химиотерапии с инфильтрацией остающейся ткани молочной железы 5-фторурацилом. Применение метода на 120 больных раком молочной железы показало к увеличению 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости до $95,38 \pm 2,3\%$ и $91,83 \pm 2,9\%$ по сравнению с органосохраняющим лечением без интраоперационной внутритканевой химиотерапии— $85,72 \pm 3,7\%$ и $82,84 \pm 3,8\%$ соответственно ($p < 0,05$). Эти данные подтверждают целесообразность противоопухолевых воздействий на перифокальную зону опухоли при органосохраняющих оперативных вмешательствах.

Особенности прогноза у пациенток с базальным типом рака молочной железы

А. С. Фролов, М. В. Шайдоров, А. Н. Морозов
МБУЗ КБ № 5, Тольятти

Актуальность: на сегодняшний день выделяется пять подтипов РМЖ на основании анализа регулярной экспрессии генов. Базальный (трижды негативный) подтип рака ассоциирован с плохим прогнозом и слабым ответом на системную терапию.

Цели и задачи: оценить прогностическое значение наличия у пациенток негатива Her-2/neu, ЭР, ПгР по результатам проведенного лечения.

Материалы и методы: проведен анализ лечения 210 пациенток с диагнозом РМЖ в стадии T1-4N1-2M0, у которых был определен ИГХ статус. Негатив по Her-2/neu, ЭР, ПгР был выявлен у 37 больных, что составило 17,6%. Исследовались показатели эффективности проведения ХТ у больных данной группы и сравнивались с результатами группы контроля, которую составили 173 больных. Все больные 2-й стадии получили лечение РМЭ±ДЛТ+ПХТ по схеме FАС, остальные больные получили лечение в объеме ПХТ (4 FАС или 4АС-4Т)+РМЭ±ДЛТ и далее адъювантная ПХТ по результатам лечебного патоморфоза.

Полученные результаты. Группы распределились по стадиям в процентном соотношении без доказанных отличий, но отмечалась тенденция к выявлению заболевания у пациентов исследуемой группы в более поздней стадии.

22 больных с базальным подтипом рака (59,4%) и 83 из группы контроля (48%) получали неоадъювантную терапию.

Значительно чаще по сравнению с контролем отмечалось отсутствие патоморфоза (24,3% vs 10,9% в контроле, не было патоморфоза 4 степени (в контроле 1,7%), патоморфоз 3 ст. отмечался в 5,4% по сравнению с 11% в контроле.



Процент случаев прогрессии до 1 года с начала лечения отмечался в исследуемой группе в 24,3% случаев, в контроле 11,6%. При этом метастазирование в жизненноважные органы (ЦНС, печень, легкие) составило 44,4 %, в контроле 26,3%.

Выводы: базальный подтип РМЖ (трижды негативный рак) показывает значительно худший ответ на проведенное лечение по сравнению с остальными подтипами и характеризуется более ранним и агрессивным метастазированием.

К вопросу применения Зометы в лечении метастазов рака молочной железы

Ж.Ж. Халимов

Республиканский онкологический научный центр, г. Ташкент, Узбекистан

При раке молочной железы, костные метастазы возникают в 65—75% случаях. Осложнения, которые ассоциируются с костными метастазами—это патологические переломы, сдавление спинного мозга, костные боли, гиперкальциемия, недостаточность костного мозга, остеопороз. Наблюдение проходило 3 года. Под наблюдением находилось 188 пациенток. Средний возраст пациенток составил 52 года (28—76 лет). У 120 больных (63,8%) были обнаружены метастазы в позвоночнике, 146 больных (77,6%) получили комплексное лечение, 42 больных оказались неоперабельными. Все больные получили ПХТ (2—6 курсов), лучевую терапию на область поражения на фоне гормонотерапии (тамоксифен, фемара).

При лечении костных метастазов применяли бонифос— 88 пациенток по 1600 мг/сут., Зомета— 100 пациенток по 4 мг в виде 15 минутной инфузии внутривенно один раз в месяц. При применении Зомета наблюдались такие побочные эффекты как одышка, повышенная утомляемость, тошнота, лихорадка, анемия, миалгия, частота которых практически не отличалась от частоты развития побочных явлений при использовании Бонифоса.

Вывод: биофосфонат Зомета является стандартом лечения злокачественной гиперкальциемии. Зомета не оказала негативного влияния на показатели качества жизни пациентов. Быстрота и удобство введения Зометы прельщает к выбору данного препарата.

Вязкость мембран эритроцитов в сопоставлении с уровнем рецепторов стероидных гормонов в опухоли и менструальным статусом больных раком молочной железы

Е. В. Цырлина, О. Г. Крюкова, З. И. Муллахметова, Е. А. Туркевич, И. М. Коваленко, Л. М. Берштейн

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Вязкость является комплексным показателем, отражающим структуру и диффузионные свойства липидной составляющей клеточных мембран. Этот показатель за счет его способности легко меняться под влиянием внутренних и внешних воздей-

твий (в частности, метаболических и стрессорных) играет важную роль в развитии всех процессов, происходящих в клетках. Принимая это во внимание, а также учитывая, что гормонозависимость опухолей молочной железы, помимо наличия в ней рецепторов стероидных гормонов, может определяться и свойствами клеточной мембраны, было проведено исследование вязкости мембран эритроцитов (МЭ) у больных раком молочной железы (РМЖ) в сопоставлении с гормонально-метаболическим фоном пациентов и рецепторным статусом опухоли. У 66 первичных больных РМЖ были оценены гормональные и антропометрические параметры, уровень рецепторов эстрадиола (РЭ) и прогестерона (РП) в опухоли и вязкость МЭ. Определение вязкости проводили на спектрофлуориметре MPF-4 «Hitachi» с использованием флуоресцентного зонда пирена. Микровязкость мембран оценивали по коэффициенту эксимеризации (КЭ) пирена, т.е. по отношению интенсивности флуоресценции эксимеров (димеров) на волне 470 нм к показателю флуоресценции мономеров на волне 370 нм. Избранными волнами возбуждения были 285 нм [для оценки микровязкости зон белок-липидных (б/л) контактов] и 340 нм [в целях изучения микровязкости липид/липидного (л/л) слоя мембраны]. Значение КЭ обратно показателю вязкости мембраны, т.е. чем выше КЭ, тем ниже вязкость мембраны. Проведенные исследования показали, что у больных РМЖ с содержанием РЭ в опухоли на уровне 8 баллов (ИГХ определение) имело место достоверное повышение вязкости МЭ в б/л слое. КЭ пирена в б/л слое у этой группы больных составил $0,89 \pm 0,04$ усл.ед., а у пациентов с уровнем РЭ ниже 8 баллов (от 0 до 7) — $1,03 \pm 0,05$ усл.ед. Эти различия отмечены между пациентками как репродуктивного, так и менопаузального возраста, но наиболее значимыми они были в менопаузе, где разница между КЭ пирена в б/л слое у пациентов с уровнем РЭ, равным 8 баллам, и РЭ < 8 баллов была статистически достоверной. Тенденция к отмеченным изменениям была выявлена и при сопоставлении вязкости МЭ с содержанием в опухолевой ткани РП. В противоположность состоянию белок/липидных контактов различия КЭ пирена в липид/липидном слое в исследованных группах были заметно меньшими. Если данные КЭ пирена у больных анализировались только с учетом особенностей репродуктивной функции (не принимая во внимание уровень РЭ), то вязкость в б/л и л/л слоях МЭ у больных пре- и постменопаузального возраста была близкой по значению. Это позволяет предположить, что в изменении вязкости МЭ, выявленном, в первую очередь, при сверхэкспрессии РЭ, могут играть роль факторы, имеющие более тесное отношение непосредственно к гормонозависимости опухоли. В то же время, была установлена определенная связь вязкости МЭ с индексом массы тела (ИМТ) больных. Так, у пациенток менопаузального возраста, у которых была повышена вязкость МЭ в б/л слое, ИМТ был достоверно выше, причем, опять-таки, эта связь наиболее значимо прослеживалась в подгруппе с РЭ, равным 8 баллам. Таким образом, «дистантный показатель» (вязкость мембран эритроцитов) коррелирует с высоким уровнем РЭ в маммарных карциномах, причем, прежде всего, у постменопаузальных больных с повышенной массой тела. Последующие наблюдения покажут, вносит ли показатель вязкости МЭ дополнительную прикладную информацию в оценку гормонозависимости ткани РМЖ, в том числе, в условиях назначения больным адъювантной (а, возможно, и неoadъювантной) гормонотерапии.



Генетические факторы предрасположенности к раку молочной железы у разных этнических популяций Сибири

ОПУХОЛИ

МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н. В. Чердынцева^{1,3}, Е. А. Малиновская¹, А. А. Иванова¹, П. А. Гервас¹, Е. В. Панферова, И. Н. Одинцова¹, Л. Ф. Писарева¹

¹ ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск;

² Иркутский областной онкологический диспансер;

³ ГБОУ ВПО «СибГМУ» Минздрава России, Томск

Показатели заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) существенно различаются в разных этносах Сибири, отличающихся по расовой принадлежности, что может быть обусловлено особенностями факторов внешней среды, питания, образа жизни, а также различиями генетических факторов, имеющих этническую специфичность (Писарева Л. Ф. с соавт., 2012). Целью исследования явилось изучение особенностей полиморфизмов патогенетически значимых генов и ассоциированных с РМЖ наследственных мутаций у представителей этносов Сибири, различающихся по уровню заболеваемости.

Для изучения частоты встречаемости полиморфных вариантов генов: p53 (Arg72Pro, rs1042522), CCR5 (CCR5del32), FGFR2 (rs 1219648), и наследственных мутаций в гене BRCA1 был собран банк геномной ДНК 1 200 жительниц региона Сибири и Дальнего Востока. Из них 437 больных РМЖ и 763 здоровых женщины, проживающие на тех же территориях. Женщины коренного населения относятся к монголоидной расе (буряты, тувинцы, хакасы, алтайцы, корейцы), пришлого — к европеоидной (русские). При генотипировании по гену p53 (функционально значимый Arg72Pro полиморфизм) показано, что у женщин коренных этносов, риск развития РМЖ выше при наличии Arg-аллеля (OR=1,41 (0,99-2,00), p=0,045). Отмечена также рискованная значимость Arg/Arg генотипа у представительниц коренных этносов региона: у больных РМЖ его частота 58,3%, против 47,0% у здоровых, OR=1,47 (1,00-2,46), p=0,036). Для представительниц славянского этноса показано, что риск заболеть РМЖ ниже при наличии гетерозиготного Arg/Pro генотипа (38,2%, против 46,1% у здоровых; OR=0,72 (0,53-0,99), p=0,033). В наших исследованиях частота встречаемости минорного G-аллеля гена рецептора фактора роста фибробластов FGFR2, для которого ранее в полногеномных исследованиях была выявлена связь с РМЖ (Hunter et al, 2008), у здоровых жительниц Западной Сибири составляет около 37%. Для славянок G-аллель является рискованной (OR=1,35 (1,11 — 1,63), p=0,0017), для представительниц коренного населения эта ассоциация была менее выражена (p=0,059). Показано, что частота встречаемости делеционного аллеля CCR5del32 гена хемокинового рецептора CCR5 у здоровых представительниц коренного населения региона составляет 3%, тогда как у славянок — 13%. Не выявлено рискованной значимости нефункционального аллеля ни в одной группе исследуемых. Повторяющаяся мутация BRCA1 5382insC составляет 3,3% в общей группе больных РМЖ славянской принадлежности, среди молодых женщин (до 40 лет) — 8%, среди пациенток с билатеральным РМЖ — 17%. У представительниц сибирских этносов монголоидной принадлежности с РМЖ нами не выявлено ни одной из 5-ти протестированных мутаций в гене BRCA1, часто встречающихся в славянской популяции. Это указывает на необходимость исследований по выявлению наследственных мутаций, повышающих риск РМЖ в этносах Сибири. Этнотипические генетические различия могут вносить существенный вклад в риск формирования РМЖ, характер опухолевой прогрессии, определяющий клиническое течение и исход заболевания, и в ответ на специфическую противоопухолевую терапию, обеспечивая разную ее эффективность и переносимость.

Новые технологии удаления малых форм опухолевых заболеваний молочной железы

В.Г. Черенков, С.А. Тверезовский, А.Б. Петров, Б.Б. Фрумкин
 Институт медицинского образования НовГУ;
 Областной клинический онкологический диспансер, Великий Новгород

При массовом скрининге возникает потребность морфологической верификации и удаления опухолевых образований неясного генеза широкому кругу лиц путем секторальной резекции или лампэктомии.

Компанией «АВАмедика» при участии компаний SenoRx и Ultrasonix разработан аппарат для малоинвазивного удаления «малых» опухолей молочной путем проведения троакара через патологический процесс, создания вакуума, всасывания и фрагментарного отсечения тканей. Такая манипуляция ведет к нарушению принципов абластики и антибластики. Биологический материал при вакуумном разряжении загрязняет всю дорогостоящую систему разового использования. Для малых очаговых образований молочной железы неясного генеза нами разработано устройство для криолампэктомии,

Целью настоящего исследования является оценка эффективности криолампэктомии в сравнении с другими методами биопсий непальпируемых опухолевых образований.

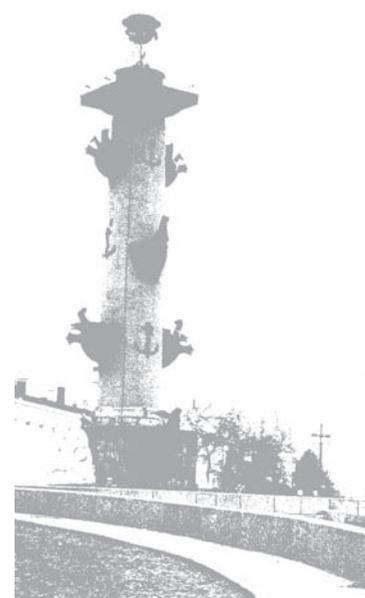
Материал и методы. Сравнительный анализ данных применения различных вариантов инструментальной биопсии непальпируемых образований представлен в табл. 1.

Таблица 1. Сравнительная оценка эффективности разных видов биопсии молочной железы при непальпируемых очаговых образованиях:

Показатель	Виды биопсий				
	ТИАБ с УЗИК		Трепан-биопсия > 1см	Вакуумная биопсия	Криобиопсия
	< 1 см	> 1см			
Общее число ОО МЖ	31	41	32	11	41
ИП	19	28	25	7	2
ИО	7	4	4	3	39
ЛО	5	4	3	1	0
ЛП	1	1	0	0	0
Чувствительность, %	79,4	93,3	89,3	87,5	100,0
Специфичность, %	87,5	96,5	100,0	100,0	100,0
Точность, %	66,6	78,0	90,6	90,9	100,0

Примечание: ТИАБ-тонкоигольная саспирационная биопсия; УЗИК- УЗИ контроль; ИП- истинноположительный; ИО— истинноотрицательный; ЛО-ложноотрицательный; ЛП-ложноположительный.

Результаты цитологического исследования ТИАБ не позволяет судить о всем патологическом процессе. Неслучайно, показатели чувствительности (79,4%), специфичности (87,5%) и точности диагностики оказались самыми низкими. При узловых образованиях более 1см точность диагностики повышается. С помощью пистолета фирмы BARD точность диагностики составила 90,6%. Точность диагностики со



РАЗДЕЛ 4

ОПУХОЛИ

МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

вспомогательным вакуумом удалось повысить до 90,9%. Учитывая возрастающую необходимость выполнения секторальных резекций для удаления всего патологического очага, нами разработаны устройство, позволяющее целено удалять патологический очаг (патент № 2394521 от 20 июля 2010 г., устройство изготовлено медицинской производственной фирмой «ППП, г. Казань»).

Под контролем УЗИ определяли на коже проекцию патологического очага и глубину его залегания. После разреза кожи молочной железы длиной 15—20 мм вводили криозонд до глубины залегания очагового образования. Тупоконечный конец последнего плотно прижимали к ткани над очагом, замораживали до температуры, превращающей его в «ледяной шарик», прочно фиксирующийся к зонду. С помощью рукоятки втягивали криогенный зонд в трубчатую браншу, а остроконечным краем дугообразных коагуляторов с помощью «курка» отсекали столбик тканей ниже замороженного патологического очага с использованием аппарата «Surgitron». Манипуляцию заканчивали наложением косметического шва. В случае «Ca in situ» или минимального рака оценивали чистоту краев отсечения и стадию заболевания. В зависимости от стадии и гистотипа опухоли определяли дальнейший план лечения.

Криолампэктомию использовали у 41 пациентки с узловыми мастопатиями, опухолями неясного генеза до 1,5 см, в том числе в 8 случаях при сгруппированных микрокальцинатах. Во всех случаях опухолевидные образования удалось удалить полностью. В 2 наблюдениях ($4,8 \pm 1,3\%$) при срочном гистологическом исследовании установлены РМЖ с максимальной величиной 0,7 см и в другом «Ca in situ». В первом случае объем операции расширен до радикальной резекции, во втором случае удаленный участок был достаточным после удаления его криомаммотом.

Таким образом, криолампэктомию под контролем УЗИ позволяет проводить высокоточную диагностику и удаление очаговых заболеваний молочной железы, что значительно превосходит вакуумную биопсию, не нарушая принципов абластики и антибластики. Для удаления опухолей более 1,5 см требуется изготовление криомаммотомов соответствующих размеров.

Новые подходы и выбор методов реконструкции молочной железы

В.Г. Черенков, С.А. Тверезовский, В.В. Иванченко, Б.Б. Фрумкин
*Институт медицинского образования НовГУ, Великий Новгород;
Областной клинический онкологический диспансер, Великий Новгород*

Предложено множество способов реконструкции груди, из которых в своей практике мы использовали ТРАМ-лоскут, торокодорзальный, большой сальник после радикальных резекций молочной железы, торокодорзальный в сочетании с большим сальником и/или искусственными имплантатами.

Цель работы: провести оценку эффективности результатов нового метода в сравнении с традиционными методами пластики молочной железы.

Реконструкция молочной железы после радикальной мастэктомии ТРАМ-лоскутом нами использована у ограниченного числа пациенток (13 женщин) на питающей сосудистой ножке. Для профилактики грыж брюшной стенки на апоневроз во всех случаях вшивали полипропиленовую сетку. Осложнений со стороны брюшной стен-

ки не наблюдалось. В то же время в одном случае наступил некроз пересаженных тканей, формирующих молочную железу за счет недостаточного кровоснабжения.

Торакодorzальный лоскут обычно используют в плане комбинации с силиконовыми протезами. Однако нам представляется, что показания для торакодorzального метода могут быть значительно расширены: а) после радикальных резекций груди, когда требуется уравнивать объемы молочных желез, б) после выполнения полного или субтотального удаления груди с восполнением двумя тканевыми компонентами, в частности, торакодorzальным лоскутом и большим сальником, мобилизованным и проведенным через туннель при лапароскопии. Последний метод разработан и внедрен в нашей клинике (Приоритетная заявка на изобретение № 20012129411 от 11.07.12 года).

Таблица. Характеристика длительности лимфореи и пребывания пациенток в стационаре в зависимости от использования материала для пластики:

Характер оперативного вмешательства	Число больных	Лимфорей		Среднее пребывание к/дней
		До 2-х недель	Более 2-х недель	
РРГ с пластикой ТДЛ	15	8	7	9,3±2,5
РМЭ с пластикой ТДЛ+БС	19	19	-	8,2±2,3
РМЖ с пластикой имплантатом	22	18	4	12,3±3,4
Всего	56	45	11	

Примечание: РРГ — радикальная резекция груди (молочной железы); РМЭ — радикальная мастэктомия; ТДЛ — торакодorzальный лоскут.

К концу завершения РМЭ проводили видеолапароскопию. Затем под контролем лапароскопа через нижний край постмастэктомической раны ниже реберной дуги на 2 см производили крестообразный разрез апоневроза. В брюшную полость вводили аппарат для циркулярного ушивания кишки (без скобок) в качестве мощного и удобного инструмента для сворачивания БС в «рулон» и выведения его на грудную стенку. БС скручивали в «рулон» и приподнимали к передней брюшной стенке, натягивая листки брюшины, связанные с поперечной ободочной кишкой. Последние надсекали, а сосуды коагулировали, используя аппарат «Garmonica».

Особые показания данный метод имеет при положительном статусе ЭР и ПР, при котором одновременно выполняют лапароскопическую овариоэктомию.

БС создает не только недостающий объем молочной железы, но и представляет уникальный пластический материал для васкуляризации и дренирования лимфатической жидкости (средний объем составил 748,4±20,0 мл) при среднем количестве дней 6,0±1,3.

К противопоказаниям метода следует отнести: а) перенесенные ранее операции в верхнем этаже брюшной полости, связанные с образованием спаечного процесса или удалением БС; б) метастатический рак яичников или других органов.



Роль бондроната в лечении метастатической костной болезни у больных раком молочной железы

ОПУХОЛИ

МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.А. Чурилова, Л.С. Скрябина, О.А. Кремлева, С.А. Лазарев, В.А. Лубенников, С.Н. Евдокимов, А.А. Половинкин, В.Н. Кузнецова, С.И. Маркосян, Ю.В. Ильина, О.А. Матяш, А.Ф. Лазарев

Алтайский филиал «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН;

КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул

Метастазы в кости у больных раком молочной железы (РМЖ) резко ухудшают прогноз, сроки лечения и качество жизни. Бондронат наиболее эффективно из группы бифосфонатов способен подавлять резорбцию костной ткани, предотвращает развитие новых, снижает рост имеющихся костных метастазов, что приводит к уменьшению интенсивности болевого синдрома и улучшению качества жизни пациентов. При этом снижается риск развития тяжелых костных осложнений на 40% (Kanis J. et al, 2003), а смертность от костных поражений на 20% (Body J.J., et al, 2003).

Нами изучены результаты комплексного лечения 347 костных метастазов у 95 больных раком молочной железы за период с 1996 по 2002 гг. У 91 (95,8%) пациентки ранее было проведено адекватное лечение по поводу местнораспространенного РМЖ (МРМЖ), у 4 (4,2%) РМЖ с метастазами в кости скелета был диагностирован впервые. Средний возраст больных— 53,7 лет. Общее состояние до лечения по ECOG 0-3. Морфологический диагноз верифицирован в 100% наблюдений. Всем больным проводилась сцинтиграфия скелета с интервалом 6 месяцев и дополнялась рентгеновскими исследованиями, а при необходимости— компьютерной томографией. Группа сравнения— 106 больных РМЖ с 298 костными метастазами сопоставима с основной группой по возрасту, степени тяжести, локализации и числу метастазов.

Нами использовалась активная лечебная тактика при костных метастазах у больных РМЖ— многопольная лучевая, химио- (антрациклины, таксаны), гормонотерапия (ингибиторы ароматазы, прогестины) на фоне лечения бондронатом в сочетании с препаратами кальция и витамином Д3 у пациенток основной группы. Бондронат больные РМЖ получали внутрь по 50 мг 1 раз в день утром за 1 час до еды. Во время лечения контролировали уровень кальция в сыворотке крови, а также показатели печени и почек.

Объективный эффект лечения удалось оценить у 86% пациенток основной группы и 80% группы сравнения. Используемое нами лечение привело к значительному уменьшению или полному исчезновению болевого синдрома у 97% основной группы больных и у 67,3% в группе сравнения. У 24,2% пациенток основной группы к первому году лечения на контрольных рентгенограммах в области костных метастазов зарегистрировано формирование остеосклероза, а в группе сравнения— 3,5%. В течение первого года от прогрессирования заболевания в основной группе умерли 12,4% больных РМЖ, контрольной— 32,3%, до 3 лет, соответственно 29,7% и 51,0%, до 5 лет— 11,6% и 0%, до 10 лет— 3,1% и 0%, до 15 лет— 3,1% и 0%.

Пациентки основной группы после 3-4 месяцев в 67% наблюдений предпочитали амбулаторное лечение (33% иногородние). Контрольная группа из-за болевого синдрома и ограничений двигательной функции получали лечение преимущественно в стационаре. По завершении лечения общее состояние по ECOG 0-2.

Таким образом, бондронат снижает частоту скелетных осложнений и увеличивает время до их развития, позволяет контролировать болевой синдром, уменьшая дозу анальгетиков, тем самым, улучшая качество жизни больных РМЖ с костными метастазами. Бондронат хорошо переносится, что позволяет его использовать в амбулаторных условиях.

Использование комбинации препаратов гемцитабин + винорельбин в третьей линии химиотерапии у больных раком молочной железы

М.М. Шабаева, В.В. Кутуков, Ю.В. Оганесян, С.П. Сапрыкина
ГБОУ АО «ООД», Астрахань;
ГБОУ ВПО «АГМА» МЗ РФ, Астрахань

Цель: изучить эффективность и токсичность комбинации гемцитабина и винорельбина в качестве III—IV линии химиотерапии у больных метастатическим раком молочной железы.

Материалы и методы: в исследование включены 25 женщин в возрасте от 36 до 72 лет с верифицированным раком молочной железы, прогрессирование у которых установлено после применения антрациклинов, таксанов и капецитабина. Гемцитабин назначали в дозе 1000 мг/м², винорельбин 25 мг/м² в первый и восьмой день двухнедельного цикла. Большинство больных имели общий статус по шкале ECOG 2 или 3. Около 70% больных имели 4 и более метастатических очагов (в основном с поражением печени, плевры, легких, лимфатических узлов средостения). Пациентам проведено от 4 до 8 курсов химиотерапии по данной схеме. Всего проведено 146 курсов химиотерапии.

Результаты: объективный ответ на лечение достигнут у 48% (частичный регресс у 11 и полный у 1) больных, стабилизация процесса—у 44% пациенток и прогрессирование—у 2 пациенток (8%). По истечению года живы 70% пациенток. В процессе лечения были отмечены гематологические побочные эффекты I—II степени: Лейкопения—47,2%, тромбоцитопения—7%, анемия—9%, повышение трансаминаз—27%. Негематологические побочные эффекты—тошнота и рвота (65%), астения (15%), стоматит (20%), сыпь (5%), кожный зуд (9%), парестезии (27%), гипертермия (15%).

Выводы: комбинация гемцитабина с винорельбином при метастатическом раке молочной железы, резистентном к антрациклинам, таксанам, капецитабину, позволяет получить достаточно значимый клинический эффект у большинства пролеченных больных. Как гематологические, так и негематологические осложнения после проведения лечения по данной схеме характеризовались умеренностью и обратимостью и не требовали редукции доз.



**ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ, ПЛЕВРЫ
И СРЕДОСТЕНИЙ**



Эндобронхиальная и интраоперационная фотодинамическая терапия позволяет уменьшить объем резекции при немелкоклеточном раке легкого

А.Л. Акопов, А.А. Русанов, И.В. Чистяков, М.А. Ургенова, Н.В. Казаков, А.В. Герасин, Г.В. Папаян
ГБОУ ВПО «СПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Проведен проспективный анализ результатов комбинированного лечения 22 пациентов с центральным НМКРЛ II—III стадии (поражение главных бронхов или нижних отделов трахеи), которые исходно расценивались как нерезектабельные или неоперабельные (12 больных по функциональным соображениям не могли перенести пневмонэктомию, а у 10 противопоказанием к первичной операции было вовлечение в опухоль дистальных отделов трахеи), но были оперированы после предоперационного лечения. Комбинированное лечение включало предоперационную эндобронхиальную ФДТ и химиотерапию с последующей операцией и интраоперационной ФДТ краев резекции. ФДТ проводилась с использованием хлорина Е6 (Радахлорин) и светом длиной волны 662 нм. Общая частота ремиссий после неoadьювантного лечения составила 82%, эндоскопическая ремиссия отмечена у 21 из 22 больных (95%). Десяти больным произведена пневмонэктомия, 12—лобэктомия. 19 оперативных вмешательств расценены как радикальные (R0—86%), три—как микроскопически нерадикальные (R1—14%). Степень лимфогенного метастазирования pN0 диагностирована у шести больных (27%), pN1—у 14 (64%) и pN2—у двух больных (9%). Операционная летальность 5%. В отдаленном периоде в течение всего периода наблюдения ни у одного пациента не отмечено развитие локального рецидива. Годичная выживаемость составила 95%, трехлетняя—91%. ФДТ может играть важную роль в комбинации с хирургическим лечением НМКРЛ и позволяет уменьшить объем резекции у части исходно нерезектабельных или неоперабельных больных.

Биопсия объемных образований переднего средостения под ультразвуковым наведением

А.Л. Акопов, А.А. Русанов, А.С. Агишев, Н.В. Казаков, А.Т. Иванов, Ю.П. Чуватова, Е.С. Евдокимова
ГБОУ ВПО «СПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Дифференциальная диагностика новообразований переднего средостения—одна из наиболее сложных проблем торакальной хирургии и онкологии. Авторами проведен ретроспективный анализ результатов трансторакальной пункционной биопсии под УЗ наведением у 44 больных с новообразованиями переднего средостения. Трансторакальная биопсия проводилась с помощью аппарата для биопсии Multiple Biopsy Device-MBD-23 и ультразвукового сканера Voluson 730 Expert, под внутривенной (38 больных) или местной (6 больных) анестезией. У всех 100% пациентов в результате морфологического исследования установлен диагноз, у одного больного биопсия проводилась повторно. Общая информативность трансторакальной игловой биопсии под УЗ наведением составила 98%. Осложнение (ограниченный пневмоторакс, ку-



пировавшийся самостоятельно) имело место лишь в одном наблюдении (2%). Анализ представленного материала позволяет заключить, что трансторакальная игловая биопсия под контролем УЗИ является безопасным и высокоинформативным методом диагностики новообразований средостения у отобранных пациентов.

Хирургические аспекты лечения рака легкого

А. А. Аксарин, М. Д. Тер-Ованесов

БУ ХМАО-Югры «Сургутская ОКБ», Сургут;

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

Рак легкого — наиболее распространённое злокачественное новообразование, как в мире, России, так и в Югре. В мире диагностируется ежегодно 1600000 новых случаев рака легкого и 1200000 смертей от этого злокачественного заболевания. В России диагностировано 56985 первичных случаев в 2010 г. (25,18 на 100 тыс. населения). В 2011 г. в Югре зарегистрировано 368 новых случаев рака легкого (29,60 на 100 тыс. населения). Рак легкого занимает первое место в структуре заболеваемости населения ЗНО мужского населения Югры. Летальность на первом году жизни с момента установки диагноза составляет 42,1%. Ранняя выявляемость рака лёгкого в Югре остается низкой — 32,2%. Продолжительность жизни даже после радикального хирургического лечения остается не высокой. Пятилетняя выживаемость в России составляет в среднем 30% и не имеет тенденции к повышению.

Цель исследования: оптимизация аспектов хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого в Югре с целью улучшения результатов лечения.

Материалы и методы. Клинический материал для исследования, составили 671 больной с немелкоклеточным раком легкого, которым были выполнены радикальные операции в лечебных учреждениях Югры в период с 1999 по 2009 гг., и наблюдавшиеся до 1.01.2011 г.

Результаты. 234 (34,9%) больным была выполнена пневмонэктомия, 376 (56,0%) лобэктомия и 61 (9,1%) билобэктомия. Отмечено статистически значимое увеличение трехлетней, пятилетней и десятилетней выживаемости при выполнении резекции легкого в объеме лоб- и билобэктомии, по сравнению с таковыми показателями после пневмонэктомии (71%, 60% и 45%; 49%, 39% и 26% соответственно). Нами проведена сравнительная оценка отдаленных результатов операций при раке лёгкого с различным объемом лимфодиссекции. Мы использовали классификацию медиастинальной лимфодиссекции Р. Goldstraw: 1. Медиастинальная лимфодиссекция не выполнялась. 2. Системная биопсия. 3. Систематическая медиастинальная лимфодиссекция. 4. Двусторонняя медиастинальная лимфодиссекция. В нашем исследовании выполнялись первые три варианта лимфодиссекции. Сравнение проводилось в группах пациентов с одинаковой распространённостью опухоли, соответствующей критериям Т, N и M.

При сравнении общей выживаемости, последняя достоверно была выше после операций с систематической медиастинальной лимфодиссекцией ($p < 0,025$). Пятилетняя общая кумулятивная выживаемость после операций с систематической медиастинальной лимфодиссекцией составила 60%, а десятилетняя 47%. После 1 и 2 вариантов пятилетняя — 47–48%, десятилетняя — 33–35%. Медиана выживаемости после операций систематической медиастинальной лимфодиссекцией была 87 ме-

сяцев. Тогда как медиана выживаемости при системной биопсии была 54 месяца, а при отсутствии таковой — 57 месяцев.

Выводы. Предпочтение необходимо отдавать органосохраняющим операциям. Радикальная операция (лобэктомия или пневмонэктомия) при любой стадии рака лёгкого должна быть выполнена с обязательной систематической лимфодиссекцией. Данный объем оперативного лечения позволяет повысить радикализм, оценить внутригрудную распространенность опухоли и статистически значимо улучшить результаты лечения.

Продленная эпидуральная аналгезия у пациентов пожилого и старческого возраста при открытых торакальных операциях в онкологии

А.А. Алексин, В.Э. Хороненко
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва

Среди пациентов онкологического профиля растет число лиц пожилого и старческого возраста, характеризующихся наличием морфофункциональных изменений органов и систем. Наличие сопутствующей кардиореспираторной патологии (гипертрофия миокарда, фиброз и кальцификация клапанов, гибель пейсмекерных клеток, замедление внутрисердечной проводимости, снижение эластичности сосудов) существенно ограничивает применение грудной эпидуральной анестезии/аналгезии (ГЭА) в интра- и послеоперационном (п/о) периодах. Однако, —являясь «золотым стандартом» торакальной анестезиологии, ГЭА позволяет не только достичь эффективного обезболивания, но и снизить количество сердечно-сосудистых (СС), легочных, тромбоэмболических осложнений, уменьшить п/о летальность.

Цель исследования. Снижение риска возникновения п/о осложнений и повышение эффективности и безопасности хирургического лечения гериатрического контингента онкологических больных при обширных вмешательствах на легких.

Материал и методы. Исследовано 50 пациентов (ср. возр. $74 \pm 3,3$ лет) II—III классов ASA, которым выполнены обширные оперативные вмешательства на легких в объеме лоб- (41/50) и пневмонэктомии (9/50) по поводу злокачественных новообразований. Больным проводилась сочетанная ингаляционная общая анестезия севофлураном (0,6—1,1 об. %) и ГЭА (Th5-Th6) смесью 0,3% р-ра ропивакаина (наропин), фентанила (4 мкг/мл) и адреналина (2 мкг/мл). В п/о периоде продолжалась непрерывная ГЭА с помощью одноразовых эластомерных помп смесью 0,2% р-ра ропивакаина с фентанилом (2 мкг/мл) и адреналином (2 мкг/мл) в течение первых 2—3 суток с переходом на официальный 0,2% р-р ропивакаина без дополнительных компонентов до 6—7 суток. Эффективность ГЭА оценивали по 10-балльной цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), влияние на гемодинамику — путем регулярного мониторинга АД и ЧСС. Фиксировались возможные побочные эффекты ГЭА: задержка мочеиспускания, кожный зуд, тошнота и рвота.

Результаты. Использование сочетанной анестезии позволило экстубировать 88% б-х (44/50) сразу после операции. Качество обезболивания расценивалось как отличное в 72,5% (ЦРШ=0) и хорошее в 27,5% (ЦРШ=1–2). На 6—7 сут. п/о уровень динамической боли у 22% б-х не превышал 4 баллов, у 78% — 3 баллов. Уровень



боли в покое у 90% больных составлял 0—1 балл. Средняя скорость инфузии в эпидуральное пространство составила $4,96 \pm 1,4$ мл. Эпизоды артериальной гипотензии ($АДс \leq 90$ мм. Hg) в 1 сут п/о отмечены у 10 пациентов (20%). Достаточным для коррекции было временно приостановить ГЭА и добавить в/в инфузию 500 мл коллоидных плазмозаменителей, с последующим возобновлением ГЭА с меньшей скоростью. У 11 пациентов (22%) регистрировались эпизоды повышения АД ($АДс \geq 160$ мм. Hg), требовавшие дополнительной антигипертензивной терапии. У 2-х пациентов (4%) в раннем п/о периоде от продленной ГЭА было решено воздержаться в связи с тенденцией к синусовой брадикардии, что было расценено как проявление синдрома слабости синусового узла. Задержка мочеиспускания на 2—3 сут. п/о периода возникла у 5 мужчин (10%), что может быть связано с наличием сопутствующей аденомы предстательной железы. Эпизодов кожного зуда, тошноты и рвоты не наблюдалось.

Заключение. В условиях непрерывного мониторинга показателей гемодинамики продленная ГЭА обеспечивает эффективное и безопасное обезболивание высокотравматичных торакальных вмешательств, способствуя ранней активизации и быстрой реабилитации гериатрического контингента больных.

Торакоскопическая лобэктомия при злокачественных опухолях легких

А. М. Амиралиев, О. В. Пикин, В. А. Глушко, К. И. Колбанов, Д. А. Вурсол, В. А. Багров, Р. В. Рудаков, В. В. Бармин, А. С. Картовещенко
ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» МЗ РФ, Москва

Цель. Выполнение торакоскопической лобэктомии в настоящее время не является стандартным и широко распространенным методом лечения больных с опухолевой патологией легких как в России, так и за рубежом. В США тракоскопический доступ применяют менее, чем в 5% всех лобэктомий, выполняемых по поводу начальных форм рака легкого, в Великобритании — менее 4%. В России целесообразность использования данной методики до сих пор остается предметом дискуссий, краеугольным камнем которых является возможность выполнения медиастинальной лимфаденэктомии в объеме, соответствующем таковой при открытом доступе. Целью нашего исследования является изучить непосредственные, а в последующем отдаленные результаты торакоскопической лобэктомии при злокачественных опухолях легких и определить показания к ней посредством сравнения с результатами открытых операций.

Методы. В торакальном отделении МНИОИ им. П. А. Герцена за период с 2009 по 2013 гг. выполнено 75 торакоскопических лобэктомий у больных со злокачественными опухолями легких. Основным показанием к операции был периферический немелкоклеточный рак легкого, T1-2N0M0, I стадии (n=61), лобэктомия у них включала в себя стандартный объем медиастинальной лимфаденэктомии. Верхняя лобэктомия справа выполнена у 19, нижняя лобэктомия справа — у 12, средняя лобэктомия — у 3, нижняя лобэктомия слева — у 17, анатомическая резекция язычковых сегментов — у 2, верхняя лобэктомия слева — у 8 больных. У 14 больных торакоскопическую лобэктомию выполняли по поводу метастатического поражения легких различного генеза: колоректального рака — у 5, молочной железы — у 3, поч-

ки—у 6. Из них: средняя лобэктомия выполнена у 3, верхняя лобэктомия справа—у 4, нижняя лобэктомия справа—у 2, нижняя лобэктомия слева—у 3, анатомическая резекция язычковых сегментов—у 2 больных.

Результаты. Летальных исходов не было. Осложнения возникли у 11 (14,7%) больных. Основное осложнение—негерметичность легочной ткани (>3 дней)—у 9 (12%) больных. Длительность пребывания в стационаре после операции составила в среднем 8 суток (от 6 до 12). Назначения наркотических анальгетиков не потребовалось ни у одного больного. Количество удаленных лимфатических узлов при медиастинальной лимфаденэктомии варьировало от 12 до 24. По результатам планового гистологического исследования из 61 больного, оперированных по поводу рака легкого, у 47 (77,1%) была подтверждена pT1N0M0, IA стадия опухолевого процесса. У остальных в связи с обнаружением метастатического поражения внутригрудных лимфатических узлов произведено рестадирирование: pT1N1M0, IIA стадия—у 8 (13,1%) и pT1-2N2M0, IIIA стадия—у 6 (9,8%) больных.

Выводы. Торакоскопическая лобэктомия не сопровождается летальностью и высокой частотой осложнений. К преимуществам эндоскопического доступа по сравнению с торакотомией относятся: малая травматичность, хороший косметический эффект, ранняя реабилитация и сокращение сроков пребывания в стационаре. Основные показания к торакоскопической лобэктомии: периферический немелкоклеточный рак легкого, T1-2N0M0, I стадии или солитарный/единичные метастазы в легких с локализацией, не позволяющей выполнить атипичную резекцию.

Сравнительная оценка эффективности лечения больных раком легкого

Н. Ю. Аристидов, А. И. Арсеньев, А. С. Барчук, Р. И. Вагнер, Е. В. Левченко, А. А. Барчук, В. Г. Лемехов, С. В. Канаев, К. Э. Гагуа, О. Ю. Мамонтов, Н. Е. Левченко, С. А. Тарков¹, А. О. Нефедов¹, К. А. Костицын¹

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

¹ ГБУЗ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)

Цель и задачи исследования: изучение тенденций выживаемости больных раком лёгкого (РЛ) в историческом аспекте в зависимости от основных прогностических факторов.

Материалы и методы: в исследование вошли как ретроспективные, так и проспективные данные о 4218 больных с РЛ, которые находились на стационарном лечении в клинике НИИ онкологии в течение 40 лет (1965—2004 гг.).

Результаты: изучение полученных данных позволило сделать заключение об отсутствии статистически значимых изменений в структуре распределения пациентов по полу, клинико-анатомическим формам и морфологическим типам опухолей ($p > 0,05$). В первые два десятилетия (1965—1984 гг.) доля комбинированного радикального лечения была невысока (10,6% и 16,4%), в 1985—1994 гг. она статистически значимо ($p = 0,0004$) увеличилась до 42,6%, а в 1995—2004 гг. вновь снизилась до 17,5%. Статистически значимо более высокие показатели выживаемости при радикальном лечении больных РЛ зафиксированы в период с 1985 по 1994 гг. (5-летняя выживаемость—49,0% против 36,2%, 37,6% и 46,0%, $p = 0,02-0,04$), прежде всего за счет достоверного ($p = 0,002-0,0008$) увеличения в это время доли ранних



форм заболевания (I+II стадии) по сравнению с прочими периодами—67,9% против 52,3%, 56,5% и 51,6%, что закономерно объясняется созданием и работой в этот интервал времени в Санкт-Петербурге системы организационных мероприятий с использованием оптимального диагностического алгоритма на амбулаторном этапе. Существенное ($p=0,0008$) ухудшение 5-летней выживаемости в последующие 10 лет (1995—2004 гг.) объясняется увеличением доли больных с распространенными формами РЛ (III—IV стадии) и расширением показаний к проведению специального лечения у больных старше 60 лет ($p=0,03$) при выраженной сопутствующей патологии ($p=0,002$). Основными прогностическими факторами, влияющими на выживаемость больных РЛ, являются наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах ($p=0,001$) и стадия опухолевого процесса ($p=0,003$). Статистически значимые различия в отдаленных результатах лечения немелкоклеточного РЛ, в зависимости от морфологического варианта, клинко-анатомической формы опухоли, пола и возраста ($p=0,08-0,1$) не обнаружены. Проведение адьювантной дистанционной лучевой терапии у радикально оперированных больных РЛ с метастазами в лимфатических узлах средостения (N2) классическим фракционированием (1,5—2,0 Гр 5 раз в неделю) до СОД 45—55 Гр статистически значимо улучшает 5-летнюю выживаемость с 14,7% до 19,7%.

Выводы: Решение проблемы улучшения отдаленных результатов лечения РЛ лежит на пути совершенствования ранней диагностики как на основе использования традиционной профилактической флюорографии и работы дифференциально-диагностических комиссий, так и за счет внедрения новых скрининговых методов.

Комплексное лечение злокачественных опухолей центральных бронхов и/или трахей с использованием эндотрахеобронхиальных хирургических вмешательств, сочетанной химиолучевой и фотодинамической терапии

А. И. Арсеньев, М. Л. Гельфонд, А. А. Барчук, Е. В. Левченко, А. С. Барчук, С. В. Канаев, А. В. Шулепов, К. Э. Гагуа, Т. Н. Шугинова, С. А. Тарков¹, А. О. Нефедов¹, К. А. Костицын¹

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

¹ ГБУЗ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)

Цель исследования: оптимизация лечения опухолевых поражений центральных бронхов и/или трахеисовместным использованием эндотрахеобронхиальных операций (ЭТБО), внутрисветной высокодозной брахитерапии, дистанционной лучевой терапии (ЛТ), сочетанной ЛТ, химиотерапии (ХТ), химиолучевой терапии (ХЛТ) и фотодинамической терапии (ФДТ).

Материалы и методы: в клинике НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова с 1995 по 2010 гг. было произведено 216 ЭТБО у 171 больных в условиях ригидной (69,4%) и фибробронхоскопии (ФБС—30,6%) с использованием лазерных (5,9%), электрохирургических (2,6%) и аргоноплазменных (91,5%) установок при местнораспространенных (71,9%) и метастатических (14,4%) опухолях центральных бронхов и/или трахеи. Объемная ИВЛ проводилась у 79,1% пациентов, а высокочастотная и комбинированная—у 20,9%. В морфологической структуре исследуемой группы

преобладал плоскоклеточный рак—76,5%, на аденокарциномы пришлось 15,0% случаев, а на другие гистологические варианты—8,5%.

Результаты: полное восстановление проходимости дыхательных путей, до первоначального диаметра просвета достигнуто у 27,5% больных, частичное до 2/3 первоначального диаметра—36,0%, до 1/2—у 28,1% и до 1/3—у 8,5% больных с устранением явлений дыхательной недостаточности, либо переводом их в компенсированную форму. Нелетальные осложнения ЭТБО отмечены у 8,5% при III—IV степенях стеноза. (2,0%-интраоперационные кровотечения и 4,6% отмечена перфорация стенки бронха.

После ЭТБО у 13,7% больных производилась ХТ, в 30,7% применялись различные виды ЛТ, а в 27,5%—ХЛТ. Внутрисветная ЛТ проводилась на аппарате Микроселектрон (Nucletron) с источником иридия-192 (5—10 Кюри) до суммарной очаговой дозы (СОД) 14—28Гр, в режиме 1 раз в неделю по 7Гр. Дистанционная ЛТ выполнялась в режиме обычного фракционирования—РОД 2Гр; 1раз в день; 5 дней в неделю; до СОД 50—60Гр. У пациентов без лечения медиана выживаемости (МВ) не превышала 3 мес., после только ЭТБО—6 мес., а после ХЛТ достигала 14 мес. ($p<0,001$). У 37,3% больных дополнительно проведена ФДТ, что повысило МВ выживаемости до 17 мес. У 13,7% затем выполнено радикальное хирургическое вмешательство (МВ—23 мес.). У 3,3% пациентов при неустранимой иным способом угрозе критического рестеноза производилось стентирование просвета воздухоносных путей.

Выводы: предлагаемое комплексное лечение отличается эффективностью, безопасностью, экономической приемлемостью для большинства специализированных онкологических стационаров, что позволяет широко использовать его в клинической практике и значительно расширяет диапазон оказания специальной помощи больным с местнораспространёнными и генерализованными опухолями легких и трахеи, позволяя добиться увеличения продолжительность жизни пациентов и улучшения ее качества.

Возможности тактильного механорецептора в выявлении непальпируемых образований в легких при торакоскопии

В.В. Бармин, В.А. Садовничий, М.Э. Соколов, О.В. Пикин, А.М. Амиралиев
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва;
МГУ им. М.В. Ломоносова

Введение. Целью нашего исследования является изучение эффективности применения тактильного механорецептора для выявления образований в легких при торакоскопии.

Материалы и методы. Наше исследование является проспективным, неразмозированным. В исследовании приняли участие 27 пациентов, у которых при КТ было выявлено солитарное образование в легком, расположенное субплеврально. Размеры данных образований варьировались от 7 до 18 мм и располагались в паренхиме легкого на глубине не менее 10 мм от легочной поверхности. Всем пациентам была выполнена диагностическая видеоторакоскопия, во время которой проводилось исследование с помощью тактильного механорецептора. Данный прибор имеет рабочую часть диаметром 10 мм, которая вводится в плевральную полость через



стандартный 10 миллиметровый торакопорт. На конце рабочей части располагается чувствительная мембрана, которая деформируется при контакте с анализируемым участком легкого. Полученный сигнал оцифровывается, усиливается и передается на компьютер по беспроводному каналу связи. Таким образом, хирург в режиме реального времени видит результаты исследования на мониторе компьютера. После указанного исследования всем пациентам проводилась тщательная ревизия и поиск образования посредством инструментальной пальпации.

Результаты. У 10 пациентов (37,0%) образование в легком было выявлено посредством инструментальной пальпации, что также было подтверждено и при исследовании с помощью тактильного механорецептора. У 5 пациентов (18,5%) не удалось обнаружить образование в легком ни посредством инструментальной пальпации, ни с помощью тактильного механорецептора. Данной группе пациентов была выполнена миниторакотомия, образования выявлены с помощью традиционной пальпации. У 12 пациентов (44,5%) удалось обнаружить патологические образования только с помощью тактильного механорецептора, что позволило выполнить атипичную резекцию легкого торакоскопически. По данным срочного гистологического исследования доброкачественные образования выявлены у 8 пациентов, вторичное метастатическое поражение — в 12 случаях, и у 7 пациентов выявлен первичный рак легкого. В последнем случае пациентам была выполнена торакоскопическая лобэктомия. Таким образом, общая чувствительность тактильного механорецептора составила 81,5%, в случае инструментально непальпируемых образований — 70,4%.

Выводы. Использование тактильного механорецептора позволяет выявлять непальпируемые образования в легких во время торакоскопии.

Низкодозная компьютерная томография (НДКТ) в качестве скрининга рака легких (РЛ): первое российское исследование

А.А. Барчук, И.А. Фоминцев, А.В. Черная, К.А. Костицын, А.В. Мищенко,
А.И. Арсеньев, А.С. Барчук, Е.В. Левченко, В.Н. Хурнин, Н.В. Ляс, В.М. Сухарев,
Л.В. Шаплыгин, А.В. Филимонов, Е.В. Билан, К.Э. Гагуа, О.Ю. Мамонтов
*ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;
Фонд профилактики рака, Санкт-Петербург;
ГБУЗ СПб КНПЦ СМП(о), Санкт-Петербург;
ГБУЗ «Самарский областной онкологический диспансер»;
Департамент здравоохранения ХМАО-Югра, Ханты-Мансийск;
БУ «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск*

Введение: РЛ является главной причиной смерти онкологических больных в мире, но, несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, отдаленные результаты остаются неудовлетворительными. Благодаря успешным работам в области ранней диагностики было пересмотрено отношение к скринингу РЛ. Результатом серии исследований НДКТ при скрининге стали данные 2011 года о снижении смертности на 20%. 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 рентгенологических методов.

Цель исследования: показать практическую возможность организации скрининга РЛ с помощью НДКТ путем оценки сроков набора участников исследования в регионах РФ.

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 патологии 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 рабочих дней) выполнено 324 исследования, (71% мужчины и 29% женщины), нежелательных явлений в ходе исследований отмечено не было. Аналогичный набор запланирован в ХМАО-Югра.

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: проведение 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, а также качество проведения НДКТ. Дальнейшее обследование и морфологическая верификация выявленных у пациентов очаговых изменений поможет объяснить их значительную долю в исследовании.

Роль химиотерапии в комбинированном лечении местной распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ)

Л.В. Болотина, Л.А. Королева, Т.И. Дешкина
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва

Актуальность. В структуре онкологических заболеваний рак легкого сохраняет лидирующие позиции. На долю НМРЛ рака приходится более 70% случаев опухолей этой локализации. Особую группу составляют больные с местно-распространенной, но потенциально резектабельной III стадией процесса. Известно, что при поражении медиастинальных лимфатических узлов в объеме N2, выживаемость после хирургического лечения без дополнительного воздействия крайне низка и не превышает 8%. Использование схем ХТ с включением производных платины обозначило новый этап в комбинированном лечении больных НМРЛ.



Материалы и методы. В исследование включено 25 больных (21 мужчина и 4 женщины) в возрасте 44—69 лет. Гистологический вариант опухоли— плоскоклеточный рак 19, аденокарцинома—6 больных (в т.ч. степень дифференцировки G2—13 и G3—11 больных). С целью уточняющей диагностики распространенности процесса выполнялась медиастиноскопия и эндобронхиальная ультрасонография. В 1 этапе проводили 2 курса НАХТ по схеме: Гемцитабин—1250 мг/м² в 1 и 8 дни, Цисплатин 75 мг/м² в 1-й день. Оценка объективного эффекта проводилась по критериям RECIST. Второй этап лечения предусматривал выполнение хирургического вмешательства в объеме пневмонэктомии или лобэктомии с медиастинальной лимфаденэктомией. В последующем проводили 4 курса АХТ по прежней схеме.

Результаты исследования. Частичная регрессия зарегистрирована у 13 (52%) пациентов, стабилизация заболевания у 10 (40%) и прогрессирование у 2 (8 %) пациентов. Полных ответов после проведения НАХТ достигнуто не было. Однако у 2 пациентов наблюдалась полная резорбция первичного очага опухоли и уменьшение размеров медиастинальных лимфатических узлов. В целом с учетом частичного ответа и стабилизации клинический выигрыш только после 2 курсов ХТ составил более 90%. Отсутствие выраженных токсических реакций позволило соблюсти запланированные сроки хирургического этапа и не повлияло на течение послеоперационного периода. Не отмечено увеличение числа послеоперационных осложнений. У всех больных, имевших частичную регрессию опухоли после НАХТ, при морфологическом исследовании отмечена различная степень лекарственного патоморфоза (II—IV степени). Сроки наблюдения составляют от 10 до 48 месяцев. Двое больных выбыли из-под наблюдения течение полугода от причин, не связанных с основным заболеванием. У 3 пациентов в сроки от 6 до 12 месяцев выявлен локальный рецидив, у 1 пациентки через 18 месяцев наступила генерализация процесса.

Выводы. Проведение ХТ на начальном этапе комбинированного лечения НМРЛ IIIA стадии позволяет контролировать опухолевый процесс, что подтверждается ее достаточно высокой эффективностью. Не исключено, что увеличение числа курсов НАХТ до 4—6 приведет к увеличению эффективности вплоть до полной регрессии опухоли. Избранная схема ХТ имеет благоприятный профиль токсичности и не влияет на осуществление хирургического этапа лечения. Проведение АХТ также не было сопряжено с какими-либо отрицательными для больного факторами. Важным аспектом правильного отбора больных для проведения комбинированного лечения является четкая дооперационная диагностика степени распространенности процесса, что может быть достигнуто выполнением медиастиноскопии с биопсией или эндобронхиального ультразвукового исследования с пункцией средостенных лимфатических узлов.

Гефитиниб (пресса) в лечении железистого рака легкого

В.И. Борисов, О.Д. Смирнова, С.Н. Гуров
ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер №1 ДЗМ», Москва

В РФ было выявлено 52923 больных раком легкого. Из них III и IV стадии составили 69,1%, а летальность на 1 году с момента установления диагноза—53,2% (Чиссов В. И. и сотр. 2012г.).

В настоящее время для лечения железистого рака легкого используются препараты, воздействующие на различные мишени опухолевой клетки, таковыми являются белки, образующиеся в результате мутаций EGFR, KRAS, EMLH-ALK и BRAF. Для

ингибирования тирозинкиназы EGFR с успехом применяются два препарата гефитиниб (иресса) и эрлотиниб (тарцева).

В исследование было включено 99 больных немелкоклеточным раком легкого III—IV стадии. Из них мужчин—40 и женщин—59. Аденокарцинома была диагностирована у 81 (82%) больных, бронхо-альвеолярный рак наблюдался в 14 (14%) случаев. Плоскоклеточный был выявлен у 3 (3%) больных. Мутация EGFR была выявлена методом ИГХ у 45 (45%) пациентов. Статус EGFR не известен в 53 (54%) случаев.

Иресса назначалась в разовой дозе 250 мг через рот, ежедневно до прогрессирования процесса.

Из 30 больных с мутацией EGFR ранее не получавших специфической лекарственной терапии, лечебный эффект в виде частичной регрессии отмечен у 30%, стабилизация болезни в 67% случаев. Контроль заболевания наблюдался в 97 % больных. У 19 больных, не получавших противоопухолевой терапии и статус мутации EGFR был неизвестен, лечебный эффект имел место у 11% больных. Контроль заболевания зарегистрирован в 74% случаев.

В группе из 15 больных с мутацией EGFR, которым проводилась на первом этапе I—II линии химиотерапии, частичный эффект наблюдался у 27% больных. Контроль заболевания отмечен в 94% случаев.

Длительность наблюдения колебалась от 1 года до 5 лет. 41 пациент наблюдается от 1 года до 2-х лет и 12 больных—от 2-х до 5 лет.

Таким образом, иресса является высокоэффективным препаратом для лечения железистого рака легкого в независимости от предшествующего противоопухолевого лечения.

Диагностические аспекты опухолей средостения

С.И. Бреништер, В.Ф. Марталог, В.А. Шуткин, К.С. Препелица, С.А. Дорук,

В.Ф. Былба, В.В. Ботнарюк

ПМСУ Институт Онкологии, Кишинев

Целью исследования является изучение диагностики у 158 больных с опухолями средостения, оперированных в отделении торакальной онкологии Института Онкологии Молдовы, для оценки возможностей морфологической верификации диагноза выявленных новообразований.

У 93 (58,86%) больных удалось выполнить радикальные операции с тотальным удалением образований. Циторедуктивные операции выполнены у 18 (11,39%) больных.

Диагностическим хирургическим вмешательствам подвержены 47 (29,75%).

Всего злокачественные образования средостения определены у 74 (46,84%) больных. Из них у 27 (36,49%) оказались злокачественные тимомы, у 18 (24,32%)—опухоли из нервной ткани, у 14 (18,92%)—разные виды лимфом, у 9 (12,16%) из остаточных тканей эмбрионального генеза, у 4 (5,41%)—опухоли мезенхимального происхождения и в 2 случаях (2,70%) были метастатические опухоли. Доброкачественные образования определены у 84 (53,16%) больных.

Таким образом, в группах исследованных больных, в большинстве случаев были выполнены радикальные операции. Выявленные хирургически доброкачественные



РАЗДЕЛ 5

ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ, ПЛЕВРЫ И СРЕДОСТЕНИЙ

образования составляют на 6% больше злокачественных. Злокачественные опухоли представлены в основном злокачественными тимомами, образованиями из нервной ткани, лимфомами, опухолями из остаточных тканей эмбрионального генеза и другими более редкими образованиями.

ПОВТОРНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЕГКОГО

А. В. Виноградов, В. Ф. Мус, Е. В. Немкова
*ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» МЗ РФ,
Санкт-Петербург*

Вопрос о возможности и целесообразности проведения повторных курсов лучевой терапии (ЛТ) не потерял своей актуальности до настоящего времени.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности повторного облучения больных раком легкого (РЛ). Были проанализированы истории болезни 101 больного, которым после первичной ЛТ, проведенной по поводу неоперабельного немелкоклеточного рака легкого III—IV стадий, в дальнейшем осуществлено повторное облучение.

Первичная ЛТ проводилась по радикальной программе на линейных ускорителях (ЛУЭ-20, 15 и 5 МэВ), тормозным излучением, в статическом режиме, с двух встречных фигурных полей с включением в объем облучения всей локо-регионарной зоны, при обычном фракционировании разовой дозы ($d=2$ Гр) до СОД=50 Гр, ритме облучения спереди-сзади 2:1 и с доведением СОД локально до 60—70 Гр. Показателем к повторному облучению служило установление рецидива или процидива у больных немелкоклеточным РЛ. Из 101 пациента 80-ти лечение проведено в запланированном объеме, а у 21 прекращено на различных этапах в связи с ухудшением общего состояния. У 73 больных показанием к повторной ЛТ явился рецидив после ЛТ, а у 7—после комбинированного лечения. Трех больным повторное облучение проводилось дважды, а одному—трижды. Средний интервал между облучениями составил $18 \pm 1,2$ месяца. Облучение проводилось при тех же условиях, что и первичная ЛТ прямоугольными или фигурными полями. Выбор размеров и направления полей облучения осуществлялся с учетом методики первичного лечения, с включением в объем облучения только области рецидива.

Один год после повторного облучения прожили 93% пациентов. Средняя продолжительность жизни составила $32,9 \pm 1,1$ месяц, после повторного облучения— $24 \pm 1,3$ месяца, 5 лет с момента окончания первичного лечения прожило 16,2% больных.

Выводы. Повторная ЛТ больным плоскоклеточным РЛ показана и эффективна. Проводить ее следует в режиме обычного фракционирования до суммарных очаговых доз 40—60 Гр по мере выявления рецидива или процидива, но не ранее 10—12 месяцев от момента окончания первичного лечения, если оно было осуществлено в радикальных дозах (СОД = 60—70 Гр) и 6—8 месяцев—если в паллиативных (СОД=40 Гр).

Опыт применения препарата пеметрексед (алимта) у больных местнораспространенным и метастатическим немелкоклеточным раком легкого

Л. Ю. Владимирова, А. Э. Сторожакова
ФГБУ «РНИОИ МЗ РФ», Ростов-на-Дону

Оценена эффективность и токсичность препарата пеметрекседа (алимта) у больных местнораспространенным и метастатическим немелкоклеточным раком легкого.

Лечение проведено 16 больным с немелкоклеточным раком легкого (11 мужчин, 5 женщин, средний возраст 56,6 лет). По гистологической структуре у 15 пациентов опухоль имела строение аденокарциномы, у одного смешанное строение аденокарциномы и плоскоклеточного рака без ороговения. В монорежиме лечение получили 7 пациентов, у 6 из них это была вторая линия химиотерапии после платиносодержащих режимов, у одного — 4 линия. В сочетании с препаратами платины лечение получили 8 пациентов (с цисплатином 6 человек, с карбоплатином 2 человека), у всех пациентов это была первая линия химиотерапии. У одного пациента алимта сочеталась с введением ломустина (2 линия), так как имелись метастазы в головной мозг. Всем пациентам пеметрексед вводился в дозе 500 мг/м².

Всего проведено 40 курсов химиотерапии, каждому пациенту проведено от 2 до 7 курсов. При оценке ответа опухоли (оценка проведена у 14 человек прошедших лечение) у 2 (14,2%) зафиксирована полная регрессия, у 4 (28,6%) частичная регрессия, у 7 (50%) — стабилизация, прогрессирование у 1 (7,1%). Важно отметить, что прогрессирование процесса связано с выявлением у пациента метастаза в головной мозг, при этом со стороны первичной опухоли и метастатических лимфоузлов наблюдалось уменьшение размеров. Два человека были в начальной фазе лечения, поэтому оценка эффективности не проводилась.

Среди осложнений преобладали негематологические осложнения со стороны пищеварительной системы, а именно тошнота 1—2 степени в 37,5% (15 курсов), рвота 2 степени 20% (8 курсов), эти осложнения наблюдались у больных получавших пеметрексед в сочетании с препаратами платины и только у одного пациента в монорежиме. Икота 2 степени у 10% (4 курса), все курсы у одного пациента. Гриппоподобный синдром с лихорадкой 2 степени зафиксирован в 1 курсе 2,5% монотерапии пеметрекседом. Общая слабость 1—2 степени у 30% (12 курсов). Среди гематологических осложнений наблюдалась лейкопения 1 степени 10% (4 курса), при этом количество нейтрофилов было больше $1,5 \times 10^9/\text{л}$. Осложнения корректировались медикаментозно, не требовали снижения доз и задержки введения препарата.

Таким образом, пеметрексед (алимта) продемонстрировал высокую эффективность в сочетании с контролируемой токсичностью в лечении немелкоклеточного рака легкого.



Результаты применения таргетного препарата Гефитиниб в лечении распространенного немелкоклеточного рака легкого в НИИ онкологии СО РАМН

В.Е. Гольдберг, Н.О. Попова, Е.И. Симолина, П.А. Гервас, Е.А. Дудникова,
Д.М. Подоплекин, В.В. Высоцкая
ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск

Лечение распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с использованием стандартных режимов химиотерапии позволяет достичь медианы выживаемости до 7—10 месяцев и сопровождается серьезными проявлениями токсичности, приводящей к ухудшению качества жизни пациентов и иногда отказу от лечения.

В ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН с 2006 по 2012 гг. лечение гефитинибом (Иресса) проводилось у 24 пациентов с диагнозом распространенного НМРЛ (4 пациента—III стадия, 20 пациентов—IV стадия), в группу входили 9 женщин и 15 мужчин. Пациенты с морфологическим вариантом аденокарциномы легкого составили группу в 9 человек, (в подавляющем большинстве женщины), у 13 пациентов (в 100% мужчины) другие морфологические варианты немелкоклеточного рака легкого. Определение мутаций 21 exon L858R EGFR и 19 exon Del E746-A750EGFR проводилось в парафиновых блоках, части пациентами ретроспективно.

Результаты. У женщин аденокарцинома обнаружена в 100% случаев. У мужчин распространенный немелкоклеточный рак легкого был представлен всеми морфологическими вариантами опухоли, но преобладал плоскоклеточный рак легкого. В 80% случаев таргетная терапия назначалась пациентам, как вторая линия терапии, при неэффективности использования стандартных режимов лечения, в 1 линии терапию получали 20% пациентов. Эффект лечения оценивался по стандартным критериям RECIST. В группе пациентов с аденокарциномой частичная регрессия выявлена у 28% пациентов, стабилизация у 45%. В группе с другим гистотипом опухоли эффект стабилизация зарегистрирован лишь в 30% случаев. Максимальная длительность приема Ирессы для одного пациента составила 69 месяцев. Максимальная длительность приема с эффектом частичная регрессия и стабилизация—51 и 69 месяцев соответственно. Зарегистрированные проявления токсичности: сыпь на коже 1—2 ст. у 50% пациентов, в одном случае кожная токсичность соответствовала 3 ст. Диарея 1—2 ст. наблюдалась у 25% больных. В целом, лечение переносилось удовлетворительно, токсические проявления не являлись причиной для отмены препарата. В группе с преимущественно плоскоклеточным раком мутации не обнаружены, в группе с аденокарциномой у части пациентов мутация не определена т.к. диагноз установлен цитологически, но выявлено 2 случая эффективного приема препарата пациентами, определенными в группу с EGFR мут. «—» статусом (21exon L858R EGFR и 19 exon Del E 746-A750EGFR).

Первый клинический опыт применения ПЭТ с ^{82}Rb хлоридом у больных раком легкого, доброкачественными опухолями и туберкулезом

А.М. Гранов, Л.А. Тютин, Н.А. Костеников, М.С. Глостанова, Д.В. Рыжкова, М.М. Ходжибекова, А.А. Станжевский, В.Г. Пищик, А.О. Аветисян, О.А. Штуковский, М.И. Мостова, В.В. Зайцев, С.В. Шатик, Б.Л. Жуйков, В.М. Чудаков
ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, Санкт-Петербург

Целью исследования явилось изучение дифференциально-диагностических свойств радиофармпрепарата генераторного типа производства ^{82}Rb -хлорида у больных раком легкого, доброкачественными опухолями и туберкулезом.

Материал и методы: ПЭТ с ^{82}Rb -хлоридом выполнена 84 пациентам с опухолевыми и воспалительными заболеваниями легких. Во всех случаях данные лучевого обследования подтверждались результатами морфологического анализа. ПЭТ проводили после внутривенного дистанционного введения 5—25 мл элюата со скоростью от 3 до 90 мл/мин. Сканирование области интереса осуществлялось по динамическому протоколу. Обработка полученных результатов включала визуальный анализ изображения, определение наибольшего скинтиграфического размера выявленного патологического очага и вычисление максимального стандартизированного показателя захвата—Standard Uptake Value (SUV).

Результаты. Визуальный анализ полученных данных показал, что ^{82}Rb -хлорид аккумулируется как при РЛ, так и при активном туберкулезе. При этом ни в одном случае доброкачественных опухолей патологического захвата РФП обнаружено не было. Высокие уровни SUV при исследовании с ^{82}Rb -хлоридом наблюдались преимущественно при туберкулезном процессе в легком. Между тем, при обработке данных динамического исследования статистически значимых различий между показателями SUV у больных РЛ и туберкулезом ни на одной минуте сканирования обнаружено нами не было ($p>0,05$). Результаты статического исследования, сформированного путем суммирования последних кадров динамической серии, показал, что у пациентов с туберкулезным процессом в легких захват РФП был достоверно выше, чем у больных РЛ ($p=0,0012$). По данным ROC-анализа характеристических кривых при SUV менее 6,7 чувствительность метода в диагностике РЛ составила 74,2%, специфичность—46,0%, ДТ—58,7%, ППЗ—52,6%, ОПЗ—68,7% ($p<0,001$).

Заключение. Установленные показатели информативности ПЭТ с ^{82}Rb -хлоридом свидетельствуют о низкой эффективности применения данного радиотрейсера для дифференциальной диагностики РЛ и активного туберкулеза. В тоже время его применение позволяет надежно разграничивать злокачественные и доброкачественные опухоли легких.



Диагностика опухолевых плевритов у больных без первично выявленного очага: цитологический и иммуноцитохимический методы диагностики

О. Г. Григорук, А. Ф. Лазарев

Алтайский филиал ФГБУ «Российского онкологического центра им. Н. Н. Блохина» РАМН; КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул

Опухолевый плеврит является одним из наиболее частых осложнений злокачественных новообразований человека, указать первоисточник опухолевого плеврита в большинстве наблюдений сложно.

Цель исследования: оценить информативность цитологического метода, дополненного иммуноцитохимическим, при диагностике опухолевых плевритов.

Материалы и методы. Изучены данные цитологического обследования 913 больных с наличием опухолевого плеврита в лаборатории КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» в течение 9 лет. Плевриты с наличием клеток злокачественной опухоли у 420 (46,0%) больных, диагностированы при первичном обращении в медицинское учреждение. В остальных случаях данные исследования плевральной жидкости были у больных, имеющих в анамнезе онкологическое заболевание — 493 (54,0%) наблюдений. Полученную при торакоцентезе жидкость центрифугировали, готовили цитологические препараты, окрашивали по методу Паппенгейма, оценивали с использованием светового микроскопа. При необходимости проводили иммуноцитохимические реакции с набором маркёров в количестве 30 антител для уточнения первичного или метастатического процесса в плевре с использованием стрептавидин-биотинового метода у больных без первично выявленного очага. Провели оценку полученных результатов с окончательным диагнозом, проследив дальнейшую судьбу пациентов.

Результаты исследования. У больных с синдромом плеврального выпота, диагностика плеврита основывалась на данных анамнеза, особенностях клинического течения, лабораторных, иммунологических, рентгенологических и других методах исследования, с помощью которых во многих случаях удавалось установить первичную опухоль. В тех наблюдениях, когда при использовании всех возможных методов установить первоисточник опухолевого процесса не удалось, проводили иммуноцитохимические исследования, которые проведены у 222 больных. Чаще всего использовать иммуноцитохимический метод было необходимо для уточнения злокачественной мезотелиомы — 97 (43,0% всех больных при иммуноцитохимических реакциях) больных. Метастатические раки в плевре установлены у 29 (13,0%) женщин при серозном раке яичника, 24 (10,0%) при аденогенном раке легкого, 12 (5,4%) при раке молочной железы, 10 (4,5%) — раке желудка, по 2 (0,9%) случая при раке кишечника, предстательной железы, почечно-клеточном и мелкоклеточном раке лёгкого. По одному (0,5%) наблюдению иммуноцитохимическая реакция была при плоскоклеточном раке лёгкого и меланоме. У 18 (8,1%) больных проведено уточнение фенотипа клеток при неходжкинской лимфоме. Неудачные исследования составили 22 (9,8%) наблюдения.

В результате проведённого исследования разработан иммуноцитохимический алгоритм применения иммуноцитохимических маркёров при обследовании больных с опухолевым плевритом без первично выявленного очага.

Выводы: использование иммуноцитохимических исследований с целью уточнения локализации первичной опухоли позволяет установить ее гистогенез с досто-

верностью 95,2%, что определяет тактику дальнейшего обследования и целенаправленное лечение пациентов.

К вопросу о судьбе отказавшихся от специального лечения больных с локализованным плоскоклеточным раком легкого

В.М. Данильян, И.Е.Соловьев, К.В. Каграманова, И.Ю. Лозовая
ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет»;
ГУЗ «Ставропольский клинический онкологический диспансер», Ставрополь

Под нашим наблюдением находились 15 отказавшихся от специального лечения мужчин с плоскоклеточным раком легкого в возрасте 45—65 лет (медиана— $52,0 \pm 0,9$), опухолевый процесс у которых не выходил за пределы одной половины грудной клетки.

Согласно международной классификации по системе TNM больные распределялись следующим образом: T2N0M0—1 человек, T2N1-2M0—9, T3N0M0—1, T3N1-2M0—4 человека. У всех пациентов имела место центральная форма рака легкого. Поражение правого легкого отмечалось несколько чаще, чем левого—9 и 6 случаев соответственно.

При анализе морфологического материала у 4 пациентов были найдены элементы плоскоклеточного ороговевающего рака, у 5—клетки плоскоклеточного рака без признаков ороговения, а у 6 идентифицировать вариант плоскоклеточного рака легкого не представлялось возможным.

У 5 больных рак легкого был осложнен ателектазом доли, у одного—парезом гортани. В 1 наблюдении имелись признаки распада легкого. Ишемическая болезнь сердца сопутствовала основному заболеванию в 1 случае, бронхит—в 1, гепатохолестит—в 2 случаях. Среди сопутствующих заболеваний имели место также: пиелонефрит (1), язвенная болезнь желудка (1), сахарный диабет (1), миокардиодистрофия (1), забрюшинная липома (1).

Из 15 наблюдаемых больных у 6 активность по шкале Карновского оценена в 80%, еще у 6—в 90%, у 2—в 70% и у 1 больного—в 60%. Результаты наблюдений за больными после их выписки из стационара приведены в таблице.

Таблица. Продолжительность жизни не леченных больных с локализованной формой плоскоклеточного рака легкого

Время наблюдения (мес.)	3	6	9	12	15	18	21
Число больных, оставшихся в живых к указанному времени	11 (73,3%)	8 (53,3%)	5 (33,3%)	4 (26,6%)	2 (13,3%)	1 (6,7%)	0

Как видно из приведенной таблицы, только 4 из 15 больных ($26,6 \pm 13,0$) прожили более 1 года и лишь 1 из них более 1,5 лет. Медиана продолжительности жизни у этой группы больных составила $6,5 \pm 2,0$ месяца.



Отдаленные результаты комбинированного лечения с интраоперационной лучевой терапией у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии

А. Ю. Добродеев, А. А. Завьялов, С. А. Тузиков
ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск

Рак легкого в России до настоящего времени занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности. Приоритетным направлением, позволяющим улучшить результаты лечения, является развитие комбинированного метода, включающего оптимальное сочетание хирургического лечения, лучевой и/или лекарственной противоопухолевой терапии.

Целью нашего исследования явилось изучение отдаленных результатов комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) III стадии с использованием предоперационной химиотерапии по схеме паклитаксел/карбоплатин, радикальной операции и интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) на фоне радиосенсибилизации цисплатином.

В исследование были включены 147 больных НМРЛ III стадии, которые проходили лечение в торакоабдоминальном отделении НИИ онкологии СО РАМН в период с 2006 по 2009 год. Больные были распределены на три группы (две основные и одна контрольная): группа I—химиотерапия, радикальная операция, ИОЛТ 15Гр на фоне радиосенсибилизации цисплатином (48 больных); группа II—химиотерапия, радикальная операция, ИОЛТ 15 Гр (51 больной); группа III (контрольная)—радикальная операция, ИОЛТ 15Гр (48 больных).

Одним из важнейших критериев эффективности проводимого комбинированного лечения больных НМРЛ III стадии являются частота и сроки появления рецидивов и метастазов.

В I группе без рецидивов и метастазов в течение 3-х лет жив 31 больной (64,6±6,9%). Отдаленные метастазы—14 (29,2±6,5%), местные рецидивы—3 (6,2±3,4%). Длительность безрецидивного периода составила 27±1,2 месяцев.

Во II группе в течение 3-х лет без рецидивов и метастазов наблюдаются 29 (56,9±6,9%) больных. Отдаленные метастазы—15 (29,4±6,3%), локорегионарные рецидивы—7 (13,7±4,8%). Длительность безрецидивного периода—23,8±1,3 месяца.

В группе контроля три года без признаков прогрессирования прожили 18 (37,5±7,0%) больных. Отдаленные метастазы—20 (41,7±7,1%), местные рецидивы—10 (20,8±5,8%). Длительность безрецидивного периода составила 17,1±1,4 месяца.

Пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость статистически значимо была выше в основных группах относительно контрольной группы: в I группе—41,7±9,8% и 47,9±9,2%, во II группе—31,4±10,1% и 39,2±9,5%, в группе контроля—18,7±11,2% и 29,2±10,7% соответственно ($p<0,05$). Статистически значимые различия в 5-летней выживаемости у больных с предоперационной химиотерапией и ИОЛТ получены относительно группы контроля с достоверностью $p=0,01$ по F-критерию Кокса, в то же время достоверных различий между показателями в основных группах выявлено не было ($p>0,05$).

Таким образом, на большом клиническом материале в сравнительном аспекте показано, что использование комбинированного лечения с предоперационной химиотерапией по схеме паклитаксел/карбоплатин, радикальной операцией и ИОЛТ на фоне радиосенсибилизации цисплатином позволяет достоверно улучшить отдаленные результаты лечения больных НМРЛ III стадии в сравнении с группой хирургического лечения и ИОЛТ.

Особенности послеоперационного периода у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии при комбинированном лечении с интраоперационной лучевой терапией

А.Ю. Добродеев, А.А. Завьялов, С.А. Тузиков
ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск

Перспективы и исход проводимого при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) комбинированного лечения во многом определяются течением послеоперационного периода. При этом характер и степень выраженности послеоперационных осложнений обусловлены множеством причин, среди которых имеет значение объем выполненного оперативного вмешательства, а также проведение химиолучевой терапии, возраст и общее состояние больного, наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний.

Целью нашего исследования было изучить особенности течения послеоперационного периода у больных НМРЛ III стадии с использованием предоперационной химиотерапии по схеме паклитаксел/карбоплатин и интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) на фоне радиосенсибилизации.

В исследование были включены 202 больных НМРЛ III стадии, которые проходили лечение в торакоабдоминальном отделении НИИ онкологии СО РАМН в период с 2006 по 2009 год. Больные были распределены на четыре группы: I группа—химиотерапия, радикальная операция, ИОЛТ 15Гр на фоне радиосенсибилизации цисплатином (49 больных); II группа—химиотерапия, радикальная операция, ИОЛТ 10Гр на фоне радиосенсибилизации цисплатином (50 больных); III группа—химиотерапия, радикальная операция, ИОЛТ 15Гр (52 больных); IV группа (контрольная)—радикальная операция, ИОЛТ 15Гр (51 больной).

Хирургическое лечение проведено в объеме: пневмонэктомии—66 (32,7%), резекции легкого—76 (37,6%), реконструктивно-пластические операции—18 (8,9%), комбинированные операции—42 (20,8%).

Осложнения в послеоперационном периоде возникли у 38 ($18,8 \pm 2,7\%$) больных основных и контрольной групп. Несмотря на определенную тенденцию к снижению количества осложнений в группе с ИОЛТ в дозе 10Гр ($16,0 \pm 5,1\%$), значимой достоверности относительно групп с ИОЛТ в дозе 15Гр получено не было ($p > 0,05$). Проведение предоперационной химиотерапии и радиосенсибилизации существенно не влияло на течение послеоперационного периода не оказывало ($p > 0,05$).

Из 42 комбинированных и 18 реконструктивно-пластических операций осложнения развились в 19 ($45,2 \pm 7,6\%$) и 4 ($22,2 \pm 9,7\%$) случаях соответственно. В результате 66 стандартных пневмонэктомий и 76 лобэктомий послеоперационные осложнения выявлены в 9 ($13,6 \pm 4,2\%$) и 6 ($7,9 \pm 3,1\%$) случаях соответственно.

Наиболее часто встречались геморрагические осложнения (свернувшийся гемоторакс, внутривнутриплевральное кровотечение и острый тромбоз легочной артерии)—9 ($4,4 \pm 1,4\%$) больных и достоверно преобладали в группах с химиотерапией ($3,9 \pm 1,3\%$) относительно группы контроля ($0,5 \pm 0,4\%$) ($p < 0,05$). Послеоперационная пневмония—8 ($3,9 \pm 1,3\%$) больных. Частота возникновения бронхиальных свищей ($3,9 \pm 1,3\%$) с последующим развитием эмпиемы плевры ($3,0 \pm 1,2\%$) в сравниваемых группах существенно не отличалась и разница статистической достоверности не имела ($p > 0,05$).



Послеоперационная летальность составила $3,0 \pm 1,2\%$, значимых различий в исследуемых группах отмечено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, комбинированное лечение с ИОЛТ не вызывает тяжелых и необратимых изменений со стороны органов и функциональных систем у больных НМРЛ III стадии и не оказывает существенного влияния на течение раннего и позднего послеоперационного периода.

Паравертебральная блокада как компонент лечения хронического болевого синдрома у больных с местнораспространенными формами рака легкого

С.А. Дорук, В.Б. Погонец, В.Ф. Былба, С.И. Бреништер
ПМСУ Институт Онкологии Республики Молдова, Кишинев

По данным статистики за последние 10 лет в Республике Молдова на фоне медленного, неуклонного роста заболеваемости, более 70% первичных больных с неопластическими поражениями легких и органов грудной клетки выявлялись в III и IV стадиях заболевания, что определяло неблагоприятный прогноз.

У 60%—90% больных хронический болевой синдром являлся одним из основных и наиболее беспокоящих проявлений заболевания. При этом, несмотря на использование сильнодействующих анальгетиков в 65% случаев болевой синдром не поддается полному купированию, а в 10% случаев возникает необходимость в проведении дополнительных инвазивных методов обезболивания (эпидуральная анестезия и электронейростимуляция, регионарные блокады, химическая или физическая денервация или нейролизис, хирургическая нейродеструкция).

Учитывая складывающуюся ситуацию для оказания помощи данной категории больных на уровне стационара и на амбулаторном этапе, на базе отделения торакоабдоминальной хирургии внедрен в практику метод продленных паравертебральных блокад. Метод предполагает введение в паравертебральное пространство растворов местных анестетиков продленного действия через установленный катетер либо повторными инъекциями.

За прошедший год на базе отделения проведено 124 паравертебральных блокад. В 5 случаях продленная паравертебральная блокада использовалась как ведущий метод анальгезии в послеоперационном периоде, учитывая категорический отказ пациентов (бывшие наркоманы) от приема опиоидов или иных сильнодействующих анальгетиков. В большинстве случаев удалось добиться устойчивого контроля над интенсивностью болевого синдрома.

Анализ полученных результатов позволяет утверждать, что хотя сам по себе метод и не решает полностью проблему болевого синдрома у всех больных данной категории, но позволяет существенно улучшить контроль над болевым синдромом при использовании в качестве компонента при использовании стандартных схем лечения рекомендованных ВОЗ.

Хирургическое лечение рака легкого у больных старческого возраста

Э.Я. Друкин, В.Г. Прейс, А.Е. Михнин, Н.А. Карасева, Е.С. Федоров
СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург;
СПб ГУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург

По классификации ВОЗ, старческим считается возраст от 75 до 89 лет. В этом возрасте вероятность заболеть раком легкого особенно велика, а смертность от этой болезни занимает одно из ведущих мест среди всех причин смерти.

Традиционно вопросы возрастной патологии рассматриваются по декадам жизни, в связи с чем исследования, посвященные раку легкого, касаются лиц от 70 либо 80 лет. При этом личный опыт хирургов, публикующих материалы о лечении 80-летних, как правило, не превышает нескольких десятков.

С 1970 по 2011 гг. нами оперированы 305 больных в возрасте 75—87 лет. При этом с 1970 по 2002 гг. материал представлен совместно с НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, а с 2003 по 2011 гг. — только ГКОД.

Из 305 больных в возрасте 75—79 лет оперированы 269 (88,2%), а 80 лет и старше — 36 (11,8%). Мужчин было 242 (79,3%), женщин — 63 (20,7%). Центральный рак — 40 (13,1%), периферический рак — 265 (86,9%). Общая послеоперационная летальность — 14,1% (43 больных из 305).

Летальность после радикальных операций — 15,3% (42 из 274), у мужчин — 17,1 (37 из 217), женщин — 7,0% (5 из 57).

В возрасте 75-79 лет умерли 37 из 242 радикально оперированных больных (14,9%), а среди больных старше 80 лет 5 из 32 (15,6%).

Объем операции оказал основное влияние на непосредственные результаты. После 30 пневмонэктомий умерли 12 — 40% (стандартная — 6 из 19 (31,6%); расширенная — 5 из 9 (55,6%); комбинированная — 1 из 2). После 24 билобэктомий умерли 6 (25%) (стандартная — 4 из 18 (22,2%); расширенная — 1 из 4; комбинированная — 1 из 2). После 165 лобэктомий умерли 18 (10,9%) (стандартная — 13 из 149 (8,7%); расширенная — 1 из 7; комбинированная — 4 из 9). После реконструктивных (би)лобэктомий умерли 3 из 6 больных. После 49 краевых резекций умерли 3 (6,1%). После 26 пробных операций умер 1 больной (3,8%).

Основными причинами летальности после радикальных операций стали острая сердечно-легочная недостаточность — 4,0% (11 больных из 274), тромбоэмболия легочной артерии — 4,0% (11 больных из 274) и бронхиальные свищи — 2,6% (7 из 274). Эти осложнения особенно часто встречались после пневмонэктомий — 13,3%; 13,3% и 6%, соответственно.

Отдаленные результаты. Прослежена судьба 194 пациентов. В первый год после операции умерли 42 (21,6%). Из 162 больных, оперированных 5 и более лет назад, этот срок пережили 46 (28,4%). После пневмонэктомий — 3 из 15 (20,0%), билобэктомий — 4 из 14 (28,6%), лобэктомий — 30 из 98 (30,6%), краевых резекций — 9 из 35 (25,7%).

Выводы. Хирургическое лечение рака легкого у больных старческой возрастной группы сопряжено со значительным риском развития летальных осложнений. Операции значительного объема типа пневмон- и билобэктомий могут выполняться в исключительных случаях. Отдаленные результаты после краевых резекций в этой возрастной группе практически равны таковым после лобэктомий. С позиций отдаленных результатов операции в объеме лобэктомий и краевых резекций у больных старше 75 лет оправданы.



Значение трансторакальной пункционной биопсии в диагностике опухолей средостения**ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ,
ПЛЕВРЫ
И СРЕДОСТЕНИЙ**

С. Н. Кабанов, С. З. Карташов, Г. З. Сергостьянц, Е. М. Непомнящая, С. А. Зинькович,
П. Н. Мещеряков, Т. О. Лаптева, И. А. Лейман
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ

В торакальном отделении РНИОИ выполнено 39 трансторакальных пункционных биопсий под контролем передвижного ангиографического комплекса Philips BV Pulsera у 33 больных, поступивших с клиническим диагнозом: системное лимфопрролиферативное заболевание с изолированным поражением лимфатических узлов средостения. Использовали полуавтоматическую иглу для биопсии мягких тканей фирмы «SteryLab» (Италия) длиной 200 мм, толщиной 1,2 мм, длиной срезающего канала 20 мм. Среди пациентов было 18 мужчин и 15 женщин. Возраст пациентов колебался от 11 до 69 лет. При цитологическом исследовании биопсийного материала получены следующие заключения: некроз—в 1 случае, элементы воспаления—в 2, бесструктурные массы—в 4, лимфаденит—в 2, тимома—в 7, гистиоцитоз из клеток Лангерганса—в 2, неходжкинская лимфома—в 3, лимфома Ходжкина—в 1, недифференцированная карцинома—в 2, кровь, жировая ткань—в 6, плоскоклеточная карцинома тимуса—в 1, нейроэндокринный рак вилочковой железы—в 1, недифференцированный мелкоклеточный рак—в 1, зрелая тератома—в 1 случае. В 5 наблюдениях цитологическое исследование не проводилось (при повторной биопсии). Гистологическое исследование биоптатов позволило поставить следующие диагнозы: неходжкинская лимфома—в 30 случаях, лимфома Ходжкина—в 2, тимома—в 4, мелкоклеточный рак легкого—в 2, нейроэндокринный рак вилочковой железы—в 1.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) подтвердило заключения морфологов о наличии у 21 пациента НХЛ. У 6 из них установлена первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, относящаяся к агрессивным НХЛ, у 1 больного—нодальная фолликулярная лимфома I типа, являющаяся индолентной НХЛ, у 13 пациентов—В-клеточная НХЛ неуточненная, и у 1 больного—Т-клеточная НХЛ неуточненная. Это значит, что у 9 пациентов не определен важный в прогностическом плане вариант НХЛ в виду недостаточного объема материала, полученного при трансторакальной пункционной биопсии. В 7 случаях у 3 пациентов подтверждена тимома, лимфоцитарный вариант, у 1 больных—мелкоклеточный рак легкого, у 2—лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант и у 1 больного—нейроэндокринный рак вилочковой железы. У 1 больного с установленным гистологически диагнозом НХЛ после проведенного ИГХ диагноз изменен на мелкоклеточный рак легкого, у 1 пациента с установленной морфологически тимомой диагноз изменен на медиастинальную крупноклеточную лимфому.

Таким образом цитологическое исследование пунктата при лимфопрролиферативных заболеваниях не всегда позволяет верифицировать процесс. Поэтому окончательный диагноз должен основываться на гистологическом исследовании биоптата, полученного при эксцизионной биопсии лимфатического узла с обязательным иммунофенотипированием опухоли. Пункционная биопсия или трепанобиопсия опухоли могут быть диагностическим тестом только у отдельных больных, требующих немедленного лечения, или у больных, которым проведение адекватной терапии невозможно.

Статус метилирования L1 ретротранспозона в циркулирующей ДНК крови для диагностики рака легкого

К. Ю. Капицкая, Т. Л. Ажикина, А. А. Пономарева, Н. В. Чердынцева, П. П. Лактионов, Е. Ю. Рыкова
ИБХ РАН, Москва;
ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск;
ИХБФМ СО РАН, Новосибирск

Одним из ранних эпигенетических изменений при злокачественной трансформации клеток наряду с увеличением уровня метилирования генов опухолевой супрессии является общее снижение уровня метилирования геномной ДНК, в том числе, повторяющихся элементов. Циркулирующие в плазме крови внеклеточные ДНК (циркДНК) выявляются в низкой концентрации у здоровых доноров. Концентрация циркДНК увеличивается при раке, и в ее составе появляются характерные для опухоли мутации. Эпигенетический статус циркДНК в крови пациентов определяется вкладом эпигеномов «родительских» клеток, как здоровых, так и опухолевых, и факторами, которые влияют на стабильность и время циркуляции ДНК в крови. Целью работы было определение уровня метилирования ретропозонов L1 в циркДНК больных раком легкого (РЛ) и оценка их значимости для диагностики РЛ. В исследование включены образцы крови больных немелкоклеточным раком легкого (n=15) и здоровых доноров (n=15). ЦиркДНК из плазмы и циркДНК из фракции, связанной с поверхностью клеток крови (скп-циркДНК), выделяли с использованием наборов (БиоСилика, Россия). Уровень метилирования определяли с использованием модифицированного метода селективного выделения метилированных фрагментов ДНК, основанного на получении комплексов ДНК с метил-связывающим доменом белка MBD2 человека. Для анализа выбрана 5'-нетранслируемая область (5'-НТО) ретротранспозона L1, входящего в семейство L1H1 человека. Определение индекса метилирования (ИМ) проводили методом количественной ПЦР с праймерами, специфичными к двум фрагментам исследуемого CpG-богатого участка 5'-НТО, которые (и нашим тоже) характеризуются сниженным уровнем метилирования в опухолях по сравнению с нормальными тканями (фрагменты 1-L1 и 3-L1). Обе фракции циркДНК были охарактеризованы по индексу метилирования фрагментов 1-L1 и 3-L1. Показано, что ИМ фрагментов 1-L1 и 3-L1 в скп-циркДНК ниже, чем в циркДНК плазмы во всех образцах крови (критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$). Выявлена тенденция снижения ИМ фрагментов 1-L1 и 3-L1 в циркДНК плазмы и связанной фракции крови онкологических больных по сравнению со здоровыми донорами (критерий Манна-Уитни, $p < 0,1$). Показано, что уровень метилирования фрагмента 3-L1 в циркДНК статистически выше, чем фрагмента 1-L1 как у здоровых доноров, так и у больных РЛ. Следует отметить, что не выявлена корреляция между степенью метилирования фрагментов 1-L1 и 3-L1 для каждого индивидуального донора, что говорит о независимых процессах эпигенетической регуляции этих районов. Результаты говорят о перспективности дальнейшего анализа увеличенной выборки здоровых доноров и пациентов, который позволит выявить наиболее значимую для диагностики РЛ область CpG островка ретротранспозона L1 человека.

Работа поддержана грантом РФФИ (№ 11-04-12105-офи-м-2011), проектом Президиума СО РАН совместно со сторонними организациями № 65, ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (Госконтракт № П256).



MUC1 при предопухолевых нарушениях в бронхиальном эпителии у больных плоскоклеточным раком легкого**ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ,
ПЛЕВРЫ
И СРЕДОСТЕНИЙ**

Т.А. Кармакова, Г.А. Франк, В.В. Скрипник, В.В. Соколов, Р.И. Якубовская
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва

Современные методы фиброоптической видеобронхоскопии дают реальную возможность выявлять малые формы рака в центральных отделах легкого, а также проводить лечение больных с ранними формами онкологической патологии. Для выбора индивидуального плана лечения пациентов с предопухолевыми изменениями в бронхиальном эпителии актуальным является объективная оценка риска прогрессии патологических нарушений и вероятности скрытых очагов поражения. В числе потенциальных биологических маркеров рассматривают генетические, антигенные и биохимические нарушения в клетках.

Целью исследования является оценка потенциальной значимости опухоль-ассоциированного антигена MUC1 для диагностики предопухолевых нарушений в бронхиальном эпителии. Иммуногистохимическое исследование выполнено на образцах тканей легкого, удаленных при хирургическом вмешательстве у 25 больных центральным и периферическим плоскоклеточным раком (ПКР) легкого. Исследовали перитуморальные бронхи, бронхи непораженной доли легкого (всего 79 анатомически отдельных участков, 115 образцов) и ткань опухоли. Для детекции MUC1 использовали моноклональное антитело ИКО25.

В результате исследования выявлено, что характер окрашивания бронхиального эпителия с ИКО25 (интенсивность, окрашивание дифференцированных и базальных клеток, внутриклеточное распределение) варьирует в зависимости от типа эпителия (цилиндрический, метаплазированный плоский), степени его дифференцировки, наличия и выраженности признаков атипии, а также от расположения исследованных участков относительно зоны опухолевого роста. В морфологически неизмененных дистальных и перитуморальных бронхах окрашивание отсутствовало, либо гетерогенно окрашивалась апикальная часть реснитчатых клеток и единичные базальные клетки, что характерно для нормы. Аналогичный характер экспрессии MUC1 наблюдали при реактивных изменениях цилиндрического эпителия. Клетки зрелого метаплазированного многослойного плоского эпителия не окрашивались с ИКО25. При легкой и умеренной степени дисплазии экспрессия MUC1 в пролиферирующих клетках базального слоя выявлена в 82,8% наблюдений; в участках с тяжелой дисплазией окрашивание всех слоев клеток — в 64,7%; в участках *in situ*, большинство из которых локализовалось в зоне роста инвазивной опухоли — в 25%. Интенсивное окрашивание клеток ПКР выявлено в 36% случаев, в 64% — отсутствие окрашивания или окрашивание отдельных фокусов опухолевых клеток. В бронхиальном эпителии, непосредственно прилегающем к участкам с предопухолевыми нарушениями, преимущественно при очаговых патологических изменениях и при расположении участков с дисплазией вне зоны инвазивного роста ПКР, отмечена высокая экспрессия MUC1 в базальном слое клеток неизмененного или реактивно измененного цилиндрического эпителия, деполаризованное окрашивание клеток незрелого метаплазированного плоского эпителия. Таким образом, в бронхиальном эпителии аномальная экспрессия MUC1 ассоциирована с участками ранних предопухолевых изменений. Полученные данные дают морфологическое обоснование ранее выявленной корреляции между обнаружением в мазках-скарификатах бронхиального эпителия у больных раком легкого после лечения базальных и промежуточных клеток с аномальной экспрессией MUC1 и клиническим выявлением у пациентов рецидива ПКР или метастатического центрального рака легкого.

Хирургическое лечение больных НМРЛ с резектабельными отдаленными метастазами

А.С. Картовещенко, О.В. Пикин, А.Х. Трахтенберг, К.И. Колбанов, В.А. Глушко,
Е.В. Филоненко, А.М. Зайцев, Д.А. Вурсол
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва

Введение. Согласно последней редакции классификации TNM (2009) выделяют интраторакальные (M1a) и экстраторакальные (M1b) отдаленные метастазы рака легкого. Целесообразность хирургического метода в лечении этой категории больных является предметом дискуссии.

Материал и методы. В МНИОИ им П.А. Герцена оперированы 138 больных с резектабельными отдаленными метастазами НМРЛ с 1998 по 2011 год. Солитарный метастаз в головном мозге диагностирован у 82, в надпочечнике—у 11, в противоположном легком и соседней доле—у 17, диссеминация по плевре—у 21 и метастазы прочих локализаций—у 7 больных. Первичная опухоль была удалена у всех больных. Объем операции на легком: пневмонэктомия—у 17 (12,3%), лобэктомия—у 97 (70,3%), билобэктомия—у 14 (10,1%), и сублобарная резекция—у 10 (7,3%) больных. Симультанные операции выполнены у 13 (9,0%). При одновременном выявлении солитарного метастаза в головной мозг на первом этапе выполняли его удаление, операцию на легком осуществляли через 4—6 нед. У пациентов с диссеминацией по плевре выполняли циторедуктивную операцию (резекция легкого с плеврэктомией) с интраоперационной фотодинамической терапией.

Результаты. Послеоперационные осложнения констатированы у 10 (11,2%) больных, летальность составила 3,4%. Медиана продолжительности жизни после хирургического лечения больных НМРЛ с метастазом в противоположное легкое и соседнюю долю составила 18,0 мес., головной мозг—16,8 мес., резекции легкого с плеврэктомией—14,2 мес. и адреналэктомии—10,3 мес. 5-летняя выживаемость больных после хирургического лечения с метастазом в противоположное легкое и соседнюю долю составила 20,4%, в головной мозг—16,4% и диссеминацией по плевре—14,8%. Ни один больной после адреналэктомии не пережил двух лет.

Выводы. Удаление первичной опухоли и резектабельных отдаленных метастазов у больных НМРЛ улучшает отдаленные результаты лечения и качество жизни. Агрессивная хирургическая тактика оправдана у больных с солитарным метастазом в головной мозг, противоположное легкое и ограниченной диссеминацией по плевре. Результаты хирургического лечения больных с метастазом в надпочечник требуют дополнительного изучения.



**Первый опыт робот-ассистированных операций
в диагностике и лечении внутригрудных новообразований****ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ,
ПЛЕВРЫ
И СРЕДОСТЕНИЙ**

В. Н. Клименко, Г. В. Николаев, А. В. Решетов
ФГБУ «Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург

Цель исследования: улучшение диагностики и лечения внутригрудных новообразований с помощью хирургического робота.

Материалы и методы исследования: в Центре сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова за период 2009—2011 г. выполнено 82 операций с использованием роботизированного комплекса «да Винчи». Среди пациентов большинство (46) составили женщины. Показанием к операциям явились: одиночные округлые—29 и диссеминированные—7 образования легких; новообразования средостения—17, плевры—11; экссудативный плеврит неясного генеза—18. Все операции выполнялись под эндобронхиальным наркозом с отдельной вентиляцией легких и использованием роботизированного комплекса «да Винчи». Длительность операции составляла от 2 до 3,5 часов, ранней активизации больных 1 сутки, восстановительного периода от 3 до 5 суток. Интраоперационных осложнений не отмечено.

Результаты исследования: по результатам операций с морфологическим исследованием биоптата округлыми образованиями легких оказались: периферический рак легкого—8, метастазы—9, гамартохондромы—10, туберкуломы—2. Пациентам с солитарными метастазами—6, гамартохондромами—10, туберкуломами—2 данные образования были радикально удалены эндоскопически. Диссеминированными поражениями легких явились: бронхиолоальвеолярный рак—1, саркоидоз—4, фиброзирующий альвеолит—2. Новообразованиями средостения оказались: перикардальные кисты—5, невриномы—3, злокачественная тимома—1, злокачественные лимфомы—5, саркоидоз—3. Перикардальные кисты, невриномы средостения—удалены эндоскопически. Образованиями плевры оказались: фиброзная мезотелиома (4)—удалены эндоскопически, злокачественная мезотелиома—7. Причиной экссудативного плеврита явились: рак легкого—6; диффузная злокачественная мезотелиома плевры—3; карциноматоз—9. Данным больным произведен комбинированный плевродез.

Заключение. Анализируя первый опыт применения робот-ассистированных операций при новообразованиях лёгкого средостения и плевры можно отметить, что несомненным преимуществом новой методики является: большая степень свободы манипуляторов, идеально точная передача движений пальцев хирурга на инструменты, отсутствие тремора, трехмерное изображение. Вместе с тем, очевидными недостатками роботизированных хирургических систем являются: отсутствие тактильной чувствительности в том числе инструментальной, что при онкологической патологии играет существенную роль; ограничение манипуляционного поля деятельности одной анатомической областью; необходимость затраты времени на адаптацию систем к пациенту.

Хирургическое лечение больных периферическим раком легкого

А.Б. Климов, В.М. Рукавичников, Г.В. Хведелидзе, М.В. Гасс
Онкологический клинический диспансер № 1, Москва

Целью работы явилось изучение результатов хирургического лечения больных периферическим немелкоклеточным раком легкого.

Материал и методы. Периферический рак был диагностирован у 445 больных. Из них у 346 (77,8%) мужчин и 99 (22,4%) женщин. Среди пациентов преобладали лица старше 60 лет—231 (51,9%), возраст 53 (11,9%) больных не превышал 45 лет.

Результаты. Послеоперационный период протекал с осложнениями у 116 (26,1 %) пациентов. После пневмонэктомии осложненный послеоперационный период отмечался у 52 (33,8%) пациентов, из 291 больных, перенесших лобэктомию, осложнения имелись у 64 (21,9%) ($p < 0,05$).

В послеоперационном периоде умерли 22 (4,9%) больных. «Хирургические» осложнения были причиной смерти у 3 (0,7%) больных, «нехирургические» осложнения привели к летальному исходу 19 (4,3%) пациентов. Среди «нехирургических» осложнений причинами летальных исходов были тромбоэмболия легочной артерии—у 7 (1,6%) больных, острое нарушение мозгового кровообращения—у 3 (0,7%) пациентов. Респираторные осложнения привели к летальному исходу 7 (1,6%). Острая дыхательная недостаточность была причиной летального исхода у 6 (1,3%) пациентов, пневмония—у 1 больного (0,2%).

Отдаленные результаты зависят от стадии заболевания и определяются ранней диагностикой заболевания: в стадии IA более 5 лет прожили 54,5% больных, при ПА стадии—22,9%, при ША—12,8% пациентов.

Более 5 лет после пневмонэктомии прожили 16 (10,4%), после лобэктомии—73 (25,1%) пациентов ($p < 0,05$). Распространенность опухоли и метастазирование в регионарные лимфатические узлы определяют прогноз радикальных хирургических операций, выполненных больным периферическим немелкоклеточным раком легкого. По мере нарастания уровня пораженных лимфатических узлов ухудшаются результаты лечения. Значение символа «Т» как фактора прогноза имеет значение лишь при отсутствии регионарных метастазов. Т3 является неблагоприятным фактором прогноза в целом, так как 3- и 5-летняя выживаемость достоверно не различается при отсутствии и наличии регионарного метастазирования.

Сравнение выживаемости в пределах I стадии периферического как плоскоклеточного, так и железистого рака легкого не выявило достоверного различия показателей 5-летней выживаемости. Регионарное метастазирование периферического железистого рака легкого, как N1, так и N2 значительно ухудшает отдаленный прогноз. Оценка выживаемости в пределах 5-летнего срока наблюдения в зависимости от клинко-анатомической формы и типа операции при равнозначных значениях распространенности не выявила статистически достоверных различий. При отсутствии метастатического поражения регионарных лимфоузлов показатели 5-летней выживаемости при плоскоклеточном и железистом раке достоверно не различаются. Метастазирование в лимфоузлы уровня N1 достоверно снижает выживаемость больных плоскоклеточным раком и значительно среди пациентов, страдающих периферическим железистым раком легкого. В пределах же этой группы 5-летняя выживаемость достоверно выше при плоскоклеточном варианте опухоли. Метастазирование в лимфатические узлы средостения (N2) является настолько значимым неблагоприятным фактором, что гистогенез опухоли вновь теряет свое прогностическое значение.



**Факторы прогноза и результаты хирургического
(комбинированного) лечения больных немелкоклеточным
раком легкого**

К. И. Колбанов, А. Х. Трахтенберг, Г. А. Франк, Л. Э. Завалишина, А. В. Бойко,
О. В. Пикин, В. А. Глушко, А. Н. Петров
ФГБУ «МНИОИ им П. А. Герцена» МЗ РФ», Москва

Рак легкого наиболее распространённое в мировой популяции злокачественное новообразование, смертность от которого остается высокой, несмотря на достигнутые успехи в лечении. С целью выявления значимых прогностических клинико-морфо-генетических факторов, влияющих на течение и отдаленные результаты хирургического (комбинированного) лечения нами проведен анализ 1420 больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), оперированных с 1980 по 2008 гг. Радикальные операции выполнены у 92,8% больных. Послеоперационная летальность составила 3,1%. При локализации НМРЛ в левом легком регионарные метастазы (N+) диагностированы чаще (60,6±1,8%), чем в правом (53,7±1,8%), при поражении нижних долей (62,3±2,2%), чем верхних (54,6±1,6%). Метастазы в лимфатических узлах при центральной клинико-анатомической форме НМРЛ диагностированы у 67,3%, при периферической—у 48,9% больных. В целом частота лимфогенного метастазирования зависела от величины первичной опухоли: при T1—43,2±2,3%, T2—60,1±1,8%, T3—71,0±3,5%, T4—84,3±4,4%. При плоскоклеточном раке метастазы во внутригрудных лимфатических узлах выявляли несколько чаще (59,6%), чем при аденокарциноме (51,8%) или других типах (крупноклеточный—55,7%, адено-плоскоклеточный—57,7%, аденокистозный и мукоэпидермоидный—39,1%). Многофакторный анализ подтвердил значимость влияния на частоту лимфогенного метастазирования стороны поражения легкого и клинико-анатомической формы опухоли ($p < 0,05$ при OR=1,250 и 4,315 соответственно). Изучение комплекса иммуногистохимических параметров плоскоклеточного, аденогенного и адено-плоскоклеточного рака у больных при T1-2 позволило установить значимость молекулярно-биологических маркеров, определяющих биологическую агрессивность, инвазивный и метастатический потенциал опухоли. Частота регионарного метастазирования прямопропорционально коррелировала с уровнем экспрессии Ki-67, PCNA, циклина D1, металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9, молекул адгезии E-кадгерина и β -катенина. Самостоятельное хирургическое лечение проведено у 559 больных с T1-4N0M0, комбинированное с послеоперационной лучевой терапией—у 608 с T1-4N1-2M0. Многофакторный анализ частоты прогрессирования заболевания у больных при N0 подтвердил значимость морфологического типа НМРЛ: при плоскоклеточном раке—у 20,8%, крупноклеточном—у 47,4% ($P \leq 0,05$ OR=4,336) и аденокарциноме—у 34,4% ($P \leq 0,05$, и OR=2,543), а у больных при N+—уровня поражения лимфатических узлов (N1—у 39,2±2,6%, N2—у 65,3±2,8%, $P \leq 0,05$, OR=2,770), величины опухоли (T1/T4—46,9±3,9/85,7±6,0%, $P \leq 0,05$, OR=6,637) и крупноклеточного типа (плоскоклеточный/крупноклеточный—47,2±2,5/78,2±6,0%, $P \leq 0,05$, OR=4,128). При высоком уровне экспрессия Ki67, тенасцина, белка циклина D1 и низком уровне маркеров colIV-n и LAM-n, гена супрессора опухолевого роста P16 прогрессирование плоскоклеточного, аденогенного и аденоплоскоклеточного рака наблюдали чаще. Общая 5-ти летняя выживаемость больных после хирургического лечения при N0 составила 58,4±2,4%, после комбинированного при N1-2—30,9±2,3%. Неудовлетворительные отдаленные результаты получены при поражении нескольких

или всех групп средостенных узлов, а также в целом при крупноклеточном раке. Знание основных и дополнительных факторов прогноза позволит индивидуализировать и стандартизировать объемы и варианты комбинированного лечения больных с резектабельными формами НМРЛ.

Применение миниинвазивных вмешательств в диагностике и лечении внутригрудных объемных образований

Н. Ф. Кротов, А. Э. Расулов, Б. Т. Мадиев, Б. Б. Усманов, Т. В. Чернышева
Республиканский Онкологический Научный Центр, Ташкент

Материал и методы: в период с 2000 г. по 2012 г. в торакальном отделении, по поводу внутригрудных объемных образований, торакоскопические (ТС) и видеоторакоскопические (VATS) операции были выполнены 181 больному. Из них с опухолями средостения — 100 (55,2%) случая, легких — 56 (30,9%), плевры — 21 (12,1%), грудной стенки — 3 (1,7%) и перикарда — 1 (0,6%). Возраст больных: от 17 до 70 лет, средний возраст — 37,1. Среди них: мужчин 108 (59,6%) и 73 (40,3%) женщин. Несмотря на проведенные комплексные неинвазивные обследования, учитывая анатомическое расположение опухолей, верифицировать процесс, не удалось. Для окончательной постановки диагноза, нами выполнена диагностическая торакоскопия (ДТС). При опухолях средостения в 48 (26,5%) случае, ДТС завершилась биопсией, у 10 (5,5%) биопсией из медиастинальных лимфоузлов, удаление опухоли в 3 (1,6%), VATS удаление кист в 5 (2,7%), опухолей в 12 (6,6%), открытым способом удалено у 26 (14,3%) пациентов, открытая биопсия из опухоли в 1 (1,1%). При патологиях легких ДТС с биопсией выполнена в 6 (3,3%) случаях, VATS с биопсией в 1 (0,5%), удаление опухоли в 18 (5,5%), атипичная резекция легкого с опухолью в 13 (7,1%). После торакоскопии стандартная пульмонэктомия выполнена в 2 (3,6%), сегментэктомия и лобэктомия в 8 (14,5%), атипичная резекция 6 (10,9%) случаях. При патологиях плевры ДТС с биопсией опухоли завершилась в 19 (90,5%) случаях, ВТС биопсией в 1 (4,7%), удаление опухоли открытым способом в 1 (4,7%), ВТС с частичной атипичной резекцией легкого с опухолью в 13 (23,%) случаев. При патологиях структур грудной стенки ДТС с биопсией опухоли из ребер завершилась в 2 случаях, удалением опухоли в 1.

Результаты: ДТС с биопсией опухоли завершилась в 81 (46,8%) случае, ТС удаление внутригрудных образований в 4 (2,3%). ВТС удаление в 46 (26,6%), удаление опухоли открытым способом в 39 (22,5%), открытая биопсия из опухоли в 2 (1,2%). Результаты морфологического исследования: злокачественная патология выявлена в 103 (59,5%) случаях, доброкачественная в 46 (26,6%), неонкологическая в 14 (8,1%), туберкулез в 10 (5,8%).

Выводы: торакоскопия метод, используемый как для дифференциальной диагностики, так для постановки окончательного диагноза позволяет избежать диагностических торакотомий, выполнять радикальные операции, при необходимости переходить к стандартной торакотомии.



Изучение значения иммуногистохимической экспрессии тимидилатсинтазы и Ki67 при аденокарциноме легкого для индивидуализации комплексной терапии

Ю.Н. Лазутин, С.П. Пыльцин, Т.О. Лаптева, С.А. Зинькович, Т.В. Цокур
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ,
Ростов-на-Дону

В последние годы большое внимание уделяется изучению морфологических предикторов течения рака легкого в целях индивидуализации тактики комплексной терапии. В данной работе проведено сравнительное иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) экспрессии тимидилатсинтазы (ТС) и Ki-67 в зависимости от некоторых антропометрических характеристик больных. Размеров первичной опухоли и степени ее дифференцировки. ИГХИ образцов опухолевой ткани проведено у 63 больных аденокарциномой легкого (АК) радикально оперированных в торакальном отделении Ростовского НИИ онкологии. В возрасте от 40 до 59 лет наблюдалось 31 (50,2%), 60 лет и старше—32 (50,8%), мужчин—42 (66,7%), женщин—21(33,3%). I ст.—31 (49,2%), II ст.—16 (25,4%), IIIA ст.—16 (25,4%). Высокодифференцированные АК выявлены в 11 (17,7%) случаях, умереннодифференцированные в 40 (63,5%) и низкодифференцированные в 12 (18,8%). ТС определялась с моноклональными антителами (4H4B1, Invitrogen, Carlsbad, CA). Ki-67 с использованием моноклональных антител (MIB-1; Immunotech SA, Марсель) Экспрессия ТС оценивалась по интенсивности окрашивания цитоплазмы опухолевых клеток в соответствии с визуальной балльной шкалой: 0—отрицательная, 1—низкий уровень, 2—высокий уровень. Для Ki-67, клетки считались положительными, когда ядро было отчетливо окрашено. Индекс Ki-67 в зависимости от интенсивности экспрессии был разделен на следующие категории: <20%—низкий, 20–30%—высокий, >30%—очень высокий. Сравнительный анализ выявил существенные половые различия не только высокой экспрессии ТС, которая у мужчин составила 73,8%, у женщин 61,9%. (P=0,042), но высокого и очень высокого индекса Ki-67 54,7% против 47,6% (P=0,044) и 28,6% против 14,3% (P=0.024). Таким образом, пролиферативный потенциал аденокарциномы легкого у женщин оказался значительно ниже, чем у мужчин. При изучении ИГХИ экспрессии ТС и Ki-67 в возрастных группах не выявлено достоверных различий высокой экспрессии ТС 83,8% против 56,2% (P=0,07), как высокого и очень высокого индекса Ki-67: 58% против 46,8% и 29% против 18,7%. Следовательно, факт отсутствия влияния возраста на пролиферативный потенциал АК легкого позволяет сделать заключение о том, что лица старшего возраста нуждаются в надежном контроле резидуальной болезни не меньше, чем пациенты более молодого возраста. Очень высокий уровень ТС 38 (82,6%) и Ki-67-30 (65,2%) зарегистрирован у больных с размерами первичной опухоли T2. При анализе уровней ИГХ экспрессии ТС и Ki-67 при различной степени дифференцировки аденокарциномы легкого, отмечено, что как при умереннодифференцированной аденокарциноме, так и при низкодифференцированной превалируют высокие показатели обоих предикторов: ТС- 33 (87,5%), Ki-67- 28 (70%). Таким образом выраженность ИГХ экспрессии ТС и Ki-67 коррелирует не только между собой, но и со степенью дифференцировки АК легкого, что позволяет на основании оценки этих двух ИГХ предикторов определить показания к проведению адъювантной ПХТ у больных с относительно ранними IB и IIA стадиями АК с учетом пола и возраста.

Результаты одновременного исследования серологических онкомаркеров РЭА и Cyfra 21-1 у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ)

Ю.Н. Лазутин, С.А. Зинькович, Г.З. Сергостьянц, П.А. Анистратов, С.Г. Чилингарянц
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ

Современные достижения серологической диагностики предлагают в качестве предоперационных прогностических предикторов использовать целую панель сывороточных онкомаркеров НМРЛ, которые по одиночке возможно далеки от предъявляемых строгих требований из-за своей низкой специфичности и чувствительности, но при совместном использовании могут иметь другую прогностическую ценность. Мы остановились на одновременном изучении РЭА и Cyfra 21-1, которые характеризуются относительно частой выявляемостью у больных с I ст. НМРЛ и статистически достоверными отличиями при изучении бессобытийной и общей выживаемости. С целью получения представлений о рациональности использования серологических онкомаркеров в качестве предоперационных предикторов прогноза заболевания уровень Cyfra 21-1 и РЭА до операции определили у 40 больных НМРЛ (аденокарцинома—23 (57,5%) и плоскоклеточная карцинома—17 (42,5%). Онкомаркер Cyfra 21-1 был выявлен в сыворотке крови 29 (72,5%) больных, а РЭА в 100% наблюдений. Вместе с тем, Cyfra 21-1 с уровнями выше дискриминационного уровня (ДУ) определялся у 13 (44,8%) из 29 пациентов НМРЛ, тогда как РЭА со значениями выше ДУ в 16 (40%) из 40 случаев, т.е. практически с одинаковой относительной частотой. При плоскоклеточной карциноме повышенные ДУ серологического онкомаркера Cyfra 21-1 отмечались существенно чаще—в 56%, чем РЭА—23,5%. При аденокарциноме количество больных с уровнями онкомаркеров выше ДУ имело противоположную, но менее выраженную направленность—30,7% для Cyfra 21-1 и 52,1% для РЭА. Таким образом, в результате одновременного предоперационного определения в сыворотке крови первичных больных НМРЛ онкомаркеров Cyfra 21-1 и РЭА выявлено, что у 29 (72,5%) пациентов отмечено повышение хотя бы одного из них выше ДУ. Для изучения предикторной значимости серологических онкомаркеров решено сравнить бессобытийную выживаемость (DFS) в группе радикально оперированных больных НМРЛ IB-IIIА ст. в одной из которых уровень хотя бы одного из онкомаркеров был выше ДУ, в другой ниже ДУ. Используя метод Каплана-Мейера, мы рассчитывали выяснить тенденции различий в результатах лечения. Различия 2-х-летней DFS в сравниваемых группах оказались статистически недостоверными $p=0,2532$. Однако, медиана DFS в группе больных с низкими уровнями серологических онкомаркеров составила 24 мес., а в группе больных с уровнями превышающими ДУ—18 мес. Кроме того, за период 2-летнего наблюдения кумулятивный риск развития неблагоприятного события в группе пациентов с уровнями сывороточных онкомаркеров выше ДУ превышал на 20% таковой в контрольной группе. Подводя итог вышеизложенному необходимо констатировать, что полученные данные свидетельствуют о целесообразности одновременного предоперационного исследования серологических онкомаркеров, в частности РЭА и Cyfra 21-1, в качестве предикторов прогноза НМРЛ, прежде всего, в целях оптимизации тактики последующего лечения, особенно у больных с ранними IB и IIА ст. заболевания.



Иммуногистохимическое исследование опухолевой микроинвазии в кровеносные сосуды при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ)

Ю.Н. Лазутин, Т.О. Лаптева, П.А. Анистратов, С.А. Зинькович, С.П. Пыльцин
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону

Неоангиогенез в опухолевой ткани—важный фактор роста и метастазирования злокачественных новообразований. При этом опухолевая сосудистая инвазия является прогностическим фактором для пациентов с НМРЛ. Выявление сосудистой инвазии в образцах опухолевой ткани при стандартной гистологической окраске гематоксилином и эозином представляет определенные сложности, так как в ткани опухоли отмечаются обширные очаги некроза, выраженная воспалительная инфильтрация, препятствующие четкой морфологической оценке ее васкуляризации. В связи с этим, при первичном морфологическом исследовании образцов опухолевой ткани, полученных от 60 больных НМРЛ (средний возраст—62 г. (51—73 г.); мужчин—53 (88,4%), женщин—7 (11,6% аденокарцинома в 34 (56,6%) наблюдениях, плоскоклеточная карцинома в 26 (43,4%); 1В ст.—35 (58,3%) пациентов, 2 ст.—20 (33,3%), 3А ст. 5 (8,4%), нами применены иммуногистохимические методики визуализации сосудистого микроуруса в опухоли с помощью маркера эндотелиальных клеток CD34, маркера гладкомышечных и миоэпителиальных клеток Muscle Actin, и визуализации клеток опухолевой ткани общим панцитокератином—pan CK (clon AE1/AE3). При окрашивании препаратов гематоксилином и эозином опухолевая инвазия сосудистого русла выявлена у 33% больных НМРЛ. При применении иммуногистохимических методик количество выявленных пациентов с опухолевой инвазией кровеносных сосудов возросло до 58,3% в результате окрашивания с использованием антитела CD34 и 48,3% при окрашивании Muscle Actin. Использование окрашивания общим панцитокератином выявило наличие опухолевых клеток в просвете кровеносных сосудов в 38,3%. Опухолевая сосудистая инвазия обнаружена посредством иммуногистохимической окраски с CD34 у 50% больных с 1В—II ст. НМРЛ и у 30% пациентов с 1В ст., при плоскоклеточной карциноме в 20% наблюдений, при аденокарциноме в 35% случаев. Принимая во внимание преобладающую прогностическую значимость метастатического поражения внутригрудных лимфатических узлов, нами изучена бессобытийная выживаемость (DFS) у 35 больных с 1В ст. Медиана выживаемости в подгруппе без микроинвазии не достигнута, в подгруппе с микроинвазией составила 26 мес. Одногодичная DFS в подгруппе с опухолевой микроинвазией составляет 86%, в подгруппе без микроинвазии—100%. 2-летняя DFS в подгруппе с микроинвазией равняется 51%, в подгруппе без микроинвазии достигает 66% ($p=0,5198$). Следовательно, наличие опухолевой сосудистой инвазии на 15% ухудшает результаты лечения радикально оперированных больных с 1В ст. НМРЛ. Таким образом, несмотря на то, что иммуногистохимическое исследование с использованием антител CD34 к эндотелиальным клеткам сосудов более дорогостоящее в сравнении с рутинной окраской гематоксилином и эозином, его необходимо выполнять больным с непораженными лимфатическими узлами для выявления опухолевой сосудистой инвазии, обуславливающей выраженную тенденцию к ухудшению прогноза. Установленная опухолевая инвазия в кровеносные сосуды микроциркуляторного русла легкого служит показанием для проведения адьювантного лекарственного лечения.

Циркулярная резекция карины трахеи в онкоторакальной хирургии

Е. В. Левченко, А. С. Барчук, С. М. Ергян, В. А. Шутов, А. А. Тришин, А. Н. Рыбас, М. В. Клочков

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург;
ГУЗ «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», Ставрополь

Одним из наиболее сложных видов хирургических вмешательств в онкоторакальной хирургии является циркулярная резекция и реконструкция бифуркации трахеи. С 1998 по 2012 гг. в ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова и Краевом Клиническом онкодиспансере Ставрополя выполнено 72 комбинированных операций с циркулярной резекцией бифуркации трахеи. Средний возраст больных составил $57+1,3$ (24—75). Мужчин было 68, женщин 4. Морфологически опухоль была представлена следующими типами: плоскоклеточный рак у 59, аденокарцинома—6, диморфный рак—2, карциноид—3, аденокистозный рак трахеи—1, светлоклеточный рак почки у 1. У 67 диагностирован центральный рак легкого, у 3 периферический, у 1—опухоль нижней трети трахеи, у 1—метастазы рака в почки в бифуркационных лимфатических узлах. По стадиям болезни НМРЛ согласно 7-му пересмотру TNM пациенты распределились: IB—4 (5,6%), IIA—39 (54,2%), IIB—26 (36,1%), IV—3 (4,2%) пациентов. Регионарные метастазы обнаружены у 62,5%, (44). Одиночное метастазирование наблюдалось преимущественно в лимфоузлах уровня N1, тогда как в лимфоузлах уровня N2 преобладали множественные метастазы. Пневмонэктомия с резекцией карины трахеи выполнена у 54 (справа 52, слева 2). У 18 (25%) выполнены органосохраняющие вмешательства: изолированная резекция с двухманжетной реконструкцией карины—5, изолированная резекция карины с реконструкцией бронхолегочным сегментом правого легкого—2, верхняя лоб(билоб)эктомия справа с двухманжетной реконструкцией карины—11. У 36 (50%) пациентов наряду с бифуркацией трахеи произведена резекция других внелегочных анатомических структур (перикард, предсердие, верхняя полая вена, пищевод, адвентиция аорты, легочная артерия).

Послеоперационные осложнения составили 34,7% (25), летальность—12,5% (9). Несостоятельность трахеобронхиальных анастомозов явилась причиной смерти у 5 больных. С 2002 г. для профилактики фатальной несостоятельности нами применялась первичная бронхиопластика, 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 27,2 %, 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%, $p=0,04$). 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%, $p=0,07$).

Таким образом, комбинированные операции с циркулярной резекцией карины трахеи обеспечивают удовлетворительные отдаленные и непосредственные результа-



ты лечения. При отсутствии массивного метастатического компонента в лимфоузлах средостения целесообразно расширить показания к данному виду хирургического вмешательства у больных с местнораспространенным НМРЛ. Выполнение «манжетных» резекций с сохранением легочной паренхимы обеспечивает лучшее качество жизни по сравнению с пневмонэктомиями.

Место гипертермической химиоперфузии в комплексном лечении злокачественной мезотелиомы плевры

Е. В. Левченко, А. С. Барчук, Р. И. Вагнер, К. Ю. Сенчик, О. Ю. Мамонтов,
Н. Ю. Аристидов
ФГБУ «НИИ Онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Введение. Злокачественная мезотелиома плевры (МП)—редкое заболевание, характеризующееся крайне плохим прогнозом. Медиана общей выживаемости составляет порядка 4—13 месяцев для нелеченных пациентов. На сегодняшний день в лечении ЗМП используются как традиционные хирургические, химиотерапевтические и лучевые методы, так и менее распространенные: иммунотерапия, генная и фотодинамическая терапия (ФДТ). Несмотря на это, эффективность лечения больных ЗМП остается низкой. Так, медиана выживаемости на фоне специфической терапии не превышает 6—18 месяцев. Следует отметить, что при ЗМП ведущей причиной смерти пациентов являются локо-региональные рецидивы, риск которых при этом заболевании наиболее высок, а, учитывая особенности локализации, выполнение радикальных вмешательств рецидивах возможно редко. Одним из методов, основанным на улучшении локального контроля над заболеванием и потенциально способным повысить радикальность хирургического вмешательства и улучшить результаты комбинированного лечения ЗМП является гипертермическая химиоперфузия (ГХП) плевральной полости.

Материалы и методы. В отделении торакальной онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» с 2007 г. по 2013 г. при лечении 15 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом эпителиоидной ЗМП использована методика ГХП. При этом по двум плевральным дренажам после максимальной циторедукции выполнялась перфузия подогретого до 42°C раствора цисплатина в дозе 200 мг/м² в течение 120 минут со скоростью 500 мл/минуту. Расширенная панплевропневмонэктомия (ПППЭ) с ГХП и ФДТ выполнена 12 пациентам, 2 пациентам выполнена радикальная плеврэктомия, дополненная ГХП и ФДТ, еще 1 пациенту выполнена ГХП. 4 пациентам проводилась 2-4 цикла предоперационной химиотерапии цисплатином с пеметрекседом.

Результаты. Осложнения лечения (несостоятельность культи бронха, ДВС-синдром, хилоторакс) наблюдались у 3 больных (20,1%) и были связаны с выполнением обширного хирургического вмешательства—ПППЭ. Послеоперационная летальность составила 6,7%, летальный исход был также связан с выполнением ПППЭ. Непосредственные осложнения ГХП—тошнота, рвота, нейтропения 1 степени, наблюдались у 2 больных (13%), развивались на 2 сутки после вмешательства и купировались на фоне терапии. На сегодняшний день из 15 пролеченных пациентов в живых остаются 9 (60%) пациентов, 1 пациент считается излеченным (безрецидивная и общая выживаемость 67 мес). Медиана общей выживаемости составляет

17 месяцев. Медиана безрецидивной выживаемости составила 6,5 мес. Количество местных рецидивов составило 40% (6 пациентов) от общего числа больных.

Выводы. Имеющиеся данные позволяют говорить о безопасности методики, а также возможности ГХП обеспечивать адекватный местный контроль. Первичный анализ отдаленных результатов говорит о безопасности и перспективности эффективного внедрения данной методики в алгоритм мультимодального лечения больных ЗМП.

Бронхопластические вмешательства в хирургии опухолей легких

Е. В. Левченко, А. С. Барчук, С. М. Ергян, А. И. Арсеньев, В. А. Шутов,
Н. Е. Левченко, А. А. Барчук, М. В. Клочков, А. Н. Рыбас, О. Ю. Мамонтов, К. Э. Гагуа,
И. А. Зайцев.

*ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург;
ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», Ставрополь*

Введение. 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: В ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» в период с 2006 по 2012 гг. выполнено 74 бронхопластических вмешательства, при поражении правого легкого—у 52 (70,7%) пациентов и левого—у 22 (29,3%). Мужчины составили 74,3% (55), женщины—25,7% (19). У 48 (64,9%) пациентов имело место центральное расположение опухоли, у 23 (31,1%)—периферическое. 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 лимфодиссекция.

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 случаях 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, плевральное 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 поражений легкого сопровождается относительно безопасным послеоперационным течением и отличается низкой летальностью.

Опыт использования неоадьювантной химиотерапии у больных с немелкоклеточным раком легкого IIIa/IIIb стадии

Е. В. Левченко, А. С. Барчук, Н. В. Левченко, А. И. Семенова, Ю. А. Кулакова,
Р. А. Нажмудинов
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Комплексный подход в лечении местно-распространенного рака легких (МРЛ) на сегодняшний день является наиболее перспективным и среди прочих методов включает применение неоадьювантной полихимиотерапии (НХТ).

Материалы и методы. Включение пациентов в основную группу исследования осуществлялось проспективно на базе отделения торакальной хирургии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России в период с ноября 2006 по ноябрь 2012 г. (101 больной) с привлечением стандартизированной базы данных торакального отделения Ставропольского клинического онкологического диспансера за период с февраля 2000 по ноябрь 2006 г. (90 больных). Режим проведения НХТ включал 2—4 цикла с использованием цисплатинбазовой химиотерапии. С февраля 2000 г. по ноябрь 2012 г. в исследование включен 191 пациент с местно-распространенным РЛ. Распределение больных по клиническим стадиям заболевания было следующим (TNM 7, 2010): IIIa—116 больных (61%), IIIb—75 больных (39%).

Результаты. Осложнения, связанные с проведением химиотерапии, были следующими—алопеция у 152 больных (79,5%), нейтропения 1—2 степени у 149 больных (78%), 3—4 степени у 42 больных (22%), фебрильная нейтропения у 5 больных (2,6%), тромбоцитопения у 3 больных (1,5%), стоматит у 3 больных (1,5%), тошнота/рвота у 35 больных (18,3%), флебиты/миалгии 1—2 степени у 17 больных (8,9%), почечная токсичность у 17 больных (8,9%), печеночная токсичность у 15 больных (7,8%). После неоадьювантной химиотерапии у 69 больных (36,1%) отмечен частичный регресс опухоли (RECIST 1.0), у 102 (53,4%) стабилизация опухолевого процесса, у 18 (9,4%) больных отмечалось прогрессирование заболевания, полный регресс опухоли отмечался в трех случаях (1,5%). Через 21—27 день после последнего курса химиотерапии выполнялось хирургическое вмешательство. Всего выполнено 154 оперативных вмешательств, из них: 92 (59,7%) пациентам выполнена расширенная пневмонэктомия, 28 (18,1%)—верхняя лобэктомия, 12 (7,7%)—нижняя лобэктомия, 9 (5,8%)—верхняя билобэктомия, 8 (5,1%)—нижняя билобэктомия, 5 (3,2%)—плевропневмонэктомия, эксплоративная торакотомия в 13 случаях (8,4%), 8 (4,1%) пациентам хирургическое вмешательство не выполнялось в связи с прогрессированием процесса, 4 (2,5%) больным операция выполнена несмотря на прогрессирование заболевания с учетом увеличения только первичного очага, 16 (8,3%) больных отказались от хирургического этапа лечения в связи с выраженным субъективным

улучшением состояния. Во всех случаях выполнялась системная ипсилатеральная лимфодиссекция. В послеоперационном периоде осложнения возникли у 38 больных (19,8%) и были купированы при помощи консервативных мероприятий, летальный исход отмечен в 9 случаях (4,7%). Медиана общей выживаемости пациентов, получавших неоадьювантную химиотерапию, составила 24 месяца, а пятилетняя общая выживаемость — 24,3%. Медиана безрецидивной выживаемости в основной группе составила 17 месяцев, а пятилетняя безрецидивная выживаемость — 22,4%

Выводы. НХТ позволяет увеличить долю операбельных больных с местно-распространенным РЛ и обладает приемлемым профилем безопасности. Дальнейшее наблюдение больных позволит определить роль НХТ во влиянии на отдаленные результаты комбинированного лечения РЛ.

Оперативные вмешательства с резекцией и пластикой легочной артерии при раке легкого

Е. В. Левченко, С. М. Ергян, Р. И. Вагнер, А. С. Барчук, В. Г. Лемехов, Л. В. Горохов, И. В. Дунаевский
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Вовлечение ствола легочной артерии при раке верхнедолевых локализаций в опухолевый или параканкрозный процесс нередко является лимитирующим фактором, особенно при левосторонней локализации опухоли. Ангио(бронхо)пластические вмешательства позволяют расширить резектабельность этой когорты больных, а также избежать выполнения нежелательной пневмонэктомии у функционально ослабленных больных. В торакальной клинике НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова за период с 1990 по 2012 гг. выполнено 46 радикальных хирургических вмешательств с резекцией и пластикой легочной артерии. Центральный рак легкого диагностирован у 32, периферический у 14. Правосторонняя локализация опухоли имела у 12, левосторонняя у 34. По степени распространения пациенты распределились: I—II стадии — 19 (41,3%), III стадия — 26 (56,5%) IV стадия — 1 (2,2%). В 7 случаях выполнена пневмонэктомия с краевой резекцией *truncus pulmonalis* в связи с распространением опухоли до устья ствола легочной артерии (все операции выполнены без кардиопульмонального шунта). Остальным 39 пациентам произведена верхняя лоб(билоб)эктомия с резекцией и пластикой легочной артерии, у 20 из них с резекцией прилежащих бронхов или карины трахеи (клиновидные, циркулярные). Одномоментная резекция других анатомических структур грудной полости произведена у 18 пациентов. При перивазальном росте центральной опухоли в 12 случаях выполнена циркулярная резекция артерии. Ствол артерии резецировался на протяжении от 1 до 4 см, межсосудистый анастомоз формировался обвивным непрерывным швом без значимого натяжения. В 27 случаях при интимном подрастании опухоли или метастатически измененных лимфоузлов с вовлечением устьев сегментарных артерий (A2, A1-3) производилась краевая (плоскостная) резекция легочной артерии. Морфологическое исследование подтвердило факт вовлечения стенки сосуда в опухолевый процесс у 16 пациентов. Периоперационные осложнения наблюдались у 11 (23,9%). Осложнений со стороны сосудистых и бронхиальных анастомозов не наблюдалось (несостоятельность, тромбоз, кровотечение). Летальный исход имел место у 3 (6,5%) пациентов, причины смерти: диффузное кровотечение



РАЗДЕЛ 5

ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ, ПЛЕВРЫ И СРЕДОСТЕНИЙ

на фоне ДВС у 1, остановка сердца из-за повреждения проводящих путей при резекции предсердия у 1, ТЭЛА у 1.

Вывод. Ангио(бронхо)пластические резекции легкого позволяют расширить операбельность пациентов раком верхних долей легких при непереносимости пневмонэктомии, обеспечив лучшее качество жизни. При этом показатели осложнений и летальности сопоставимы с таковыми после стандартных лоб(билоб)эктомий, а отдаленные результаты не уступают пневмонэктомиям. При местнораспространенной опухоли с вовлечением устья ствола легочной артерии показана комбинированная пневмонэктомия с резекцией tr.pulmonalis.

Анализ эффективности лечения больных раком легкого на популяционном уровне

В. М. Мерабишвили

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

Актуальные проблемы: ежегодно в мире возникает более 1,6 миллиона первичных случаев рака легкого. В большинстве стран мира рак легкого в структуре онкологической заболеваемости мужчин стоит на первом месте. Уровень стандартизованных показателей заболеваемости мужчин колеблется в широких пределах — от 70-80_{0/0000} в США до 6,1_{0/0000} в Индии.

В Российской Федерации регистрируется более 57 тыс. новых случаев рака легкого и умирает более 56 тыс. человек. Под диспансерным наблюдением находятся 123 670 человек (2011). На 18 территориях России индекс достоверности учета у мужчин (отношение числа умерших к заболевшим) более 1. У женщин таких территорий 15.

Цель исследования: изучить динамику заболеваемости и смертности населения от злокачественных новообразований легкого. Исчислить комплекс аналитических показателей, включая расчеты наблюдаемой и относительной выживаемости.

Материалы и методы: в Санкт-Петербурге в 2012 году зарегистрировано 1800 случаев рака легкого (в т.ч. 1360 среди мужчин и 440 среди женщин). Для расчета показателей выживаемости больных раком легкого отобрано более 22 тыс. мужчин и свыше 5,5 тыс. женщин.

Результаты: рак легкого остается первой причиной онкопатологии мужчин в России и Санкт-Петербурге, у женщин в структуре онкологической заболеваемости он на 9 месте. С 1980 года рак легкого среди мужчин Санкт-Петербурга (стандартизованные коэффициенты) снизился с 72,5_{0/0000} до 39,0_{0/0000} или на 46,2, что в основном связано с массовым закрытием в городе промышленных предприятий, где имелся высокий риск развития опухолей легких. Среди женского населения этот показатель возрос с 7,8_{0/0000} до 8,0_{0/0000} или на 2,6%. Индекс накопления контингентов больных раком легкого в России составил 2,4, в Санкт-Петербурге 2,9 (2011). Важно отметить, что с 1990 по 2012 гг. удельный вес морфологически верифицированных случаев рака легкого возрос в Санкт-Петербурге с 41,6 до 69,4% или на 66,8%. Особо следует остановиться на информации относительно распределения больных раком легкого по стадиям заболевания. Сведения, включенные в государственный отчет, не отражают истинного положения дел, удельный вес ранних стадий существенно завышается, а главное, резко занижается удельный

вес «запущенных» случаев рака, т.е. IV стадии заболевания. По официальным данным в Санкт-Петербурге IV стадия заболевания составляет 23,0%, а летальность на первом году наблюдения 51,5%, то же самое по России в целом—36,8% и 53,2% соответственно, без учета посмертно учтенных. Популяционный раковый регистр Санкт-Петербурга, единственный в России, осуществляющий 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. Большое число больных, выявленных с локализованным процессом и подлежащих радикальному лечению, особенно в старших возрастных группах, его не получают в связи с противопоказаниями проведения операций. Медиана выживаемости больных раком легкого в Санкт-Петербурге составляет для всех больных (с посмертно учтенными) только 3,5 месяца, без посмертно учтенных больных—7,1 мес.

Выводы: 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 злокачественных новообразований. За последние десятилетия показатели выживаемости больных практически сохраняются на одном уровне. Единственное возможное улучшение сложившейся ситуации—направить усилия на ранее выявление новообразований, но, главное, на первичную профилактику рака легкого на государственном уровне.

Осложнения онкоортопедических вмешательств у больных с саркомами грудной стенки

А.В. Нохрин, А.В. Чеботарь, Э.Я. Друкин, Н.А. Карасева
СПБ ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

Введение. Радикальное удаление опухоли в пределах здоровых тканей—основной этап лечения больных с саркомами грудины. После обширных резекций грудной стенки с частичным или тотальным удалением грудины необходима коррекция не только мягких тканей, но и восстановление каркасности. В литературе осложнениям реконструктивного этапа лечения уделяется недостаточно внимания. Мы приводим данные о специфике осложнений у этой категории пациентов и их лечении.

Осложнения можно разделить на ранние, развивающиеся непосредственно после операции. И поздние, возникающие после выписки.

К ранним осложнениям относятся: дыхательная недостаточность и некроз лоскутов, к поздним—фрагментация, миграция, неудовлетворительная фиксация имплантатов.

С 2008 по 2012 год в отделении торакальной хирургии СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» оперированы 8 больных со злокачественными опухолями с вовлечением грудины. У трех больных мы наблюдали осложнения. У одного больного некроз лоскутов, оголение металлоконструкции, что потребовало длительной интенсивной консервативной терапии и повторной операции—удаления металлоконструкции и восстановления дефекта мягких тканей лоскутом широчайшей мышцы спины. У двух других больных через 3 и 6 мес. после выписки развилось нарушение фиксации металлоконструкции, что привело к миграции элементов



конструкции и фиксирующих элементов. При этом нарушения каркасности грудной стенки не возникло. Этим больным также выполнена повторная операция — удаление мигрировавшего элемента. Нестабильности каркаса грудной стенки после этого не возникло.

Двое из этих больных наблюдаются у нас течение 1,5—2 лет. Функциональные и косметические результаты удовлетворительные.

Выводы. Удаление элементов металлоконструкции спустя некоторое время после установки не приводит к нестабильности грудной стенки. Следует разрабатывать и внедрять в практику более современные и надежные методы фиксации металлоконструкции для предотвращения их миграции в отдаленном периоде, особенно это касается фиксации ключиц после резекции грудины. Краевой некроз лоскутов и нагноение п/о раны является показанием к удалению подлежащей металлоконструкции во время повторной операции в раннем послеоперационном периоде.

Изучение встречаемости соматических мутаций в гене EGFR при немелкоклеточном раке легкого в Западной Сибирском регионе России

Н.А. Оськина¹, Е.Ю. Кирс¹, А.Ф. Лазарев², В.Д. Петрова², В.С. Дорошенко²,
В.В. Козлов³, М.Л. Филипенко¹

¹ *Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск;*

² *ФГБУ «Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Барнаул;*

³ *ГБУЗ НСО «Новосибирский областной онкологический диспансер»*

Рак легкого является самым распространенным онкологическим заболеванием и основной причиной смертности при онкопатологии в развитых странах. В России рак легкого так же занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения и третье место в общей структуре онкозаболеваемости (25,5 на 100 тыс. населения). В большинстве случаев, диагноз ставится на поздних стадиях и только 15% заболевших достигают длительной ремиссии. В связи с этим совершенствование методов терапии весьма актуально. При этом многообразие форм рака требует индивидуального терапевтического подхода в каждой ситуации. Примерно 85% всех случаев составляет немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Молекулярно-генетические особенности, имеющиеся в опухолевых клетках НМРЛ, открывают новые перспективные мишени для противоопухолевого воздействия. В июне 2009 г. Европейское агентство по лекарственным средствам разрешило использовать gefitinib у пациентов с НМРЛ с активирующими мутациями гена EGFR в первой линии терапии. EGFR (HER1 или ErbB1) — рецептор эпидермального фактора роста, активируется при связывании с эпидермальным фактором роста — EGF, трансформирующим фактором роста α (TGF- α). При раке легкого обнаруживаются аномальные рецепторы EGF, что обусловлено наличием активирующих мутаций в гене EGFR. Самыми частыми мутациями гена EGFR, связанными с чувствительностью к ингибиторам тирозинкиназы (ТК) и составляющими 85-90% всех мутаций, являются делеции аминокислот Glu-746—Ala-750 в 19-м экзоне и точечная мутация L858R в 21-м экзоне. Целью нашей работы было разработать экономически выгодный метод детекции клинически значимых мутаций в гене EGFR для назначения таргетной терапии у российских пациентов и изучить частоту наиболее

распространенных мутаций в гене EGFR у пациентов с НМРЛ Западно-Сибирского региона РФ. Изучение мутаций в гене EGFR (19,21 экзоне) проводили на архивном материале, полученном после выполнения радикальных/паллиативных операций у пациентов с аденокарциномой легкого. Всего 220 гистологических блоков залитых в парафин. Средний возраст выборки составил 56 лет. 130 пациентов мужского пола, 90 женщин. Получение ДНК из секционного материала проводилось после депарафинирования исследуемого образца методом фенол-хлороформной экстракции. Для определения точечной мутации L858R в гене EGFR подобраны аллель-специфичные праймеры, TaqMan зонд, синтезированные в ИХБФМ СО РАН. Анализ делеции в 19-м экзоне проводили методом ПЦР с визуализацией результатов с помощью электрофореза в полиакриламидном геле. У 39 пациентов (17,7%) были обнаружены исследуемые в рамках данной работы мутации гена EGFR. Частота делеции в 19-м экзоне в нашем исследовании составила 11,4%; точечной мутации L858R в 21-м экзоне—6,4%. Оценка спектра соматических мутаций при опухолях и разработка эффективных методов их детекции является важным направлением в современной онкологии, поскольку именно характер молекулярно-генетических нарушений, а не морфологический диагноз, будет определять выбор новых противоопухолевых препаратов для индивидуальной терапии.

Особенности базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии бронхиального эпителия при плоскоклеточном раке легкого

О.В. Панкова, В.М. Перельмутер, О.В. Савенкова, С.А. Тузиков, С.А. Васильев,
Н.А. Скрябин, Е.В. Денисов
ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск;
ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН, Томск

Различные варианты сочетаний дисрегенераторных, пре- (дисплазия I) и неопластических (дисплазия II—III) изменений могут быть найдены в одном и том же бронхе. По результатам проведенного нами исследования, в респираторном эпителии бронхов, смежном с плоскоклеточным раком легкого наиболее часто встречалось сочетание базальноклеточной гиперплазии (БКГ) с плоскоклеточной метаплазией (ПМ)—у 43,3% (23) больных из 69. Представляло интерес сопоставить экспрессионные характеристики клеток очагов БКГ и ПМ в пределах одного бронха (группа БКГ+ПМ+, n=23). Исследовались факторы, отражающие уровень пролиферативной активности и участвующие в апоптозе (Ki67, p53, bcl-2) в эпителии каждого варианта дисрегенераторного процесса. Изучалась экспрессия маркера syndican-1 (CD 138), тесно связанного с сохранением дифференцировки клеток плоского эпителия.

В очагах БКГ число клеток с положительной экспрессией Ki 67 составляло $41,3 \pm 9,8\%$. В клетках ПМ значение данного показателя возрастало до $57,0 \pm 8,8\%$ ($p=0,0001$). Уровень экспрессии гена-супрессора p53 в участках БКГ достигал $17,8 \pm 5,7\%$, а при ПМ— $28,4 \pm 7,6\%$ ($p=0,0003$). Значительно большее количество клеток с позитивной экспрессией bcl-2 встречалось в очагах ПМ по сравнению с БКГ ($19,06 \pm 4,5\%$ и $11,9 \pm 3,4\%$ соответственно, $p=0,00007$). В участках эпителия с признаками БКГ показатель дифференцировки клеток плоского эпителия (CD 138) составлял $2,8 \pm 2,6\%$. В очагах ПМ клетки с экспрессией CD 138 отсутствовали.



Таким образом, в пределах одного фрагмента слизистой бронха БКГ и ПМ отличались по иммунофенотипу. ПМ характеризовалась более высокими значениями показателей пролиферативной активности и апоптоза, а также отсутствием экспрессии CD 138. Биологическое отличие БКГ и ПМ в пределах одного исследуемого случая может быть важным фактором, связанным с дальнейшей прогрессией дисрегуляторных изменений. В связи с этим нами начато генетическое исследование биологических особенностей БКГ и ПМ в пределах одного случая, а также различных вариантов сочетаний БКГ и ПМ, в смежном с плоскоклеточным раком бронхиальном эпителии.

Результаты морфоиммуногистохимической и молекулярной биологической диагностики аденокарцином лёгкого в Приволжском федеральном округе

С. В. Петров^{1,2}, М. Г. Гордиев¹

¹ *Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Татарстана;*

² *Казанский медицинский университет, Казань, Россия*

Современная морфологическая диагностика аденокарцином лёгкого с последующим молекулярно-генетическим анализом мутаций гена EGFR позволяет формировать оптимальную тактику лечения пациентов.

Дифференциальная диагностика 365 аденокарцином легкого проводилась с плоскоклеточным раком, метастатическими аденокарциномами, с мезотелиомой, с атипической аденоматозной гиперплазией, с реактивными изменениями в рубце. Использовался предложенный Rekhtman N. et al. (Modern Pathol., 2011) иммуногистохимический алгоритм из следующих антител: TTF-1, p63, цитокератин 7, цитокератины 5/6, напсин-А. В операционном материале диффузная реакция на TTF-1, цитокератин 7, напсин-А при негативной окраске на p63 была характерна для аденокарциномы, в то время как равномерная реакция на p63 при негативной окраске на TTF-1 была присуща плоскоклеточному раку. Если же оба маркера оказывались позитивными (при диффузной реакции на TTF-1 и фокальной — на p63), то делалось заключение в пользу аденокарциномы. Опухоли с негативным статусом на оба маркера были отнесены к аденокарциноме, так как p63-негативных плоскоклеточных раков не бывает, а 10% аденокарцином не экспрессируют TTF-1. Новый маркер Napsin-A не выявлялся в плоскоклеточном раке и всегда обнаруживался в аденокарциномах. Антитела к ЦКР 5/6 связывались с элементами плоскоклеточного рака и не реагировали с аденокарциномами. Таким образом, мы смогли достоверно подтвердить диагноз аденокарциномы и отвергнуть диагноз плоскоклеточного рака. Затем на архивном фиксированном в формалине материале изучали мутации в гене EGFR с помощью смеси праймеров и зондов. ДНК выделяли с помощью наборов ООО «Тест-Ген». Для персонализированного подхода к выбору терапии тестировали статус мутаций, имеющих практическую значимость — это, в первую очередь, делеции экзона 19 и мутации L858R и L861Q, определяющие около 90% спектра мутаций тирозинкиназного домена гена EGFR. Всего за 2012 год было проведено 391 исследование EGFR статуса больным Приволжского ФО с иммуногистохимически верифицированной аденокарциномой легкого. Из них 81 больной имел мутации в гене EGFR (делеции в 19 экзоне и мутации L858R), что составляет 20,7%.

По регионам Приволжского федерального округа результаты были следующими: Татарстан—проведено 119 определений и у 30 выявлены мутации (25%), Саратовская область—из 129 определений выявлены мутации у 17% больных. Башкортостан—из 50 определений у 14 выявлены мутации (28%), Самарская область—из 40 определений у 2 выявлены мутации (4%), Пензенская область—из 78 определений у 8 выявлены мутации (5%), Нижегородская область—из 41 определения у 7 выявлены мутации (17%). Из всех носителей мутаций 68% составляли женщины, статус курильщиков имели 10% больных.

Заключение: ИГХ метод позволяет достоверно верифицировать аденокарциному лёгкого, что служит основанием для дальнейшего молекулярно-генетического исследования мутационного статуса опухоли с последующим адекватным назначением таргетной терапии. Мы считаем, что маркерами эффективности анти-тирозинкиназ, кроме мутационного статуса EGFR, могут служить также: диагноз аденокарциномы легкого, женский пол, принадлежность к тюрской (монголоидной) группе, статус курения.

Возможности хирургического метода в лечении метастатических опухолей легких

О.В. Пикин, А.Х. Трахтенберг, К.И. Колбанов, В.А. Глушко, А.М. Амиралиев
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва

Целесообразность активной хирургической тактики при метастазах в легких остается предметом дискуссии на протяжении многих десятилетий.

Материал и методы. Нами оперированы 565 больных с метастазами в легких опухолей различных локализаций в возрасте от 18 до 79 лет. Солитарный метастаз диагностирован у 309, единичные—у 133 и множественные—у 123 больных. Гистологическая структура первичной опухоли: саркома—у 153, рак почки—у 104, ободочной кишки—у 98, молочной железы—у 77, шейки или тела матки—у 45, органов головы и шеи—у 26, яичка—у 8, базальноклеточный—у 3, прочих локализаций—у 15 и меланома—у 36 больных. Медиана интервала от момента лечения первичной опухоли до выявления метастазов (DFI) составила 28,4 мес. Всего выполнили 649 операций, из них двусторонних—54 и повторных оперативных вмешательств—57 у 39 больных. Торакоскопическая резекция легкого выполнена у 102 (18,1%) больных.

Результаты. Послеоперационные осложнения констатированы у 51 (9,2%) больных. Летальность составила 1,2%. Пятилетняя выживаемость в целом при солитарном метастазе составила 34,9%, единичных—21,7%, множественных—14,7%. При DFI < 36 мес. 5-летняя выживаемость составила 20,3%, а при DFI > 36 мес.—37,9% ($p < 0,05$). При N0 5-летняя выживаемость составила 36,2%, в то время как при N+ ни один больной не пережил этот срок наблюдения.

Выводы. Результаты хирургического лечения солитарного метастаза в легком удовлетворительные. Хирургия как этап комплексного лечения единичных и множественных метастазов в легких допустима, поскольку позволяет добиться 5-летней выживаемости. Ведущими прогностическими факторами являются локализация и гистологическая структура первичной опухоли, количество метастазов, величина DFI и состояние внутригрудных лимфатических узлов.



Первый опыт внутриплевральной гипертермической химиотерапии у больных с опухолевым поражением плевры

О.В. Пикин, Л.В. Болотина, В.А. Глушко, К.И. Колбанов, Л.А. Королева, Д.А. Вурсол
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва

Введение. Результаты лечения больных с первичным и метастатическим поражением плевры на сегодняшний день остаются неудовлетворительными. По данным различных авторов, медиана выживаемости пациентов с метастатическим поражением плевры при немелкоклеточном раке легкого составляет 6—9 мес. Основным методом лечения больных с первичным и метастатическим поражением плевры является химиотерапия. Выполняются попытки циторедуктивных операций, в сочетании с внутриплевральной фотодинамической терапией, при наличии злокачественного плеврита—различные методики плеврореза. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что аппаратная гипертермия является мощным адьювантом циторедуктивной терапии, благодаря чему ранее резистентный к повреждающим факторам опухолевые клетки становятся чувствительными к химиотерапии и лучевым воздействиям. Проводятся исследования по применению послеоперационной, адьювантной химиотерапии с внутриплевральным введением цисплатина, в условиях гипертермии при первичном и метастатическом поражении плевры, однако количество публикаций невелико, что требует дальнейшего изучения этой проблемы.

Материалы и методы. Мы располагаем опытом проведения внутриплевральной гипертермической химиотерапии у 7 пациентов с первичным и метастатическим поражением плевры. Из них у 3 по поводу диффузной мезотелиомы плевры, у 2 больных тимомой и у 2—периферическим немелкоклеточным раком легкого с плевральной диссеминацией. Под эндотрахеальным наркозом, в условиях однологочной вентиляции выполняется торакотомия или видеоторакоскопия, с последующей ревизией плевральной полости. В случае резектабельной первичной опухоли осуществляется удаление последней, выполняется плеврэктомиа в объеме максимальной циторедукции, адекватное дренирование плевральной полости двумя дренажами, ушивание раны. Внутриплеврально в дистиллированную воду, нагретую до 42°C при помощи аппарата SunCHIP (фирмы GamidaTech, Франция), вводится противоопухолевый препарат Цисплатин в дозе 50 мг/м² тела больного, растворенный непосредственно перед применением в 400 мл физиологического раствора. Через плевральные дренажи проводится проточная циркуляция препарата, нагретого до 42°C в течении 40 мин., с последующим удалением препарата и налаживанием системы активной аспирации из плевральной полости.

Результаты. Послеоперационные осложнения диагностированы у 2 больных. У одного пациента фиксировалось транзиторное повышение уровня печеночных ферментов, что успешно купировано гепатопротектором. Умер один больной, перенесший плевропневмонэктомию по поводу местно-распространенного рака легкого от массивной тромбоэмболии легочной артерии. Остальные пациенты выписаны из отделения в удовлетворительном состоянии на 10—14 сутки после операции.

Выводы. Методика внутриплевральной гипертермической химиотерапии с препаратом цисплатин относительно безопасна, воспроизводима, может применяться в лечении у больных с опухолевым поражением плевры.

Видеоторакоскопия в выявлении и лечении опухолевых плевритов

Д.Н. Пилькевич, А.С. Медяков, Д.М. Гатаутов, Г.В. Гиллер, Н.Ю. Горбунов
ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер»

По данным Трахтенберга А.Х. и соавт., в структуре общей заболеваемости удельный вес плевральных выпотов составляет 3,4-3,8%, а опухолевую его этиологию констатируют у каждого четвертого пациента. Однако диагностика плеврального выпота остается до настоящего времени непростой задачей. По мнению многих авторов, видеоторакоскопия является не только наиболее достоверным методом верификации, но и позволяет успешно ликвидировать плевральную экссудацию у большинства пациентов.

Материал и методы. За период 2007—2011 гг. из 667 пациентов с экссудативным плевритом, подвергшихся диагностическим вмешательствам у 82 (12,3%) была выявлена опухолевая этиология. Видеоторакоскопические операции (ВТО) выполнялись у 80 пациентов (37 женщин и 43 мужчин, в возрасте от 17 до 80 лет, средний возраст составил 57,6 лет): видеоторакоскопия (ВТС) с биопсией плевры—89, ВТО с биопсией плевры и легкого—4, в т.ч. плевродез тальком при этих операциях выполнялся у 30 пациентов. Две и более операции выполнены у 13 пациентов. Справа было произведено 42 вмешательства, слева—35, с 2-х сторон—3. Экссудативный плеврит в 6 случаях осложнялся пневмотораксом, в 2—сопровождался диссеминацией в легких и в 5 случаях был 2-хсторонним.

Операции выполнялись под местной анестезией новокаином (лидокаином) (91), комбинированным интубационным наркозом с отдельной интубацией бронхов (1) или внутривенным наркозом (1) по стандартной методике, через 1—2 торакопорта. После эвакуации экссудата и ревизии плевральной полости оценивалась распространенность поражения висцеральной и париетальной плевры, выполнялась биопсия визуализированных опухолевых очагов, плевры и легкого и дренирование. Плевродез путем инсуффляции 5—10 мл стерильного талька производился или одновременно при первом вмешательстве или отсрочено после получения гистологического заключения и наблюдения за активностью экссудации. Дренаж плевральной полости сохранялся на 5—10 суток до прекращения экссудации.

Результаты. Первичным очагом опухолевого поражения являлись рак легкого у 10 пациентов, рак молочной железы—у 7 пациенток, рак почки—3, лимфосаркома—2, прочих локализаций—4. Первичный очаг не удалось определить при гистологическом исследовании у 40 пациентов. Мезотелиома плевры была диагностирована у 9 пациентов. В 5 случаях при раке легкого плеврит был параканкрозным. Кроме метастазов в плевру у 8 пациентов имелись метастазы в легкое, 2—лифоузлы средостения, 1—печень.

Полный клинический эффект с прекращением плевральной экссудации и купированием пневмоторакса имел место у всех пациентов, которым был выполнен плевродез тальком.

Послеоперационные осложнения развились у 6(7,2%) пациентов в виде замедленного расправления легкого, которое в 1 случае потребовало повторной ВТС.

Госпитальной летальности не было.

Выводы. Таким образом, ВТС с биопсией плевры и легкого является малотравматичным и высоко эффективным методом диагностики плеврального синдрома опухолевой этиологии, а применение плевродеза тальком значительно улучшает качество жизни данной категории больных и позволяет более эффективно применять специальные методы лечения.



Диагностика патологических изменений в культе резецированного бронха методом локальной флуоресцентной спектроскопии

Н. В. Полякова, Н. Н. Булгакова*, О. В. Черемисина
*ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск;
ИОФ им. А. М. Прохорова РАН, Москва*

Своевременная диагностика рецидивов центрального рака легкого является серьезной проблемой в онкологии. Среди методов ранней диагностики наиболее перспективным на сегодняшний день является метод аутофлуоресцентной бронхоскопии (АФБ). АФБ в дополнение к стандартной фибробронхоскопии (ФБС) увеличивает возможность выявления ранних раковых изменений бронхиального эпителия. Чувствительность АФБ составляет более 90 %, в то время как специфичность, по данным различных авторов, варьирует от 50 до 70%. Повысить специфичность аутофлуоресцентного исследования позволяет использование метода локальной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС). Метод ЛФС основан на неинвазивных точечных измерениях спектров лазер-индуцированной флуоресценции биологических тканей *in vivo* и позволяет получить количественную информацию об интенсивности и спектральном составе аутофлуоресцентного излучения. В данной работе метод ЛФС был использован для исследования лазер-индуцированной аутофлуоресценции (АФ) слизистой оболочки культи резецированного бронха у больных, получивших комбинированное лечение по поводу немелкоклеточного рака легкого. Целью являлось выявление достоверных различий спектрально-флуоресцентных характеристик эпителия культи резецированного бронха в норме и при развитии в нем патологических изменений. В исследование включены результаты динамического наблюдения 45 пациентов, получивших лечение в НИИ онкологии СО РАМН. В ходе наблюдения проводилась традиционная фибробронхоскопия, которая дополнялась измерением АФ слизистой оболочки бронхов методом ЛФС. Спектры АФ измеряли в трех точках культи по линии резекции бронха и симметричном участке бронха в контралатеральном легком. Во время обследования каждого пациента, в среднем, записывалось около 40 спектров аутофлуоресценции. Анализировали две спектральные характеристики: интенсивность аутофлуоресценции в максимуме спектра АФ и величину спектрально-флуоресцентного диагностического параметра D_f . После измерения АФ выполнялся забор материала слизистой оболочки бронха для морфологического исследования. Биопсия бралась из участков слизистой оболочки культи резецированного бронха и бронхов контралатерального легкого, на которых были зафиксированы изменения показателей аутофлуоресценции. При отсутствии таковых — из точек, в которых снимались спектры (латеральный, медиальный край и центр культи), а также из симметричного участка бронха в контралатеральном легком. Проведенное исследование показало, что при лазерном возбуждении аутофлуоресценции в зеленой области спектра нормальный эпителий бронха интенсивно флуоресцирует с максимумом в районе 580 нм. При остром воспалении слизистой отмечается достоверное падение максимальной интенсивности аутофлуоресценции и происходит увеличение показателей параметра D_f . В участках малигнизации происходит резкое (до 10 раз) падение интенсивности аутофлуоресценции с одновременным возрастанием величины спектрально-флуоресцентного диагностического параметра D_f . Таким образом, анализ спектров лазер-индуцированной АФ, измеренных в культе резецированного

бронха у больных, получивших комбинированное лечение по поводу рака легкого, и оценка величины спектрально-диагностического параметра Df позволили выявить значимые различия в спектрально-флуоресцентных характеристиках нормального эпителия бронхов и при развитии в нем патологических изменений.

Эпигенетические изменения в циркулирующих ДНК как потенциальные маркеры для диагностики и мониторинга рака легкого

А.А. Пономарева¹, Е.Ю. Рыкова², Н.В. Чердынцева^{1,3}, Т.Э. Скворцова²,
А.Ю. Добродеев¹, А.А. Завьялов¹, С.А. Тузиков^{1,3}, В.В. Власов¹, П.П. Лактионов²

¹ ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск;

² ФГБУН ИХБФМ СО РАН, Новосибирск;

³ ГБОУ ВПО «СибГМУ» Минздрава России, Томск

Показано, что ДНК трансформированных (опухолевых) клеток обнаруживается в составе ДНК, циркулирующих в плазме крови (цирДНК). Это указывает на перспективность использования анализа цирДНК для малоинвазивной диагностики опухолей и прогнозирования течения рака легкого. Фрагменты ДНК, характерные для опухоли, выявляются не только в плазме крови, но и в цирДНК, связанных поверхностью клеток крови (скп-цирДНК). Целью данного исследования явилась оценка диагностической значимости изменений уровня метилирования генов опухолевой супрессии RARB2 и RASSF1A в цирДНК крови больных раком легкого до и после комбинированной терапии. В работе использованы образцы крови здоровых индивидуумов (n=33) и больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) (n=60). Кровь разделяли на плазму и клетки крови, фракцию скп-цирДНК получали последовательной обработкой клеток фосфатным буфером, содержащим 5мМ ЭДТА, и 0,125% раствором трипсина. Для выделения цирДНК из плазмы и фракций крови и цирДНК после модификации бисульфитом натрия использовали наборы «Blood DNA Isolation Kit» фирмы «BioSilica Ltd.» (Новосибирск, Россия). Концентрацию метилированных и неметилированных аллелей генов RASSF1A и RARB2 в цирДНК крови определяли с использованием количественной метил-специфичной ПЦР. Индекс метилирования вычисляли по формуле $ИМ = 100 \times \frac{\text{число метилированных копий гена}}{\text{число метилированных копий} + \text{число неметилированных копий}}$ для цирДНК плазмы и скп-цирДНК. ИМ генов RASSF1A и RARB2 был 2—3 раза выше в скп-цирДНК и цирДНК плазмы крови у больных НМРЛ по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни). Если значение ИМ хотя бы одного из генов в цирДНК плазмы или скп-цирДНК превышает пороговый уровень, то с чувствительностью 90% и специфичностью 82% можно различить заболевших НМРЛ и здоровых лиц. У больных НМРЛ III стадии ИМ гена RARB2 в скп-цирДНК значимо выше, чем у больных I—II стадий. При этом ИМ гена RARB2 в цирДНК плазмы крови и ИМ гена RASSF1A в пуле цирДНК существенно возрастает уже на ранних стадиях и не изменялся на поздних стадиях. Значимое уменьшение ИМ генов RASSF1A, RARB2 в цирДНК наблюдается после комбинированной терапии, включавшей 2 курса неадьювантной химиотерапии (НАХТ) и хирургическое вмешательство с интраоперационной лучевой терапией (ИОЛТ) на фоне радиосенсибилизации, по сравнению со значениями ИМ, определяемого до лечения и после



проведения только НАХТ. Повышение уровня метилированных маркеров обнаружено в крови всех больных НМРЛ, у которых после проведенной терапии выявлены рецидивы опухоли. Таким образом, выявление исследованных ДНК-маркеров в составе циркулирующего ДНК крови является значимым для диагностики, оценки эффективности терапии и выявления рецидивов рака легкого.

Работа поддержана грантом ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (Госконтракт № П256), РФФИ (№ 11-04-12105-офи-м-2011), проектом Президиума СО РАН совместно со сторонними организациями № 65.

Анатомическая сегментэктомия при периферическом раке легкого 1 стадии как альтернатива лобэктомии

М.И. Попов, Д.А. Блинов

Московская городская онкологическая больница № 62

Хирургический метод является «золотым стандартом» в лечении НМРЛ, определяя возможность стойкого излечения пациентов. Более чем полувековой опыт хирургии рака легкого позволяет определиться по многим вопросам хирургической тактики. В то же время остаются дискуссионными положения об онкологической целесообразности анатомической сегментэктомии при периферическом раке T1-2N0M0 (Трахтенберг А.Х. с соавт., 2000; М. Okada all. 2006; M.J. Schuchert all. 2007; RRami-Portaall. 2009; K.Yoshimotoall. 2011; S. R. Carr all. 2012).

В отделении торакальной хирургии МГОб № 62 за последние 5 лет проведено хирургическое лечение 386 больным с периферическим раком легкого T1-2N0-2M0. Из них у 225 пациентов диагностирована 1 стадия pT1a-b;2aN0M0. Возраст от 26 до 82 лет.

Изучение частоты и характера метастазирования во внутригрудные лимфатические узлы при периферическом раке T1-2 позволило установить корреляцию с размерами опухоли, ее локализацией и гистологической структурой. На основании полученных данных обоснована целесообразность медиастинальной лимфаденэктомии при опухоли T1a-b-2a.

Стадия pT1aN0 установлена у 79; pT1bN0—у 72; pT2aN0—у 73 больных. Доминирующей гистологической структурой опухоли была аденокарцинома (60%), плоскоклеточный (20%) и бронхиолоальвеолярный рак (11%).

Хирургическое лечение в объеме лобэктомии выполнено 134 пациентам. Сублобарные резекции легкого у 91 больного: атипичная резекция—18; анатомическая сегментэктомия—73.

Сравнительная частота локорегионарного рецидива при T1a и T1b в группах больных с лобэктомией и анатомической сегментэктомией с медиастинальной лимфаденэктомией была ниже, чем у пациентов с атипичной резекцией легкого.

Отсутствие достоверной разницы в частоте рецидива у больных двух первых групп требует дополнительной оценки анатомической сегментэктомии с медиастинальной лимфаденэктомией при периферическом раке T1a-b в качестве альтернативы лобэктомии.

Солитарная фиброзная опухоль плевры: диагностика и лечение

М.И. Попов, В.В. Шевцов, К.А. Никулин, В.Н. Гриневич
Московская городская онкологическая больница № 62, Москва

Солитарная фиброзная опухоль (СФО) плевры — достаточно редко встречающееся новообразование, развивающееся из клеток субмезотелиального слоя. К 2002 г. в зарубежной литературе имелось описание 801 случая этой опухоли (70% — доброкачественная, 30% — злокачественная), тогда как только в США ежегодно выявляется более 3 тысяч новых случаев диффузной мезотелиомы. В отечественной литературе имеется 14 документированных наблюдений диагностики и лечения СФО.

В отделении торакальной хирургии МГОБ № 62 за период с 1996 по 2012 гг. проведено лечение у 21 пациента с СФО плевры в возрасте от 43 до 74 лет. Женщин было 12 (55%), мужчин — 9 (45%). Доброкачественная СФО имела место у 16 (75%) больных, злокачественная — у 5 (25%). Первичная множественность опухолей встретилась в 29% наблюдений.

Бессимптомное течение болезни имело место у 38% пациентов. Основным методом первичной диагностики — рентгенологический. Общие рентгенологические признаки СФО: 1. Четкость контуров узла (100%) 2. Отсутствие инвазии в соседние органы (100%) 3. Отсутствие поражения внутригрудных лимфатических узлов (100%). 4. Медленные темпы роста опухоли. 5. Опухоль чаще локализуется в нижних отделах грудной клетки — у 13 из 21 (54%) пациентов.

Морфологическая верификация диагноза осуществлялась с помощью трансторакальной игольной биопсии под контролем УЗИ или КТГ, видеоторакоскопии. Сложности морфологической диагностики при световой микроскопии диктуют необходимость проведения иммуногистохимического исследования с оценкой Vimentin, BCL-2, CD-34, Ki-67.

Основным методом лечения — хирургический (20 больных). Объем операции выбирали в зависимости от локализации опухоли (внутрилегочная, внелегочная), ее размеров, характера роста (на ножке, срощенная): пневмонэктомия — 1; лобэктомия — 3; сегментэктомия — 1; открытая атипичная резекция легкого — 4; видеоторакоскопическое удаление опухоли — 4; удаление опухоли с резекцией костальной плевры — 2; удаление опухоли с резекцией легкого и диафрагмы — 5.

В одном наблюдении СФО с внутрилегочным метастазированием выполнена диагностическая видеоторакоскопия с краевой резекцией легкого.

Наблюдение за пациентами после проведенного радикального хирургического лечения в сроки от 1 года до 10 лет не выявило рецидива болезни при доброкачественной СФО.

При злокачественной СФО прогрессирование болезни в виде отдаленного метастазирования имело место в 25%.



Роль видеоторакоскопических резекций легкого и открытой анатомической сегментэктомии в диагностике и лечении злокачественных новообразований легких

М.И. Попов, К.А. Никулин

Московская городская онкологическая больница № 62, Москва

В отделении торакальной хирургии за период 2008—2012 г. выполнено 350 видеоторакоскопических (VTS) операций с целью диагностики и лечения первичных и метастатических опухолей легких. Удельный вес VTS резекций легкого с биопсией внутригрудных лимфатических узлов составил 26% в структуре всех оперативных вмешательств, выполненных за вышеуказанный период.

Лечебных VTS резекций легкого было 250, диагностических—100 у пациентов в возрасте от 20 до 78 лет. При множественных очаговых изменениях в легких диагноз злокачественной опухоли установлен место у 74%, а при солитарных и единичных—43% пациентов.

Выявление опухолевой патологии в легких при солитарных и единичных поражениях коррелировала с размерами: до 5 мм—злокачественные опухоли выявлены у 33%; 5–10 мм—у 43,5%; более 10 мм—у 66% больных. Зависимости частоты поражения легких от наличия в анамнезе злокачественного новообразования не установлено.

Осложнения после VTS резекций легкого встретились у 12,5% пациентов, что значительно меньше, чем после открытых биопсий легкого (17%). Летальных исходов в обеих группах не было.

Прикорневая локализация (зона А) опухоли до 30 мм или больший ее размер с локализацией в зоне В и С не позволяют удалить неоплазму путем атипичной резекции без нарушения венозного кровообращения оперируемой доли легкого. Органосохранным вариантом диагностической резекции в этом случае является анатомическая сегментэктомия. Последняя нами выполнена у 170 больных (179 операций): рак легкого—84; карциноид—6; метастазы в легкие—41; доброкачественные опухоли—5; неопухолевая патология—33 (операций 33). Частота послеоперационных осложнений—19%. Летальных исходов не было.

Выводы:

1. Видеоторакоскопическая резекция легкого (VTS) при множественных очаговых поражениях позволяет исключить злокачественную опухоль в 26%, а при единичных и солитарных очагах в легких—в 57% наблюдений.

2. При размерах солитарного очага в легком до 5 мм следует оценить целесообразность динамического наблюдения, а при больших размерах и субплевральной локализации—рекомендовать обязательную морфологическую верификацию диагноза с помощью VTS резекции.

3. Локализация солитарного узла до 30 мм в зоне легкого «А» и «В» определяет необходимость выполнения открытой или торакоскопической анатомической сегментэктомии с медиастинальной лимфаденэктомией.

4. Частота локорегионарного рецидива болезни после анатомической сегментэктомии с МЛЭ при НМРЛ IАст. не превышает этого показателя после лобэктомии.

Гефитиниб: эффективность затрат терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутацией гена EGFR (результаты фармакоэкономического анализа)

С.А. Проценко¹, А.В. Рудакова², Ф.В. Моисеенко¹, Е.В. Левченко¹, Д.Е. Мацко¹, А.О. Иванцов¹, И.И. Семенов¹, А.Г. Иевлева¹, Н.В. Митюшкина¹, А.В. Того¹, А.В. Новик¹, Е.Н. Имянитов¹, В.М. Моисеенко³.

¹ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

² ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, Санкт-Петербург;

³ ЛДЦ МИБС им. С.М. Березина, Санкт-Петербург

Введение. Проблема лекарственного лечения НМРЛ весьма актуальна. Персонализированный подход при выборе терапии больных НМРЛ позволяет выявить пациентов с наличием мутации в гене EGFR, получающих максимальную пользу от лечения гефитинибом. Учитывая высокую стоимость таргетных препаратов, выбор оптимального режима терапии требует не только анализа клинической эффективности, но и оценки эффективности затрат. Цель исследования: фармакоэкономическая оценка терапии первой линии гефитинибом неоперабельных больных НМРЛ с наличием мутации в гене EGFR. Материалы и методы. Исследование проводилось методом марковского моделирования на основе результатов наблюдения за 41 пациентом неоперабельным НМРЛ с наличием мутации в гене EGFR в клинике ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Гефитиниб в качестве первой линии лечения получали 25 пациентов, химиотерапию (ХТ) — 16 больных, 9 из них получали гефитиниб, как вторую линию терапии, и 7 пациентов подвергались только ХТ. При анализе учитывали только прямые медицинские затраты и средние показатели общей и безрецидивной выживаемости. В базовом варианте предполагали проведение в качестве терапии первой линии стандартной ХТ, включающей цисплатин и гемцитабин, или монотерапии гефитинибом. Стоимость ХТ рассчитывалась на основании Государственного реестра цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства (ЖНВЛС) 2011 г. Затраты на госпитализацию пациентов соответствовали тарифу ОМС по Санкт-Петербургу на 2011 г. Затраты на гефитиниб рассчитывались, исходя из средневзвешенной оптовой стоимости по Санкт-Петербургу на 26.06.2011 г. (77 634 руб./мес). Продолжительность марковского цикла — 1 месяц. Затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5% в год. Медиана времени наблюдения составила 372 дня (95% ДИ, 55,0—1037,0). Результаты. Средняя продолжительность времени до прогрессирования составила 262,0 дня (95% ДИ, 251,9—470,1) при терапии гефитинибом и 145,5 дней (95% ДИ, 99,7—191,2) при ХТ. Относительный риск прогрессирования заболевания у больных, получавших гефитиниб, по сравнению с больными, получавших ХТ составил 0,29 ($p=0,002$). Общая средняя выживаемость больных, получающих гефитиниб, составила 557,9 дней (95% ДИ, 452,7—663,1), при назначении ХТ — 174 дня (95% ДИ 96,7—251,6). Величина коэффициента эффективности затрат при назначении гефитиниба больным НМРЛ с наличием мутации EGFR составила 934,8 тыс. руб./1 дополнительный год жизни и не превысила допустимого верхнего предела или утроенной величины валового внутреннего продукта на душу населения в Российской Федерации, т.е. характеризуется приемлемым уровнем эффективности затрат. Назначение гефитиниба всем больным НМРЛ без учета молекулярно-генетического тестирования крайне затратно и неприемлемо с экономической точки зрения: от 2013,4 до 6046,0 тыс. руб./1



дополнительный год жизни при различной частоте мутации в гене EGFR. Выводы. Индивидуализация лекарственной терапии больных с НМРЛ на основе молекулярно-генетического тестирования на мутации в гене EGFR и последующая терапия гефитинибом в случае наличия мутации или назначение ХТ остальным пациентам, является клинически высокоэффективной и экономически приемлемой стратегией лечения.

Результаты применения химиоиммунотерапии железистого рака легкого

С. П. Пыльцин, Ю. Н. Лазутин, Г. З. Сергостьянц, С. А. Зинькович, С. Н. Кабанов
*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ,
Ростов-на-Дону*

Проведение химиотерапии в последнюю декаду считается стандартом адъювантного лечения рака легкого, но эффективность его невелика, особенно при I стадии заболевания. Нами разработана методика адъювантной химиоиммунотерапии (АХИТ) с использованием отечественного рекомбинантного интерферона- γ (Ингарон), изучена частота и тяжесть побочных токсических реакций при ее клиническом применении, переносимость и выполнимость. Проведен сравнительный анализ бессобытийной выживаемости (DFS) больных железистым раком легкого при использовании АХИТ и стандартных методик адъювантной химиотерапии (АХТ). В исследование включено 63 пациента радикально оперированных по поводу I—IIIa стадии аденокарциномы легкого в Ростовском НИИ онкологии с 2009 по 2011 гг., которые рандомизированы на две группы: первую группу составили 33 пациента, которым проводилась АХИТ. После радикальной пневмонэктомии АХИТ проводилась в следующем режиме: карбоплатин $AUC=5$ в 1-й день и этопозид— 100 мг/м^2 в 1-й, 3-й и 5-ый дни; ингарон 500 тыс. МЕ/ м^2 , но не более 1 млн. МЕ на одно введение во 2-ой, 4-ый и 6-ой дни внутривенно капельно на аутокрови. После лобэктомии в режиме АХИТ карбоплатин заменялся на цисплатин— 100 мг/м^2 . Вторую группу составили 30 больных, которым проводилась АХТ в те же сроки, в тех же режимах, но без использования ингарона. Интервал между курсами составлял 22—25 дней. Регистрация побочных токсических реакций осуществлялась в соответствии с критериями NCI-CTC 2005. Выживаемость вычислялась по методу Каплана-Мейера со дня выполнения операции до дня установления факта рецидива заболевания или смерти, а для живущих больных до дня последнего посещения, различия между группами сравнивались посредством $\log\text{-rank test}$. В основной группе три запланированных курса АХИТ проведено 28 (84,8%) пациентам, 5 (15,2%) пациентам было проведено 2 курса, в связи с отказом от продолжения лечения из-за развития токсических реакций. В контрольной группе 27 (90%) пациентам проведено по 3 курса АХТ, 3 (10%) пациентам—2. Существенных различий в выполнимости обеих методик адъювантной терапии не отмечено. В основной группе чаще наблюдался гриппоподобный синдром. Лихорадка в виде повышения температуры тела до фебрильных цифр зафиксирована у 23 (36,5%) пациентов, реже в 5 (7,9%) наблюдениях температура тела достигала высоких цифр и сопровождалась ознобом. В контрольной группе лихорадка 1 степени зарегистрирована в 3 (4,7%) случаях. Другие проявления гриппоподобного синдрома: артралгия 1 степени—15 (23,8%) и 2 степени—8 (12,7%);

миалгия 1 степени — 13 (20,6%) и 2 степени — 12 (19%) чаще всего клинически проявлялись на 2—3 сутки после введения иммунопрепарата. Отмечено, что от курса к курсу или даже от введения к введению интерферона-гамма у значительной части больных как острота температурной реакции организма, так и выраженность этих проявлений постепенно снижалась. Гематологическая токсичность легкой степени, регистрируемая относительно редко не требовала применения специальной сопроводительной терапии. При медиане последующего наблюдения 26 мес. в обеих группах медиана DFS не достигнута. При анализе кривых Каплана-Мейера отмечена тенденция к увеличению показателей трехлетней DFS на 25%, которая в группе АХИТ достигла 92% по сравнению с группой АХТ, где DFS равняется 67%. Log-rank test $p=0.0804$. Увеличение трехлетней DFS на 25% демонстрирует перспективность дальнейшего изучения предлагаемой методики, как в плане дальнейшего набора больных так и увеличения сроков наблюдения за ними, что, вероятно, выявит статистически достоверные различия отдаленных результатов лечения в сравниваемых группах.

Комбинированное лечение рака легкого

Ю.А. Рагулин, Ю.С. Мардынский, В.Н. Медведев, В.С. Усачев, Д.В. Кудрявцев,
Д.В. Гоголин

*ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Обнинск*

Цель исследования. Провести сравнительный анализ отдаленных результатов комбинированного лечения рака легкого с использованием послеоперационной лучевой терапии в различных режимах гиперфракционирования.

Материал и методы. В исследование включены результаты лечения 115 больных немелкоклеточным раком легкого II—III стадии с поражением внутригрудных лимфатических узлов, которым в период с 1998 по 2007 год проводилось хирургическое и комбинированное лечение с послеоперационной лучевой терапией в различных режимах гиперфракционирования. Из последующего анализа исключены 3 больных, умерших от послеоперационных осложнений в течение 4 месяцев после выполнения операции. Всем больным были выполнены радикальные операции адекватного объема (63—лобэктомия, 46—пневмонэктомия, 5—билобэктомия). 13 больных получили ЛТ по схеме ускоренного гиперфракционирования 1,25Гр 2 раза в день, 25 по схеме неравномерного дробления дневной дозы на 2 фракции 1+1,5Гр до СОД 45—50Гр (86,6—94 ед. ВДФ), что эквивалентно дозе 52—56Гр при традиционном фракционировании. 42 больным проведена ЛТ в традиционном (конвенциональном) режиме до СОД 46—50 Гр. Средний возраст составил 55 лет (39—69 лет). II стадия заболевания выявлена у 43 больных, III у—69. Лучевая терапия начиналась через 3—5 недель после выполнения хирургического вмешательства. 32 больным лучевая терапия не проводилась в связи с наличием медицинских противопоказаний или отказом больного.

Результаты. У больных, получавших ЛТ в режиме ускоренного гиперфракционирования, лучевые эзофагиты развились в 58% случаев (1 степени—у 14 больных, 2 степени—у 6, 3 степени—у 2), у одного больного облучение было незапланированно прервано на 14 дней в связи с эзофагитом. Клинические признаки лучевого пневмонита на завершающей стадии лечения отмечены у 7 (18,4%) больных. При традиционном фракционировании лучевые реакции развивались реже (эзофаги-



ты—52,4%, пневмониты—14,3%). Общая 5-летняя выживаемость составила 29% в группе комбинированного лечения с использованием режима ускоренного гиперфракционирования, 23,8% в группе конвенционального облучения, в то время как у больных, получивших только хирургическое лечение—15,6%. Характерно, что 50% больных умерло от прогрессирования основного заболевания в первые 1,5 года после операции, причем отдаленные метастазы были выявлены у 25 из них, что соответствует 38,9% от всех включенных в исследование. Это может свидетельствовать о высокой частоте субклинических метастазов при поражении внутригрудных лимфатических узлов. Местные рецидивы были выявлены у 13,1% больных в группе УГФ, 19% больных группы традиционного фракционирования, у 28,1% больных после только хирургического лечения.

Выводы. Режимы ускоренного гиперфракционирования обладают удовлетворительной переносимостью. Комбинированное лечение с послеоперационной лучевой терапией в режиме ускоренного гиперфракционирования позволяет улучшать результаты лечения НМРЛ II—III стадии. Для получения статистически достоверных результатов необходимы многоцентровые рандомизированные исследования.

Новые гены микроРНК, подверженные метилированию в опухолях легкого

С. В. Рыков¹, Д. С. Ходырев¹, И. В. Пронина², Т. П. Казубская³, В. И. Логинов², Э. А. Брага²

¹ ФГУП ГосНИИгенетика, Москва;

² ФГБУ Медико-генетический научный центр РАМН, Москва;

³ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» РАМН, Москва

Рак легкого стоит на третьем месте в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей в России (Мукерия и Заридзе, 2010). Пятилетняя выживаемость при обнаружении рака легкого на первой-второй стадии составляет 57—67%, на третьей—5—25% и на четвертой—менее 1%. Последними исследованиями показана важная роль микроРНК в процессах злокачественной трансформации и прогрессии. МикроРНК представляют собой класс коротких некодирующих РНК (19—22 п. о.), выполняющих функцию пост-транскрипционного регулятора экспрессии целевых генов и вовлечены в процессы развития, пролиферации, дифференцировки и апоптоза (Kato and Slack, 2008). Гены микроРНК подвержены регуляции экспрессии посредством эпигенетических механизмов, одним из которых является метилирование CpG-островков, перекрывающих промоторные участки генов. Показано, что метилирование промоторных областей генов микроРНК при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) влияет на экспрессию генов miR-34a, miR-34b/c, miR-124a-1, -2, -3 и др. (Sato et al., 2011). Целью нашего исследования был поиск новых подверженных метилированию генов микроРНК, вовлеченных в патогенез НМРЛ. С использованием метилспецифичной ПЦР были исследованы парные образцы опухолевой и гистологически нормальной ткани от 39 пациентов с НМРЛ; в качестве дополнительного контроля использованы ткани легкого 20 человек, не имеющих в анамнезе онкологических заболеваний. Были отобраны и исследованы 6 генов микроРНК, ранее не изученные при НМРЛ: miR-107, miR-125b-1, miR-130b, miR-137, miR-375 и miR-1258. По результатам первичного скрининга дальнейшее

исследование miR-107 и miR-130b признано неперспективным, т.к. для этих генов показано полное отсутствие метилирования в образцах ДНК опухолей НМРЛ и гистологически нормальных тканей легкого 14 пациентов. Определены четыре новых гена (miR-125b-1, miR-137, miR-375 и miR-1258), подверженных метилированию в первичных опухолях НМРЛ с частотой 56%, 31%, 56% и 36%, соответственно. Причем различия между частотами метилирования образцов ДНК опухолей и гистологически нормальной ткани статистически значимы ($P \leq 0.05$ по Фишеру). В ДНК тканей легкого 20 доноров без онкопатологии в анамнезе метилирование этих генов обнаружено в единичных случаях. Выявлена статистически значимая корреляция частоты метилирования генов miR-125b-1 ($P = 0,0365$) и miR-137 ($P = 0,0232$) с клинической стадией опухоли, для гена miR-125b-1 также показана статистически значимая корреляция частоты метилирования с метастазами в регионарные узлы ($P = 0,0496$). Связь метилирования генов miR-125b-1 и miR-137 с прогрессией НМРЛ показана впервые. Нами составлена система маркеров для диагностики НМРЛ из трех исследованных генов микроРНК: miR-125b-1, miR-137 и miR-375. Клиническая чувствительность и специфичность этой системы составили 77% и 90% соответственно. Таким образом, нами определены четыре новых гена микроРНК, подверженных метилированию при НМРЛ, причем о метилировании miR-1258 при онкогенезе сообщается впервые. Полученные нами результаты и данные литературы свидетельствуют о том, что гиперметилирование этих генов может быть механизмом их инактивации при НМРЛ и, как следствие, активации их генов-мишеней.

Работа получила финансовую поддержку Российского фонда фундаментальных исследований — 11-04-00269а, 13-04-00828а.

Видеоторакоскопия в диагностике и лечении предопухолевых и опухолевых заболеваний вилочковой железы

Е.И. Сигал, А.М. Сигал, М.В. Бурмистров, В.Н. Никишов, В.П. Потанин, Р.Е. Сигал, Т.Л. Шарапов

Республиканский Клинический Онкологический Диспансер МЗ РТ, Казань

Показаниями к применению видеоторакоскопии как метода диагностики и лечения тимуса являются опухоли, опухолевидные новообразования, миастения гравис. Видеоторакоскопия позволяет выполнить не только биопсию, но и ревизию плевральной полости с целью определения распространенности и резектабельности опухолевого процесса. В настоящее время вопрос об эффективности и показаниях применения видеоторакоскопического доступа при патологии вилочковой железы остается недостаточно изученным.

Цель: доказать эффективность, применения видеоторакоскопического доступа для диагностики и лечения опухолевой патологии вилочковой железы

Материалы методы: с 1993г. по 2010гг. на базе Клинического Онкологического Диспансера МЗ РТ выполнено 158 операций по поводу заболеваний вилочковой железы. Средний возраст больных составил 42,8 (12—77). Отмечено преобладание лиц мужского пола (мужчин—88, женщин—70). Видеоторакоскопическим (ВТС) доступом выполнено 107 операций (34 диагностических, 73 радикальных), торакотомным (ТТ)—51 (диагностических 16, лечебных 35).



Результаты: диагностическая видеоторакоскопия выполнена 34 больным. Из них у 24 диагностирована тимома (62,9%), в 6 (22,2%) случаях—рак тимуса. У 4 (14,8%)—лимфома тимуса. Процесс верифицирован у 30 (88,2%) пациентов. Конверсии (торакотомии) подверглись 4 больных (11,7%).

Видеоторакоскопическая тимэктомия выполнена 70 больным из левостороннего доступа и 3 больным из правостороннего доступа. Из них по поводу образований вилочковой железы—50 операций (тимома—44, лгм тимуса—2, тератома тимуса—2, киста вилочковой железы—2). По классификации Masaoka больные распределены следующим образом: 1 стадия—22 больных (50,0%), 2-я стадия—18 больных (40,9%), 3-я стадия—4 (9,09%), у одного пациента выполнена тимэктомия с атипической резекцией легкого аппаратом EndoGIA—30, а у другого больного с атипической резекцией легкого и перикарда. У 24 (54,5%) больных тимома сопровождалась развитием миастении гравис. По поводу миастении гравис без опухолевой патологии вилочковой железы выполнено 20 операций, у 19 больных при гистологическом исследовании выявлена гиперплазия тимуса, у одного—гипоплазия вилочковой железы. Конверсия (торакотомия) потребовалась у 9 (12,3%) пациентов.

Выводы:

— Видеоторакоскопическая биопсия позволяет провести полноценное иммуногистохимическое исследование полученного материала и установить точный морфологический диагноз больным с нерезектабельным процессом вилочковой железы.

— Видеоторакоскопическая тимэктомия является методом хирургического лечения опухолей вилочковой железы 1—2-й стадии по классификации Masaoka, а также возможно успешное использование данного метода при 3 стадии.

— Видеоторакоскопическая тимэктомия у больных миастенией gravis снижает риск возникновения послеоперационных осложнений при сохранении эффективности вмешательства.

Методы эндобронхиальной хирургии и фотодинамической терапии (ФДТ) при ранних и стенозирующих злокачественных опухолях трахеи и бронхов

В. В. Соколов, Л. В. Телегина, А. Х. Трахтенберг, О. В. Пикин, В. Э. Хороненко,
Н. А. Осипова, Г. А. Франк, А. В. Бойко
ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» МЗ РФ, Москва

Цель. Разработка методов эндобронхиальной хирургии и ФДТ у больных ранними и стенозирующими опухолями трахеи и бронхов.

Материалы и методы. За период с 1984 по 2013 год ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена МЗ РФ» разработаны методы эндобронхиальной хирургии и ФДТ при ранних и стенозирующих злокачественных опухолях трахеи и бронхов. Накоплен клинический опыт лечения 479 больных (599 опухолей). Ранний плоскоклеточный центральный рак легкого (РЦРЛ) был у 123 больных (170 опухолей), плоскоклеточный—у 204; аденокистозный—у 25; карциноидная опухоль—у 39; аденокарцинома—у 16; рак щитовидной железы или пищевода с прорастанием стенки трахеи—у 57; эндобронхиальные метастазы рака почки—у 15 пациентов. У больных при РЦРЛ опухоль была единственной—у 35 больных (29 %); две и более опухоли

были у 88 больных (71%). Среди этой группы метасинхронный РЦРЛ был выявлен в 75% наблюдений, синхронный — в 25%. РЦРЛ был рентгеноотрицательным у 96% больных.

Для лечения РЦРЛ или первого этапа лечения при стенозирующих опухолях с целью восстановления проходимости дыхательных путей были использованы: Nd:YAG-лазерная деструкция, электрорезекция (ЭР), электрокоагуляция (ЭК), аргоноплазменной коагуляция (АПК), ФДТ, брахитерапия, а так же их сочетание. На втором этапе лечения при стенозирующих опухолях проводили эндоскопическое стентирование трахеи или крупных бронхов, сочетанную лучевую терапию или открытую хирургическую операцию. Разработано несколько вариантов анестезиологического обеспечения эндотрахеобронхиальных операций.

Результаты. Благодаря применению указанных методик удалось добиться полной регрессии РЦРЛ в 89%, а при опухолях по плоскости размером до 1 см — в 100%. Сроки наблюдения до 12 лет. Рецидив диагностирован в 17% наблюдений, метасинхронный РЦРЛ выявлен у 21%.

У больных стенозирующими злокачественными опухолями полного восстановления просвета дыхательных путей удалось добиться в 100% наблюдений. Осложнения составили 4%, летальности нет.

У 57 больных с высокодифференцированными карциноидными опухолями (16%) удалось достичь полной регрессии опухоли со сроком наблюдения без рецидива до 12 лет. У 46 (13%) больных после эндоскопического этапа была выполнена радикальная трахео-бронхопластическая операция, у 132 (37%) больных — сочетанная ЛТ с полной регрессией опухоли в 35% наблюдений.

На втором этапе лечения у 72 (20%) больных с остаточной опухолью с паллиативной целью выполнено стентирование трахеи с использованием стентов:

Dumon, Rush, Fraiteg, Hanarostent и др. Всего установлено 77 стентов.

У 3 больных при раке бифуркации трахеи было выполнено стентирование бифуркационным стентом Y-Tracheal Stent Micro — Tech Co. LTD. Максимальный срок наблюдения 7 мес.

Выводы. Разработанные методы эндобронхиальной хирургии и ФДТ позволяют увеличить число излеченных больных, а при их применении с открытой хирургической операцией или сочетанной ЛТ, — улучшить качество жизни у инкурабельных пациентов.

Эндоскопическая (WLI, AFI, NBI, LFS, IWB) и иммуноцитохимическая (MUC 1) диагностика и лечение раннего центрального рака легкого

В.В. Соколов, Л.В. Телегина, А.А. Гладышев, Р.И. Якубовская, Т.А. Кармакова,
Н.Н. Волченко, Н.Н. Булгакова
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва

Целью данной работы явилось совершенствование методов бронхоскопической диагностики раннего центрального рака легкого.

Материалы и методы. В ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» за период с 1984 по 2013г. накоплен клинический опыт эндоскопической диагностики раннего центрального рака легкого (РЦРЛ) у 123 больных (170 опухолей). У больных РЦРЛ опухоль



РАЗДЕЛ 5

ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ, ПЛЕВРЫ И СРЕДОСТЕНИЙ

была единственной—у 35 (29 %); две и более опухоли слизистой бронхов были у 88 больных (71%). Среди этой группы метакронный РЦРЛ был выявлен в 75%, синхронный—в 25% наблюдений. Рентгеноотрицательным РЦРЛ был у 96% больных.

С 1984 по 1992 г. мы выполняли стандартную бронхофиброскопию в белом свете (WLI) и визуально выявляли минимальные эндоскопические признаки раннего рака (локальное утолщение и потеря прозрачности слизистой оболочки, изменение ее цвета, потеря или усиление сосудистого рисунка). С 1992 по 1997 г. мы начали изучать возможности флуоресцентной диагностики РЦРЛ с использованием локальной флуоресцентной спектроскопии (LFS) на установке «Спектр-Кластер» (ИОФ РАН, Россия). С 1997 г. применили комбинацию методов аутофлуоресцентной (AFI), 5-ALA—индуцированной флуоресцентной бронхоскопии (D-light AF system фирма Karl Storz) и иммуноцитохимического исследования MUC-1 в покровном эпителии слизистой оболочки бронхов с помощью МКАТ ИКО 25.

С 2009 г. мы используем новую схему обследования: бронховидеоскопия с высоким разрешением (WLI+HD) и NBI-режимом (EVIS EXERA II фирмы Olympus, Япония), AFI (SAFE-3000 фирмы Pentax и EVIS LUCERA, cv-269sl, Япония), LFS и метод регистрации индекса гемоглобина в тканях—IHB (LUCERA).

При использовании новой схемы обследования проведен поиск скрытых форм солитарного, синхронного или метакронного РЦРЛ проведен у 208 пациентов в следующих группах: 1/ хроническая обструктивная болезнь легких—(71); 2/ посттуберкулезные изменения легких (26); 3/ центральный или периферический рак легкого (до и после лечения)—(72); 4/ рак пищевода (до и после хирургического лечения)—(19); 5/ ранний центральный рак легкого (после эндоскопического лечения)—(20).

Результаты. При использовании новой схемы обследования у 47 (23,0%) из 208 обследованных больных выявлены: плоскоклеточная метаплазия бронхиального эпителия—у 25 (12,0%); дисплазия I—II у 12 (5,8%); дисплазия III—у 4 (2,0%); РЦРЛ—у 6 (3,0%).

При динамическом наблюдении у 2 больных в зоне ранее выявленной плоскоклеточной метаплазии и дисплазии при эндоскопическом (WLI, AFI, NBI, LFS, IHB) и иммуноцитохимическом (MUC 1) исследовании было выявлено 5 скрытых очагов РЦРЛ в сроки от 3 до 10 мес и 2 очага рецидива РЦРЛ после эндоскопического лечения (у 1 из 2 больных).

Выводы. Эндоскопическая (WLI, AFI, NBI, LFS, IHB) и иммуноцитохимическая (MUC 1) диагностика повышают эффективность при диагностике скрытого РЦРЛ.

Время до старта терапии как фактор прогноза выживаемости больных с местнораспространенным неоперабельным раком легкого

Е. П. Соловьева^{1,2}, С. М. Асахин^{1,2}, М. Ю. Вальков^{1,2}

¹ ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»;

² ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава РФ», Архангельск

Цель исследования. Оценить влияние длительности временного промежутка между датами установления диагноза и старта терапии (ВСТ) на общую выживаемость (ОВ) у пациентов неоперабельным местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) III стадии.

Материалы и методы. Ретроспективно прослежены результаты химиолучевой терапии (ХЛТ) больных изначально неоперабельным НМРЛ III стадии с исходным состоянием 0—2 по ECOG из базы данных канцер-регистра ГБУ «Архангельский клинический онкологический диспансер» за период с 01.02.2000 по 12.02.2010 г. Синхронную химиолучевую терапию не применяли. Все пациенты подписывали информированное согласие на каждый из видов лечения. Дистанционную лучевую терапию (ЛТ) проводили до дозы не менее 50 Гр за 25 фракций. Большинству больных химиотерапию (ХТ) проводили сочетанием препаратов платины и этопозида (ЕР) в количестве не менее 2 курсов химиопрепаратами в стандартных дозных режимах. Всего изначально планировали не менее 4 курсов ХТ. Критерий ВСТ определяли как промежуток в днях между датами установления диагноза и начала лечения: ЛТ или ХТ. Общую выживаемость рассчитывали, как промежуток в месяцах, с момента установления диагноза до даты смерти/последней проверки. Для анализа выживаемости пользовались методом Kaplan-Meier, различия определяли лог-ранговым методом. Прогностическую значимость исходных критериев прогноза определяли с помощью регрессии Соx. Различия считали статистически значимыми на уровне $p < 0,05$.

Результаты. Всего для анализа отобрано 139 больных, при этом у 35 из них лечение было начато с ЛТ (группа ЛТ±ХТ), у 104—с ХТ (группа ХТ±ЛТ). В группе ХТ±ЛТ более высокой была доля пациентов с Т4 ($p=0,054$) и с ШВ стадией ($p=0,021$). С лучевой терапии лечение чаще начинали более пожилым больным НМРЛ ($p < 0,001$). По остальным критериям, включая пол больных, гистологический вариант опухоли, клинико-анатомический вариант и степень тяжести сопутствующей патологии, оценку общего состояния по ECOG, частоте пробной торакотомии—значимых различий в распределении не установлено. Медиана ВСТ в обеих группах составила 23 дня (1—568 дней). В группе ЛТ±ХТ ВСТ ≤ 1 месяца (30 дней) было у 24 (69%) пациентов, > 1 месяца—у 11 (31%) больных; в группе ХТ±ЛТ ВСТ ≤ 1 месяца у 63 (61%) и > 1 месяца у 41 (39%) пациента соответственно. Медиана ОВ в группе ЛТ±ХТ при ВСТ ≤ 1 месяца составила 17,5 мес. (95% ДИ 5—30), при ВСТ > 1 месяца—47,5 мес. (95% ДИ 14—81) $\chi^2=2,832$, $p=0,092$; в группе ХТ±ЛТ при ВСТ ≤ 1 месяца—15 мес. (95% ДИ 13—17), при ВСТ > 1 месяца 17,6 (95% ДИ 11—25) $\chi^2=0,432$, $p=0,51$. При многофакторном анализе различия в ОВ внутри групп в зависимости от ВСТ остались статистически незначимыми.

Выводы.

Позднее начало специальной терапии (ЛТ или ХТ) не привело к ухудшению общей выживаемости больных местно-распространенным НМРЛ. Это, вероятно, обусловлено неоднородностью популяции неоперабельных больных НМРЛ, у части больных опухоль прогрессирует медленно.



Стереотаксическая абляционная радиотерапия (SABR) больных с немелкоклеточным раком легких на роботизированной системе КиберНож

Н. Ю. Спиженко, Ю. Н. Лещенко, В. М. Бурик, Т. И. Чеботарёва, О. А. Шараевский
Медицинский центр «Кибер клиника Спиженко», Киев

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет до 80—85% всех опухолей легких и занимает первое место по заболеваемости и смертности среди всех злокачественных новообразований у мужчин после 40 лет.

Применение стереотаксического радиохирургического лечения на роботизированной системе КиберНож у больных с НМРЛ позволило подводить высокие дозы излучения к патологическому очагу с высокой точностью за небольшое количество фракций (от 1 до 5) с минимальной лучевой нагрузкой окружающих здоровых тканей.

Материалы и методы: в период с 2010 по 2011 год—43 больным (16 женщин и 27 мужчин, в возрасте от 47 до 79 лет, средний возраст составил $66,4 \pm 1,3$ года) с НМРЛ было проведено радиохирургическое лечение на системе КиберНож.

Всего у 43 больных определялось 54 патологически очага. Только у 12 из них были одиночные опухоли легкого объемом от 2,4 до 193 мл (в среднем— $38 \pm 2,2$ мл). У 31 больного—множественные опухоли легких, объемом от 2,0 до 46 мл (в среднем— $32 \pm 1,4$ мл). Всего больным было проведено 148 фракций радиохирургического лечения (в среднем 3,44 на пациента). Лечение первичного рака легкого (периферическая форма) проводилось в разовой дозе 2000 сГр за 3 фракции. Величина разовой дозы при центральной форме рака составляла 1000—1200 сГр за 4—5 фракций. Лечебная изодозная кривая обычно составляла 67—86%, коэффициент конформности 1,15—1,25, коэффициент гомогенности 1,1—1,3. Лечение в среднем состояло из 130—180 некомпланарных пучков с использованием 1—2-х коллиматоров (20—60 мм) с продолжительностью сеанса облучения в среднем 40 мин (от 15 мин. до 70 мин.) Расчет изодозного распределения и дозного градиента выполняли по алгоритму «Монте Карло», как наиболее точного метода, отражающего дозную нагрузку в патологическом очаге и окружающих тканях..

Результаты: радиологическая оценка результатов радиохирургического лечения проводилась через 3, 6, 12 месяцев, в большинстве случаев также определялось клиническое улучшение состояния больных. За время наблюдения больных, 2—15 месяцев (в среднем 8,16 месяцев), при оценке локального контроля патологического очага, полный регресс опухоли был достигнут у 7 (16,3%) пациентов, уменьшение опухоли определялось у 25 (58,1%) больных, стабилизация размеров у 8 больных, локальное прогрессирование заболевания определялось у 1 (2,3%) больного.

Выводы: стереотаксическая радиохирургия с применением системы КиберНож является высокоэффективным и безопасным методом лечения пациентов с НМРЛ, который позволяет сохранить на высоком уровне качество жизни, уменьшить вероятность ухудшения состояния больного после лечения и избежать риска операционных осложнений.

Комбинированные методы эндотрахеобронхиальной хирургии и стентирования при стенозирующем раке трахеи и бронхов

Л.В. Телегина, В.В. Соколов, О.В. Пикин, В.Э. Хороненко
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва

Цель. Разработка методов комбинированной эндотрахеобронхиальной хирургии с использованием высокотехнологичных методов реканализации и стентирования у больных при стенозирующем раке трахеи и бронхов.

Материалы и методы. За период с 1984 по 2013 год ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ разработаны и применены в клинике комбинированные методы эндотрахеобронхиальной хирургии и стентирования при злокачественных опухолях трахеи и бронхов у 356 больных (429 опухолей). Мужчин—274, женщин—82. Средний возраст—56 лет. Плоскоклеточный рак был—у 204; аденокистозный рак—у 25; карциноидная опухоль—у 39; аденокарцинома—у 16; рак щитовидной железы или пищевода с прорастанием стенки трахеи—у 57; эндобронхиальные метастазы рака почки—у 15 пациентов.

На первом этапе лечения с целью восстановления проходимости дыхательных путей были использованы: механическое срезывание опухоли, Nd:YAG-лазерная деструкция, электрорезекция (ЭР), электрокоагуляция (ЭК), аргоноплазменной коагуляция (АПК), фотодинамическая терапия (ФДТ), брахитерапия, а так же их сочетание. На втором этапе лечения проводили эндоскопическое стентирование трахеи или крупных бронхов, сочетанную лучевую терапию или открытую хирургическую операцию.

Разработано несколько вариантов анестезиологического обеспечения эндотрахеальных операций.

Результаты. Благодаря применению указанных методик удалось добиться полного восстановления просвета дыхательных путей в 100 % наблюдений. Осложнения составили 4%, летальности нет.

При опухолевом стенозе трахеи и крупных бронхов I—II степени методы Nd:YAG—лазерной деструкции, электрокоагуляции и аргоноплазменной коагуляции показали одинаковую эффективность. При опухолевом стенозе III степени методом выбора на первом этапе являлась Nd:YAG—лазерная вапоризация или одномоментное механическое срезывание опухоли дистальным концом бронхоскопической трубки, с последующей интубацией тефлоновой трубкой на 1 сутки. После экстубации через сутки эндоскопическую операцию выполняли в несколько этапов, с интервалом в 5—6 дней до восстановления просвета и нормального самостоятельного дыхания.

У 57 (16%) из 356 больных после эндоскопической операции была достигнута полная регрессия опухоли со сроком наблюдения без рецидива до 10 лет. У 46 (13%) больных после эндоскопического этапа была выполнена радикальная трахеобронхопластическая операция. У 132 (37%) больных после эндоскопической операции проведена сочетанная ЛТ с полной регрессией опухоли в 35 % наблюдений.

На втором этапе лечения у 72 (20%) больных с остаточной опухолью с паллиативной целью проводили стентирование трахеи с использованием стентов: Dumon, Rush, Fraiteg, Hanarostent и др. Всего установлено 77 стентов. У 3 больных при раке бифуркации трахеи было выполнено стентирование бифуркационным стентом Y-Tracheal Stent фирмы Endo Flex. LTD. Максимальный срок наблюдения 7 мес.



Выводы. Разработанные методы эндотрахеобронхиальной хирургии и стентирования позволяют увеличить число излеченных больных при их применении с открытой хирургической операцией или сочетанной ЛТ, а также улучшить качество жизни у инкурабельных пациентов.

Эффективность алгоритма лечения мелкоклеточного рака легкого Т3N0-3M0

С. Д. Фокеев, А. Ф. Лазарев, А. А. Максименко
*ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Барнаул;
Алтайский филиал «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина»
РАМН, Барнаул*

Актуальность исследования: в настоящее время в лечении мелкоклеточного рака лёгкого нет единого мнения. Многие авторы основным методом лечения мелкоклеточного рака легкого считают сочетание химиотерапии с лучевым воздействием на опухоль, другие к этому методу, при стадии процесса T1-2N0M0, дополняют оперативное лечение. Но нет сообщений об использовании хирургического компонента в лечении мелкоклеточного рака лёгкого T3N0-3M0. Поэтому представляет научный интерес изучить эффективность лечение мелкоклеточного рака лёгкого T3N0-3M0, с использованием определённого алгоритма, включающего 3—4 курса предоперационной химиотерапии, оценки её эффективности по резорбции опухоли и при уменьшении последней на 50% и более, выполняется пневмонэктомия с лимфодиссекцией средостения и по показаниям расширению операции до футлярно-фасциальной экцизии шеи, с проведением в послеоперационном периоде 2—3 курсов химиотерапии (лимфодиссекция средостения и футлярно-фасциальная экцизия шеи, исключает в дальнейшем применение лучевой терапии).

Цель исследования: изучить эффективность алгоритма лечения мелкоклеточного рака легкого T3N0-2M0.

Материалы и методы исследования: материалом исследования послужили данные о 204 больных с мелкоклеточным раком лёгкого Мужчин—184 (90,2%), женщин—20 (9,8%). Преобладали две возрастные группы: 50—59 лет—62 (30,2%) больных и 60—69 лет—72 (35,3%) пациента. Больные в зависимости от метода лечения были разделены на 3 группы: 1-я группа—119 пациентов, которые получили 6 курсов полихимиотерапии и СОД—60—70 Гр, 2-я группа—56 больных с хирургическим лечением, 4 курсами послеоперационной полихимиотерапии и дистанционной лучевой терапией СОД-50 Гр и 3-я группа—29 пациентов, которым провели лечение по предложенному алгоритму, в этой группе—у 7 пациентов с метастазами в лимфатические узлы шеи операция расширена до выполнения футлярно-фасциальной экцизии шеи.

Результаты исследования: выживаемость больных раком лёгкого в зависимости от метода лечения: через 6 месяцев—в 1-ой группе—94,1%, во 2-ой—92,8% и в 3-ей—100%, через 12 месяцев—32,3%, 35,9% и 67,3% и через 18 месяцев—в 1-ой группе—5,9%, во 2-ой—12,4% и в 3-ей—43,9%, через 24 месяца выживаемость отмечена только в 3-ей группе больных—35,7%. Средняя продолжительность жизни больных в зависимости от метода лечения: в 1-ой группе—10,8 месяца, во 2-ой группе—15,3 месяца и в 3-ей—29,6 месяца. Метастазы в лимфатические узлы средостения и надключичной области выявлены: через 7 ме-

сяцев в 1-ой группе—у 22,9% пациентов, во 2-ой группе—у 19,8% больных; через 10 месяцев в 1-ой группе—у 68,5% лиц, во 2-ой группе—у 65,8% пациентов, а через 18 месяцев метастазы были в 100,0% у больных 1-ой и 2-ой групп. У 3-ей группы метастазы в лимфатические узлы средостения и надключичной области выявлены у 7,4% больных в срок 19—24 месяца.

Выводы: применение алгоритма лечения указывает на высокую эффективность предложенного лечения в 3-ей группе пациентов, так средняя продолжительность жизни больных 3-ей группы—29,6 месяца, что больше на 18,8 месяца, чем в 1-ой группе и на 14,3 месяца, чем во 2 группе, а также увеличил безрецидивный период до 19—24 месяцев с момента операции.

Механический шов в хирургии рака гортани

Г.А. Цыбырнэ, В.А. Мадан
Институт онкологии Республики Молдова, Кишинев

Лечение местно-распространенного рака гортани III—IV ст. осуществляется комбинированным методом: операция + лучевая терапия в различной последовательности, определенных в каждом отдельном случае индивидуально. При выполнении на первом этапе ларингэктомии, регенерация тканей хорошая и снижается частота местных осложнений, таких, как глоточные слюнные свищи, однако, принцип абластики достаточно снижен. При выполнении на первом этапе лучевой терапии принцип абластики выше, но увеличивается риск послеоперационных осложнений местного характера. Хирургическое лечение местно-распространенного рака гортани в III—IV стадии выполняется в объеме тотальной ларингэктомии. История ларингэктомии имеет более чем 150 лет однако открытым вопросом остается поиск оптимального метода закрытия глоточного дефекта. Основными требованиями к данной операции являются: герметичность закрытия дефекта, адекватный гемостаз и сохранение жизнеспособности слизистой. Есть несколько способов закрытия фаринго-пищеводного дефекта после ларингэктомии: ручное наложение швов, механическое и микрохирургическое ушивание. Механическое наложение швов имеет ряд преимуществ по сравнению с ручным швом:

- снижает частоту глоточных слюнных свищей,
- повышает критерий абластики и асептически вмешательства,
- ушивание послеоперационного дефекта занимает от 2 до 5 минут (ручное наложение швов 30—45 минут),
- одномоментное закрытие дефекта,
- способствует эффективному гемостазу,
- Симметричность при сопоставлении краёв слизистой оболочки,
- Расстояние между швами симметричное,
- травматичность снижена по сравнению с ручным наложением швов,
- процесс регенерации занимает 10—12 дней.

Есть два метода механического наложения швов: открытый метод и закрытый метод. Открытая техника—использование степлера, впервые была применена в США после ларингэктомии, края слизистой оболочки гортаноглотки, после визу-



ального осмотра, приподняты вертикально, помещаются между рабочими частями степлера и накладывается механический шов. Из литературы, при открытом способе наложения швов преимущество представляется в сэкономленном времени по сравнению с традиционными ушиванием. Хотя очевидно, что оно не уменьшает частоту послеоперационных осложнений местного характера: расхождение швов с последующим образованием свищей. Очевидным преимуществом является возможность оценить распространение опухоли и осмотр краёв, который не возможно оценить при закрытом способе наложения швов.

Показания к закрытому способу наложения швов является рак гортани, не переходящий за границы органа T3 и T4 стадии. Детальная предоперационная оценка необходима для достижения низкой частоты местных рецидивов. На основании проведенного исследования, сотрудниками отделения «Опухолей головы и шеи» был разработан новый аппарат дугообразной формы для ушивания дефекта глотки после ларингэктомии ISF-80. Применение механического шва в группе из 112 пациентов позволили достигнуть снижение осложнений местного характера после ларингэктомии с 42,9% до 18,8%.

Проблема раннего выявления рака легких в Республике Молдова

В. Ф. Чернат, В. Ф. Былба, М. К. Габуня, В. . Марталог, С. А. Дорук, С. И. Бреништер
Институт онкологии Республики Молдова, Кишинев

Проблема диагностики и лечения рака легкого остается актуальной в современной клинической онкологии, несмотря на все достижения современной медицины. Объясняется это значительным увеличением заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей данной локализации, что подтверждается статистическими данными как в Республике Молдова, так и в мире в целом. В 2012 г. в ИОМ взяты на учет 836 (23,5%) больных с впервые установленным диагнозом рака легкого: I ст.—50 (6,0%), II ст.—116 (13,9%), III ст.—254 (30,4%), IV ст.—385 (46,1%) и без стадии 31 (3,6%) случаев.

Особенная сложность данной проблемы обусловлена тем, что по данным итоговых отчетов ИОМ в 2012 году 76,5% из впервые взятых на учет больных выявлены в запущенных III—IV стадиях, в то время как положительных и долгосрочных результатов можно добиться лишь при своевременном выявлении патологии в I стадии N1N0M0—T2N0M0.

Тщательный анализ медицинской документации установил, что основными причинами являются: 1—отсутствие системы скрининга или профилактического обследования в группах риска и в популяции в целом, 2—ошибки в диагностической и лечебной тактике на местах (при первичном обращении пациента в амбулаторию редко подозревается РЛ, проводится длительное неспецифическое или противотуберкулезное лечение, несмотря на отсутствие эффекта или прогрессирование процесса), 3—бессимптомное течение процесса или поздняя обращаемость пациента, несмотря на наличие явных признаков патологии. Учитывая данные результаты, разработан ряд мер, направленных на повышение эффективности в выявлении семейными врачами больных РЛ в начальных стадиях на уровне амбулатории.

1. Обеспечение ежегодного прохождения профилактической рентгенографии лиц старше 40 лет и лиц, имеющих отягощенный наследственный или профессиональный анамнез.

2. Проведение компьютерной томографии и диагностической фибробронхоскопии в обязательном порядке лицам с рецидивирующими или плохо поддающимися лечению (в течение 2х месяцев) процессами.

3. Ежегодное комплексное обследование пациентов с легочной патологией и снятие с учета только при полном выздоровлении.

4. При подозрении на РЛ в обязательном порядке направлять в Институт онкологии.

5. Направление в ИО оформить согласно приказу МЗ РМ № 140 от 03.04.2006.

Опыт лучевого лечения очаговых новообразований легких с использованием системы активного контроля дыхания

А.В. Черниченко, А.В. Бойко, И.А. Мещерякова, Н.М. Бычкова, В.А. Герасимов
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва

«Радиохирургия» — это подведение однократно высокой дозы ионизирующего излучения к опухоли. Используется концентрация многих узких пучков в одной «условно-малой» мишени. Особую трудность при облучении по современным методикам, требующим беспрецедентной точности, представляют подвижные мишени, например, когда требуется облучение мишени в таких органах как легкие, печень и т.д. Проблема подвижности мишени широко исследуется в последние годы под названием 4D-томографии, 4D-планирования, где кроме трёх пространственных координат добавляется четвертая — время. Её решают по-разному — проводят облучение при задержке дыхания, в определённых фазах дыхательного цикла или пытаются полностью произвести синхронизацию дыхания с работой ускорителя.

В отделении высоких технологий лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена радиохирургия с использованием системы активного контроля дыхания (АВС) используется с 2011 г. Наш опыт составляет 18 больных с очаговыми новообразованиями легких и средостения в возрасте от 24 до 81 года. 16 пациентам лечение проводили по поводу метастазов в легкие (12 человек) и лимфатические узлы средостения (4 человека). Из них по поводу метастазов рака легкого — 9 человек, рака шейки матки — 2 человека, остеосаркомы бедренной кости — 1, рака молочной железы — 1, рака прямой кишки — 1, рака гортани — 1, рака ротоглотки — 1. Двум больным радиохирургическое лечение проведено по поводу первичного периферического рака легкого. У всех больных диагноз первичной опухоли подтвержден гистологически. У 11 пациентов — плоскоклеточный рак, у 2 — аденогенный, у 1 больного — адено-плоскоклеточный, 1 пациентке лечение проведено по поводу протокового рака молочной железы, еще одной по поводу остеогенной саркомы. Верификацию метастатических опухолей удалось получить у 7 пациентов. Объем мишени (PTV) составил от 7,8 до 109 см³. У одного больного одновременно проведено облучение двух очагов в S6 левого легкого и в S3 правого легкого. Другой пациентке параллельно с прицельным облучением метастатического очага в легком проведено радиохирургическое лечение метастаза в крестце.



Лучевую терапию проводили на линейном ускорителе Elekta Axesse с использованием рентгеновской объемной визуализации мишени (XVI) по методикам IMRT, VMAT/RapidArc. Лечение проводили с применением активного координатора дыхания (ABC). Разовая очаговая доза составила 10-12-15 Гр, число фракций—от 2 до 6. Суммарная очаговая доза (СОД) составила: 60 Гр у 12 пациентов, 50 Гр—у 1 больного, 45 Гр—у 2 больных, 30 Гр—у 1 пациента, 24 Гр—у 1 и 20 Гр—у 1 пациента. В процессе лечения осложнений отмечено не было. Срок наблюдения составил от 6 до 18 месяцев. Через 1—6 месяцев после окончания лечения у 14 (77,8%) пациентов отмечены явления пневмонита I степени по шкале RTOG. Отдаленные результаты изучаются.

Сравнительная эффективность и преимущества применения Гемцитабина (Гемза ра) в платиносодержащей схеме химиотерапии при лечении местнораспространенного плоскоклеточного рака легкого

С. Г. Чилингарянц, Г. З. Сергостьянц, Т. Г. Айрапетова
ФГБУ «РНИОИ МЗ РФ», Ростов-на-Дону

В настоящее время стандартным методом лечения больных местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) является химиотерапия с включением препаратов платины в комбинации с рядом новых химиопрепаратов, эффективных при многих солидных опухолях, в том числе и при НМРЛ. В ряде исследований при включении в платиносодержащие схемы Гемцитабина наибольшая эффективность была отмечена при лечении плоскоклеточного рака легкого (ПРЛ). Все изложенное послужило основанием для настоящего исследования.

Цель исследования. Оценить эффективность Гемцитабина в схеме с цисплатином при проведении химиотерапии у больных местнораспространенным (ПРЛ).

Материалы и методы. Всего в исследовании участвовало 35 больных ПРЛ IIIA и IIIB стадии. Больные были рандомизированы на группы: в первой группе (18 больных) проводилось лечение гемцитабином 1250 мг/м² в 1 и 8 дни и цисплатином 75 мг/м² в 1-й день; во второй группе (17 больных) химиопрепараты вводились по схеме CAP: цисплатин 50 мг/м² в 1 и 5 дни, доксорубин 25 мг/м² и циклофосфан 500 мг/м² в 9 и 15 дни лечения. Третья группа—12-и больным со стабилизацией опухолевого процесса после ХТ по схеме CAP проведен 2 курс ХТ по схеме Цисплатин + Гемцитабин.

Результаты. В первой группе после завершения 1-го курса ХТ уменьшение опухоли наблюдалось у 5 больных (27,8±10,5%), что незначительно меньше, чем во второй группе—29,4±7,5% (5 из 18 больных) и разница результатов недостоверна. После 2-х курсов химиотерапии в первой группе 3 больным была выполнена радикальная операция (16,7±8,8%). Этот показатель недостоверно ниже, чем во 2-ой группе—23,5±10,2% (4 из 18 больных), в связи с тем, что двое больных отказались от операции.

В третьей группе больных ПРЛ, где Гемцитабин был применен совместно с цисплатином в качестве препарата второй линии после неэффективного курса ХТ по схеме CAP через 3 недели после окончания курса химиотерапии, уменьшение размеров опухоли было констатировано у 6 больных (50,0±14,2%). Получение хорошего

объективного эффекта позволило выполнить радикальную операцию у 5 больных ($41,7 \pm 14,25\%$). Оба показателя выше, чем в 1-ой и во 2-ой группах. При сравнении гематологической токсичности в 1-ой и во 2-ой группах больных отмечено, что во всех случаях это была лейкопения 1 степени, которая носила кратковременный характер, но чаще наблюдалась во второй группе 31,6% и 20,05% соответственно. В третьей группе лейкопения наблюдалась в 16,7% случаев. Из негематологических осложнений наблюдались только тошнота и рвота, у 5,0% и 15,8% больных соответственно в 1-ой и во 2-ой группах, в третьей группе, вследствие повторного введения цисплатина — 25,0%.

Заключение. Применение Гемцитабина в комбинации с цисплатином при консервативном лечении местнораспространенного плоскоклеточного рака легкого не привело к увеличению объективного эффекта и повышению резектабельности больных по сравнению с рутинной платиносодержащей схемой CAP. Использование же Гемцитабина в схеме с цисплатином после неэффективного лечения по схеме CAP способствовало уменьшению размеров опухоли без повышения побочного токсического эффекта и увеличению резектабельности.

Молекулярно-генетические изменения у пациентов с немелкоклеточным раком легкого

А.А. Шикеева, Т.В. Кекеева, Л.Э. Завалишина, Ю.Ю. Андреева, Г.А. Франк.
ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» МЗ РФ», Москва;
НИИ молекулярной медицины ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ», Москва

Рак легкого является одним из самых распространенных злокачественных новообразований и одной из основных причин летального исхода у онкологических больных. Группа немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) составляет 80% всех раков легкого и характеризуется многочисленными генетическими изменениями, такими, как потеря гетерозиготности (ПГ) и микросателлитная нестабильность (МН).

Целью исследования было проведение анализа молекулярно-генетических изменений в опухоли и окружающей, смежной с опухолью ткани для определения генетических особенностей различных гистологических типов НМРЛ и выявления возможных ассоциаций с клинико-морфологическими параметрами пациентов.

Материалом для исследования послужили образцы опухоли и образцы смежной условно нормальной ткани (парафиновые блоки) от 70 пациентов с диагнозом НМРЛ. Проводился микросателлитный анализ хромосомных районов 12p23.3, 2q35, 3p14.2, 3p22.2, 3p26.3, 9p22.1, 17p13.3. Выявлено, что у 67 из 70 пациентов с НМРЛ (96%) обнаружена ПГ и/или МН, по крайней мере, по одному из маркеров. Частота исследуемых генетических нарушений в НМРЛ в среднем составила 50%. ПГ/МН в смежной с опухолью ткани на расстоянии 2 и 5 см. не обнаружено. Выявлены статистически достоверные зависимости ПГ и/или МН исследуемых локусов от гистологического типа опухоли, стадии опухолевого процесса, статуса курения. Аллельные нарушения в регионах D9S925 ($p = 0,0054$), D17S938 ($p = 0,002$) характерны для пациентов с плоскоклеточным раком легкого. ПГ и/или МН в локусах D3S1768 ($p = 0,0043$), D17S938 ($p = 0,0321$) ассоциированы с курением. Частые нарушения в районе



D2S405 ($p = 0,0161$) характерны для пациентов с ранней стадией опухолевого процесса (I-II), а изменения в локусе D3S1300 ($p = 0,0197$), наоборот, ассоциированы с поздней стадией процесса (III—IV). Найденные генетические изменения могут быть использованы для верификации плоскоклеточного рака легкого в сложных диагностических случаях, в дополнении к данным морфологии и иммуногистохимии, а также могут иметь прогностическое значение.

Клинический случай применения препарата Gefitinib в качестве 2-й линии терапии у больного мНМРЛ с мутацией EGFR

С.А. Шинкарев, Е.В. Шинкарева, Г.Г. Махортова
ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер», Липецк

Больной Г., 1965 года рождения, курильщик (стаж курения 10 лет).

Диагноз: Периферический рак нижней доли правого легкого T2N0M1, IV стадия. Гистологическое заключение: аденокарцинома. Мутация EGFR выявлена.

Лечение: 07.07.2006 года выполнена нижняя билобэктомия справа по поводу периферического рака нижней доли правого лёгкого. В июле 2006 года выявлено объемное образование правого полушария головного мозга. 31.07.2006 года произведено удаление опухоли головного мозга. Гистология—метастаз аденокарциномы. Проведена лучевая терапия на аппарате «Primus» на ложе опухоли классическим фракционированием с двух встречных полей СОД 42 Гр и на головной мозг укрупненным фракционированием СОД 30 Гр. Проведено четыре курса полихимиотерапии в адьювантном режиме учитывая радикальность проведенного лечения по схеме: карбоплатин АУС 5, доцетаксел 75 мг/м².

В 2008 году по данным рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки справа в зоне оперативного вмешательства на фоне выраженных фиброзных изменений определяется патологическое образование до 46 мм с неровным наружным контуром, сливающееся с тенью средостения, циркулярно суживающее просвет промежуточного бронха. Проведено 4 курса полихимиотерапии по схеме: карбоплатин АУС 5, гемцитабин 1000 мг/м². При контрольном обследовании в декабре 2008 года очаговых изменений в легких и головном мозге не выявлено.

В 2009 году прогрессирование—появление метастаза в шестом ребре справа. 17.08.2009 года выполнена резекция части шестого ребра справа. Гистология—метастаз аденокарциномы. При контроле в сентябре 2009 года в правом полушарии головного мозга образование до 20 мм и в корне правого легкого патологическое образование до 42 мм. С сентября 2009 года пациенту начат курс таргетной терапии ингибитором тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста в стандартном режиме: Иресса в дозе 250 мг в сутки перорально. Лечение переносит удовлетворительно. При контрольном обследовании в декабре 2009 года положительная динамика—в правом полушарии головного мозга нечеткая зона до 13 мм, в легких образований не определяется. Лечение продолжено в прежнем режиме. При контроле в 2010, 2011, 2012, 2013 годах очаговых изменений в легких не выявлено, сохраняется зона до 13 мм в правом полушарии головного мозга. Продолжает те-

рапию ирессой по настоящее время. На протяжении всего периода лечения больной вел активный образ жизни. Продолжительность жизни пациента составила 6,5 лет с момента постановки первичного диагноза.

Выводы. У больного метастатическим НМРЛ на фоне терапии ирессой во второй линии достигнута регрессия опухоли, которая сохраняется в течение 3 лет. Лечение хорошо переносится и не сопровождается выраженными побочными эффектами. Данный клинический пример наглядно демонстрирует эффективность таргетной терапии после прогрессирования заболевания на фоне применения стандартных химиотерапевтических препаратов.

Роль вирусов в возникновении рака гортани

Б.Ю. Юсупов, Ш.Н. Хагамов, Д.А. Алиева

Республиканский онкологический научный центр МЗ РУз, Ташкент

Рак гортани (РГ) занимает лидирующие позиции среди злокачественных опухолей верхних дыхательных путей, составляя 60—70%, а в структуре общей онкологической заболеваемости от 0,5—1,5%, из которых больше 2—2,5%—мужчины и 0,2% женщины.

По данным литературы отмечается, что более 60—70% больных обратившихся в специальные учреждения, имеют распространенный процесс, что связано с бессимптомным течением заболевания, которое наблюдается в более чем 35% случаев. Такая же ситуация характерна и для Узбекистана, где большинство больных обращается в поздней, запущенной стадии заболевания.

В связи с этим актуальным является поиск новых методов ранней диагностики и скрининга. Имеющиеся данные последних лет показывают участие вирусов в формировании РГ, в частности вируса папилломы человека (ВПЧ) и вируса Эпштейна-Барра (ВЭБ).

Цель исследования: изучение влияния и частоты ассоциации вирусов с возникновением РГ.

Материалы и методы: здоровые, больные хроническими заболеваниями и РГ; больным определяли HPV6,11,16 методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР), антител (АТ) к ВЭБ—иммунофлюоресцентным методом.

Результаты: проведенные исследования показали у 6 из 18 здоровых (%)—выявлен HPV6, у 2—HPV11 (%). У больных с хроническими заболеваниями гортани 65%, у 3% с папилломой гортани выявлен HPV6, у 2-х больных (5%)—HPV18. У больных РГ определялись HPV6 и 11—10%, HPV16, 18—2,3%, HPV33—18,5% случаев. Анализ титра антител к ВЭБ показал его повышение у 5 (10%) и 50 здоровых лиц, 3 (21,3%) из 16 с хроническими заболеваниями гортани и 12 (18,5%) из 62 больных раком гортани.

Вывод: выявление определенных типов HPV у больных с хроническими заболеваниями и раком гортани в сравнении со здоровыми, позволяет сделать вывод о существовании наиболее онкогенных типов ВПЧ (HPV33, 16, 18). Их наличие способствует озлокачествлению процесса в гортани, ведет к прогрессированию и его распространению. В запуске механизмов онкогенеза играет определенную роль нарушение иммунологической реактивности организма, которое вызывается наличием ассоциации вирусов (ВПЧ, ВЭБ), что требует продолжения научных исследований в этом направлении.



Эндобронхиальное лечение неоперабельного рака легкого с применением фотодинамической терапии**ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ,
ПЛЕВРЫ
И СРЕДОСТЕНИЙ**

Н. А. Яицкий, А. А. Русанов, Н. В. Казаков, А. В. Герасин, М. А. Уртенцова,
С. В. Одинцова, А. Л. Акопов
ГБОУ ВПО «СПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель: оценить непосредственные и отдаленные результаты эндобронхиальной фотодинамической терапии (ФДТ) производным хлорина Е6 у больных центральным немелкоклеточным раком легкого III и IV стадии.

Материалы и методы: с 2008 по 2012 гг. авторами наблюдались 157 пациентов неоперабельным центральным немелкоклеточным раком легкого III-IV стадии, которым выполнялась эндобронхиальная ФДТ. В качестве фотосенсибилизатора применялось производное хлорина Е6 (Радахлорин), в качестве источника света — аппарат «Лахта-Милон», генерирующий излучение длинной волны 662 нм. В результате облучения достигалась плотность энергии 150 Дж/см². Количество сеансов ФДТ у каждого больного — от одного до семи, с интервалом между сеансами от трех до девяти недель. Каждый сеанс эндобронхиальной ФДТ длился, в среднем, 12-15 минут. Всем пациентам проводилась противоопухолевая химиотерапия. У ряда больных использовалась комбинация эндобронхиальной ФДТ с аргоноплазменной (70), лазерной (27), электрической (17) коагуляцией экзофитной части опухоли, а также эндопротезированием трахеи/главного бронха (37).

Результаты: осложнений эндобронхиальной ФДТ не отмечено за исключением кровохарканья у двух больных, развившегося в первые сутки после процедуры и купированного консервативно. Полная бронхоскопическая ремиссия (ПР) достигнута у 23% больных, частичная ремиссия (ЧР) — у 77% больных, уменьшения экзофитной части опухоли не отмечено у двух 2% больных. Частота ПР была существенно выше у больных, лечение которых включало весь комплекс эндобронхиального воздействия на опухоль (ФДТ, деструкция опухоли, эндопротезирование). В то же время частота ПР и ЧР, оцениваемая по результатам компьютерной томографии, была несколько ниже (19% и 70%, соответственно). 29 больным после завершения химиотерапевтического лечения проводились последующие сеансы ФДТ в качестве монотерапии для поддержания положительного результата лечения. Годичная выживаемость составила 66%, 2-х летняя — 25%.

Заключение: ФДТ производным хлорина Е6 является эффективным компонентом комбинированного лечения неоперабельного рака легкого, позволяющим достичь высоких показателей объективного ответа на терапию и выживаемости.

Содержание

Проф. В. В. Старинский

Исторические этапы онкологии в Постановлениях и Решениях съездов 7

Раздел 1. ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

(«ПЕТРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ») 16

Т. В. Абакумова, И. И. Антонева, С. О. Генинг, Т. П. Генинг

Модификация морфо-функционального состояния нейтрофилов в динамике рака шейки матки у женщин в репродуктивном периоде и в постменопаузе 17

А. А. Абдувалиев, М. С. Гильдиева, Б. Н. Хидиров, М. Сайдалиева, А. А. Хасанов

Использование компьютерной модели регуляторики щитовидной железы в исследовании риска неконтролируемого деления клеток фолликула 18

А. А. Абдувалиев

Роль тироксина в регуляции пролиферации опухолевых клеток молочной железы. 19

А. Ю. Абросимов, А. П. Шинкаркина

Современные технологии морфологической диагностики опухолей человека. 20

А. М. Авдалян, С. Ю. Бахарев, Н. М. Круглова, А. Ф. Лазарев

Клиническое значение полисомии 17 хромосомы при раке молочной железы 21

Б. Ж. Азимова, А. А. Абдувалиев, Guolin Zhang,

Fei Wang, М. С. Гильдиева, Т. С. Саатов

Природные бензофураны и их роль в регуляции биосинтеза эстрогенов 22

И. И. Алентов, Н. С. Сергеева, Б. Я. Алексеев, А. А. Крашенинников, Н. В. Маршутина

Исследование диагностической чувствительности опухолеассоциированного белка HE4 у онкоурологических больных. 23

А. Н. Алефирова, В. Г. Беспалов, А. Н. Стуков, Я. Г. Муразов, А. Л. Семёнов

Противоопухолевая активность алкалоидов *Aconitum soongaricum* (Ranunculaceae) на моделях перевиваемых опухолей 24

И. В. Аникин, Н. В. Гончаров, М. Л. Тындык, Г. Б. Плисс

Влияние фторацетата натрия на рост солидного рака Эрлиха 25

И. В. Аникин, М. Л. Тындык, И. Г. Попович, М. А. Забежинский, Е. И. Федорос,

В. П. Шипов, С. Е. Пигарев, В. Н. Анисимов

Противоопухолевый эффект ВР-С1 и гемзара в режимах монотерапии и при комбинированном воздействии в эксперименте 26

В. Н. Анисимов, И. А. Виноградова, М. Ф. Борисенков, А. В. Букалев, М. А. Забежинский,

И. Г. Попович, А. В. Панченко, А. В. Семенченко, М. Л. Тындык, М. Н. Юрова

Световой режим, старение и рак 27

М. Л. Баканова, В. И. Минина, Я. А. Савченко, А. В. Рыжкова

Полиморфизм генов эксцизионной репарации оснований ДНК у больных немелкоклеточным раком легкого 27

О. Ю. Баленков, А. А. Ибрагимов, З. М. Еникеева, Н. А. Агзамова, З. Ш. Аскарлова

Действие соединений К-42, К-48 и Дэкоцина (К-18)

на синтез нуклеиновых кислот в опухолевых

и в костномозговых клетках в сравнении с исходными алкалоидами 28

О. Ю. Баленков, З. М. Еникеева

Действие колхицина и колхамина на синтез нуклеиновых кислот

в опухолевых и в костномозговых клетках 29

<i>В.А. Бандовкина, Е.М. Францияни, Ю.С. Шатова, М.И. Верескунова, Л.П. Кучкина</i> Уровень метаболитов эстрогена в крови, моче и опухолевой ткани у перименопаузальных и постменопаузальных больных раком молочной железы	31
<i>Ю.В. Береснева, Ф.А. Ибрагимов, Н.Л. Выпова, Ю.Ю. Ассесорова, А.А. Юсупова, М.В. Береснева</i> Изучение «острой» токсичности и кумуляции противоопухолевого препарата из соевой муки, обогащенного изофлавонами	32
<i>Л.М. Берштейн, Д.А. Васильев, Т.Е. Порошина, И.Г. Коваленко, А.Г. Иевлева, Е.Н. Имянитов, Е.В. Цырлина</i> Гормонально-метаболические особенности и маркеры повреждения ДНК у постменопаузальных женщин-онкологических больных с впервые выявленным сахарным диабетом: роль семейности диабета	33
<i>Л.М. Берштейн, Д.А. Васильев, Е.А. Туркевич, И.М. Коваленко, Г.А. Дашян</i> Клинико-морфологическая характеристика и рецепторный фенотип больных раком молочной железы, страдающих и не страдающих диабетом: значение возрастного и семейного фактора	34
<i>М.Ф. Борисенков</i> Часовые пояса, продолжительность жизни и рак	35
<i>А.В. Букалёв, И.А. Виноградова, Т.Н. Хилков, Ю.П. Матвеева</i> Анализ прижизненной заболеваемости у самцов крыс в различных режимах	36
<i>М.А. Булдаков, Л.Ю. Ларкович, И.А. Климов, Н.В. Чердынцева, М.А. Большаков, В.В. Ростов</i> Противоопухолевые и антиметастатические эффекты импульсно- периодического рентгеновского излучения на модели опухолевого роста мышей	37
<i>А.М. Бурденный, В.И. Логинов, Т.П. Казубская, Э.А. Брага</i> Ассоциация полиморфных маркеров генов биотрансформации ксенобиотиков с риском развития опухолей разной локализации у жителей московского региона	38
<i>И.Н. Васильева</i> Внеклеточная низкомолекулярная ДНК в диагностике процесса апоптоза	39
<i>В.К. Верин, Г.Н. Титова, Э.Н. Мерабишвили, Г.Ф. Филимонова, В.В. Иванов, Б.И. Вереникина, Р.И. Волкова</i> Экспериментальный канцерогенез печени, вызванный ортоаминоазотолуолом (ОААТ) у мышей в постнатальном онтогенезе	40
<i>В.К. Верин, Г.Н. Титова, Э.Н. Мерабишвили, В.В. Иванов, Р.И. Волкова, Б.И. Вереникина, Л.С. Чижикова</i> Экспериментальный канцерогенез печени, вызваны диметиламиноазотолуолом (ДАБ) у беспородных белых крыс в постнатальном онтогенезе по данным ряда поколений	41
<i>М.С. Волков, В.А. Кобляков</i> Новый механизм опухоль-промотроного действия канцерогенов окружающей среды	42
<i>И.Е. Воробцова, И.С. Колесникова, Д.А. Тимофеев, М.И. Школьник, М.В. Одинцова, Г.М. Жаринов</i> Информативность FISH-анализа клеток осадка мочи для мониторинга рецидивов рака мочевого пузыря	43
<i>Е.Н. Воропаева, Т.И. Поспелова, М.И. Воевода</i> Модулирующее влияние rs1625895 гена TP53 на риск развития неходжкинских злокачественных лимфом	44

<i>Н. Л. Выпова, У. Махкамов, З. М. Еникеева</i> Исследования токсикологии и общей фармакологии колхоламина (К-19)	45
<i>Ш. Х. Ганцев, А. Б. Полетаев, О. В. Гринько, К. Умезава, М. Шварц, А. Бредберг, Д. Хисматуллин, Р. А. Амиров, О. В. Крылов</i> Коммерциализация научных проектов в онкологии— роль ИЦ «Сколково»	46
<i>И. Г. Гатауллин, М. Г. Гордеев, Р. К. Шакиров, Е. Ю. Ратнер</i> Оценка мутационного статуса гена K-RAS у пациентов с колоректальным раком	47
<i>М. С. Гильдиева, А. А. Абдувалиев, У. Б. Хусниддинова, Л. М. Шарафетдинова</i> Исследование влияния экотоксикантов на содержание тестостерона в сыворотке крови экспериментальных животных в условиях модельной канцеросистемы	48
<i>М. С. Гильдиева, А. А. Абдувалиев</i> Особенности регуляции деятельности естественных киллеров при раке молочной железы	49
<i>М. С. Гильдиева, Р. А. Якубова, З. М. Еникеева</i> Исследование цитогенетического (мутагенного) действия производных трополоновых алкалоидов дэоцина, К-42 и К-48.	50
<i>Д. С. Глякин, А. В. Самойлова, А. Г. Гунин</i> Обследование женщин, страдающих раком эндометрия, на инфекции, передающиеся половым путем.	51
<i>Л. Ю. Голотина, Е. Ю. Златник</i> Опыт применения ЛАК-терапии с ронколейкином в комплексном лечении рака яичника.	52
<i>И. А. Горошинская, П. В. Светицкий, П. С. Качесова, Л. А. Немашкалова, А. П. Светицкий, И. В. Аединова</i> Влияние наночастиц железа на эффективность термохимиотерапии и выраженность эндотоксемии при лечении экспериментальных опухолей крыс.	53
<i>И. В. Грязева, В. Б. Климович, М. П. Самойлович, А. В. Созина*</i> Иммуноферментный метод количественного определения свободных легких цепей иммуноглобулинов и перспективы его использования в диагностике и мониторинге моноклональных гаммапатий.	54
<i>Е. А. Губарева, А. В. Панченко</i> Канцерогенез легких, индуцируемый уретаном у мышей SHR в условиях постоянного освещения	55
<i>М. А. Гуреев, П. Б. Давидович, В. Г. Трибулович, Н. А. Барлев, А. В. Гарабаджу, Мелино Дж.</i> Оценка мультитаргетности низкомолекулярных индукторов апоптоза	56
<i>Ф. Р. Джабаров, Л. Я. Розенко, И. А. Новикова, И. А. Жужеленко</i> Оценка влияния адъювантного химиолучевого лечения на функциональное состояние клеточного иммунитета у больных раком желудка	57
<i>С. Дживиназзи, В. М. Морозов, В. С. Рейнхольд, А. М. Ишов</i> USP7 предохраняет стабильность генома регулируя накопление белка митотического контроля Bub3	58
<i>З. М. Еникеева, О. Ю. Баленков, Д. А. Алиева, Н. А. Агзамова, А. А. Ибрагимов</i> Изучение воздействия препаратов на иммунную систему препаратов дэоцина, К-42 и К-48.	59
<i>З. М. Еникеева, О. Ю. Баленков, Д. А. Алиева, Н. А. Агзамова, А. А. Ибрагимов, З. Ш. Аскарова</i> Изучение влияния препаратов К-48, К-42 и Дэоцина на уровень КОЕс.	60

<i>А. А. Жабин, В. Г. Беспалов, А. Н. Стуков, О. А. Беляева, Я. Г. Муразов, А. Л. Семёнов, Г. С. Киреева, В. А. Аристова, Ю. А. Мочалина</i> Новые схемы интраперитонеальной полихимиотерапии канцероматоза брюшной полости на моделях перевиваемых асцитических опухолей	61
<i>Г. В. Жукова, Н. Ю. Михайлов, С. А. Зинькович, Л. Х. Гаркави, Н. М. Мащенко, Е. А. Ширнина</i> Исследование диагностической значимости спектральных характеристик пульсовой волны у онкоторакальных больных	63
<i>Ю. Я. Зайкова, А. С. Цимоха, А. Боттрилл, Н. А. Барлев</i> iTRAQ масс-спектрометрический анализ протеасом и ассоциированных с ними белков в трансформированных клетках	64
<i>Е. Г. Зенит-Журавлева, А. А. Лушникова, Д. А. Понкратова, И. В. Цыганова, И. Н. Михайлова, Е. А. Черемушкин, Е. М. Трещалина, Н. Т. Райхлин</i> Структура генов NPM/NCL и экспрессия B23/C23 при метастатической меланоме . . . 65	65
<i>Е. Ю. Златник, П. В. Светицкий, Г. И. Загора, В. А. Коган</i> Действие наночастиц коллоидного серебра на культуры опухолевых и немалигнизированных клеток	66
<i>А. А. Ибрагимов, З. М. Еникеева, О. Ш. Касымов, З. Ш. Аскарлова</i> Влияние производных трополоновых алкалоидов К-19, К-20 и Дэквина на активность Pdg5p и межнуклеосомную деградацию модельных клеток <i>S. cerevisiae</i>	67
<i>А. А. Ибрагимов, О. Ш. Касымов, З. М. Еникеева, З. Ш. Аскарлова</i> Изучение влияния Дэквина, К-42 и К-48 на активность топоизомераз I, II и межнуклеосомную деградацию опухолевых клеток Акатон	68
<i>Д. А. Кадырова, Д. Г. Абдугафурова, Д. А. Пулатов, Н. Авезов</i> Выделение и характеристика внеклеточной ДНК плазмы крови женщин при раке молочной железы	69
<i>Д. А. Кадырова, Д. Г. Абдугафурова, Д. А. Пулатов,</i> Роль хромосомных нарушений в развитии рака молочной железы	70
<i>Д. А. Кадырова, Д. А. Пулатов, Д. Г. Абдугафурова</i> Изучение аберрантного метилирования ДНК при раке молочной железы	71
<i>Д. А. Кадырова, Д. Г. Абдугафурова, Д. А. Пулатов, А. А. Ибрагимов</i> Определение генотипа чувствительности к химиотерапии по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 при раке молочной железы и Неходжинской лимфоме	72
<i>Т. П. Казубская, В. М. Козлова, Ф. А. Амосенко, О. В. Бабенко, В. Г. Поляков</i> Возможности генетических технологий в диагностике и выборе тактики ведения наследственных форм опухолей у детей	72
<i>П. М. Канаев, О. Н. Дерябина, Н. А. Плотникова</i> Патоморфологическая динамика экспериментальных неоплазий при коррекции мелатонином и мексидолом	74
<i>Г. С. Киреева, О. А. Беляева, В. Г. Беспалов, А. Н. Стуков, К. Ю. Сенчик, В. А. Аристова, Ю. А. Мочалина</i> Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия канцероматоза брюшины диоксидом у крыс с перевиваемым раком яичника	75
<i>Е. П. Киселёва</i> Иммунный ответ на опухоль: реакция на живые или на мертвые клетки?	76

<i>Н. П. Киселёва, Е. С. Васецкий, А. Н. Катаргин, М. Д. Федорова, П. А. Дмитриев</i> Метилирование ДНК и организация доменных петель хроматина: регуляция транскрипции в прителомерном локусе хромосомы 4 в нормальных клетках и клетках карцином шейки матки.	77
<i>О. И. Кит, А. И. Шихлярова, А. Ю. Максимов, А. Н. Шевченко, Е. В. Филатова, О. В. Тарнопольская, Т. А. Куркина, И. А. Резинькова</i> Повышение биодоступности химиопрепаратов с помощью сканирующих магнитных полей.	78
<i>В. А. Кобляков, Е. Е. Антошина, Т. Г. Горькова, И. Л. Гольдман, Л. С. Труханова, Е. Р. Садчикова</i> Изучение действия лактоферрина на рост и метастазирование перевиваемых опухолей мышей.	79
<i>Д. С. Кобяков, В. В. Климачев, А. М. Авдалян, И. П. Бобров, Е. Ю. Бычкова, А. Ф. Лазарев</i> Аргирофильные белки районов ядрышковых организаторов и клинико-морфологические параллели при аденокарциноме легкого.	80
<i>А. П. Козлов</i> Эволюция путем неофункционализации опухолей и феномен опухолеспецифической экспрессии эволюционно новых генов.	81
<i>С. Н. Колубаева, А. М. Иванов, Т. В. Исакова, И. А. Сухина, О. В. Дмитриева, А. С. Поляков, С. В. Бондарчук</i> Взаимосвязь вариантов генов, ассоциированных с метаболизмом варфарина и фолатов и хромосомными аберрациями, специфичными для хронического лимфоцитарного лейкоза	82
<i>А. В. Комолов, М. Г. Уваров, Ш. Х. Ганцев, Р. А. Амиров</i> Российская онкология— взгляд из Сколково.	83
<i>А. В. Корнилов, Е. Н. Имянитов, И. В. Правосудов, Е. Н. Суспитцын, В. В. Семиглазов</i> Молекулярно-генетическая диагностика синдрома Линча	84
<i>А. В. Кудрявцева, А. В. Снежкина, А. А. Дмитриев, Г. С. Краснов, Н. В. Мельникова, А. Ф. Садритдинова, Л. А. Урошлев, В. А. Лакунина, И. М. Бархатов, А. О. Степанов, Н. Ю. Опарина</i> Нарушения экспрессии генов, кодирующих ферменты гликолиза, при канцерогенезе	85
<i>А. А. Кужанов, В. Г. Беспалов, Я. Г. Муразов, А. Л. Семёнов, А. В. Панченко, А. Н. Стуков, О. Ф. Чепик</i> Лечение доброкачественной гиперплазии и химиопрофилактика рака предстательной железы на экспериментальных моделях	86
<i>В. Н. Кузнецов, К. Ю. Атабекова, Т. В. Максимова</i> Пассивная иммунотерапия рака с использованием полиспецифических антител	87
<i>Р. Н. Кулагин, С. В. Петров, А. Р. Уткузов</i> P21/WAF1 в плоскоклеточном раке гортани.	88
<i>Е. Ш. Кулигина, А. П. Соколенко, Н. В. Митюшкина, Г. А. Янус, С. Н. Абышева, Т. В. Городнова, Е. В. Преображенская, Е. Н. Имянитов</i> Использование пациентов с первично-множественными опухолями для поиска рецессивных мутаций предрасположенности к раку молочной железы: роль гомозигот с.2515_2519delAAGTT гена GEN1	89
<i>А. Ф. Лазарев, Д. С. Кобяков, В. В. Климачев, А. М. Авдалян, И. П. Бобров</i> Взаимосвязь аргирофильных белков ядрышкообразующих районов и антигена Ki-67 с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при аденокарциноме легкого.	90

<i>Ю. Н. Лазутин, С. П. Пыльцин, Т. О. Лаптева, С. А. Зинькович, Т. В. Цокур</i> Изучение значения иммуногистохимической экспрессии тимидилатсинтазы и Ki-67 при аденокарциноме легкого для индивидуализации комплексной терапии.	91
<i>Ю. Н. Лазутин, С. А. Зинькович, Г. З. Сергостьяни, П. А. Анистратов, С. Г. Чилингаряни</i> Результаты одновременного исследования серологических онкомаркеров РЭА и Cyfra 21-1 у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ)	92
<i>Н. В. Литвяков, Е. Ю. Гарбуков, Е. М. Слонимская, М. М. Цыганов, Е. В. Денисов, М. В. Завьялова, Н. В. Чердынцева</i> Вектор изменения экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости в опухоли молочной железы при проведении неoadъювантной химиотерапии и безметастатическая выживаемость	93
<i>Н. В. Литвяков, М. М. Цыганов, Е. В. Денисов, Е. Ю. Гарбуков, К. Ю. Христенко, С. В. Вторушин, М. В. Завьялова, Е. М. Слонимская, Н. В. Чердынцева</i> Градиент экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости в опухоли молочной железы при проведении предоперационной химиотерапии: клиническая значимость и регуляция	94
<i>В. И. Логинов, Е. В. Береснева, С. В. Рыков, Д. С. Ходырев, И. В. Пронина, Т. П. Казубская, Э. А. Брага</i> Профиль метилирования 10 генов микроРНК при светлоклеточном почечноклеточном раке, связь с прогрессией рака	96
<i>М. Е. Ломакина, И. Данг, С. Кадырова, В. Д. Ермилова, Т. А. Чипышева, А. Готро, А. Ю. Александрова</i> Анализ экспрессии регулятора клеточной подвижности арпина в новообразованиях молочной железы человека.	97
<i>Н. Н. Мазуренко, И. В. Цыганова, И. М. Гагарин, Ю. В. Чуев, В. В. Мочальникова, А. А. Коломейцева, В. А. Горбунова</i> Частота и спектр мутаций EGFR и KRAS у пациентов с аденокарциномой легкого	98
<i>Н. Н. Мазуренко, И. М. Гагарин, Ю. В. Чуев, В. В. Мочальникова</i> Спектр мутаций KRAS различается у больных раком толстой и прямой кишки.	99
<i>Е. В. Малышева, Т. Л. Ажикина, Е. И. Игнатова, М. А. Фролова</i> Характеристика BRCA-1 дисфункции при тройном негативном раке молочной железы	100
<i>В. Н. Манских¹, В. М. Перельмутер²</i> Коллатеральная презентация антигенов как возможная физиологическая основа лимфогенного метастазирования	101
<i>В. Н. Манских</i> Обыкновенная слепушонка и хомячок Кэмпбелла как новые модельные объекты экспериментальной онкологии.	102
<i>Н. В. Митюшкина, Е. В. Преображенская, Е. Г. Никитина, А. Г. Иевлева, Е. Н. Имянитов</i> Сравнение частоты мутаций гена EGFR и транслокаций EML4/ALK у мужчин и женщин, больных аденокарциномой лёгкого: мета-анализ.	103
<i>В. М. Михайлов, Э. Л. Нейштадт, Н. С. Скрипкина, Л. Б. Митрофанова, М. В. Алпатов, Е. В. Каминская, Т. М. Гринчук, Б. В. Попов, В. Б. Сериков, А. М. Зайчик, Н. Н. Никольский</i> Опухоли трансгенных мышей C57BL/6, экспрессирующих белок GFP	104

<i>Н. Б. Морозова, Р. И. Якубовская, В. М. Деркачева, Е. А. Макарова, С. В. Дудкин, Е. А. Лукъянец, М. В. Грин, А. Ф. Миронов</i> Сравнительная оценка эффективности фотосенсибилизаторов различных классов в экспериментах <i>in vivo</i>	105
<i>О. В. Морозова, А. Ф. Карамышева, Т. Г. Мойжесс</i> Клетки, населяющие поверхность имплантированного канцерогенного инородного тела, экспрессируют VEGF-A независимо от их локализации.	106
<i>Ш. Н. Мусаева, А. А. Абдувалиев</i> Гормональная регуляция пролиферации опухолевых клеток аденокарциномы тонкого кишечника АКАТОН в эксперименте	107
<i>К. А. Новосёлова, Е. Ю. Златник, Л. В. Передереева, И. Б. Лысенко</i> Влияние низких концентраций цитостатиков и иммунопрепаратов на культуру клеток костного мозга больных лимфомами <i>in vitro</i>	108
<i>А. И. Овсянников, В. К. Гуркало</i> Гомоцистеин—новый маркер в лабораторной медицине	109
<i>Н. А. Оськина, Н. А. Ермоленко, У. А. Боярских, А. Ф. Лазарев, В. Д. Петрова, Д. И. Ганов, О. Г. Тоначева, Г. И. Лифшиц, М. Л. Филипенко</i> Изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфных замен в генах ферментов антиоксидантной системы с риском развития рака предстательной железы в сибирском регионе России.	110
<i>А. Н. Очир-Гаряев, М. Б. Панях, Г. А. Янус, Е. Н. Суспицын</i> Мутация BLM Q548X и предрасположенность к солидным опухолям.	112
<i>А. А. Панкратов, Т. Н. Андреева, Р. И. Якубовская, Б. Я. Коган, Р. К.-Г. Фейзулова, А. В. Бутенин, Г. Н. Ворожцов</i> Противоопухолевая эффективность фотодинамической терапии с наноструктурами ZnPc на экспериментальных моделях <i>in vivo</i>	112
<i>Е. В. Передереева, А. А. Лушникова, А. Д. Фрыкин, А. А. Пароконная, Д. Н. Кравченко, К. С. Выпих</i> Особенности экспрессии гормона лептина и его рецептора (Lep/LepR) у больных с опухолями молочной железы, кишечника и щитовидной железы.	113
<i>Е. Е. Писарева, Н. И. Гуткина, Л. Н. Любченко, С. П. Коваленко, В. А. Шаманин, Schneider-Stock R.</i> Сравнение пиросеквенирования и ПЦР в режиме реального времени для детекции мутаций BRAF-V600E при меланоме кожи	115
<i>А. Д. Плютинская, Р. И. Якубовская, Е. А. Плотникова, Е. А. Лукъянец, Е. А. Макарова, С. В. Дудкин, М. А. Грин, А. Ф. Миронов, А. В. Феофанов, В. С. Сергеева</i> Сравнение новых фотосенсибилизаторов в системе <i>in vitro</i>	116
<i>И. Г. Попович, М. А. Забежинский, П. А. Егормин, А. В. Панченко, А. В. Семенченко, М. Л. Тындык, М. Н. Юрова, В. Н. Анисимов</i> Гендерные различия в действии мелатонина и метформина на показатели старения, продолжительность жизни и спонтанный канцерогенез, при их неонатальном введении мышам линии 129/Sv	117
<i>Е. В. Преображенская, А. П. Соколенко, С. Н. Абышева, А. Г. Иевлева, Н. В. Митюшкина, Е. Ш. Кулигина, Е. Н. Имянитов</i> Анализ носительства сочетанных мутаций в генах, ассоциированных с раком молочной железы	118

<i>М. В. Пучинская</i> Некоторые характеристики стромального компонента в раке предстательной железы.....	119
<i>Г. А. Савостьянов</i> О причинах разделения клеток на соматические и стволовые	120
<i>И. К. Свиридова, В. А. Кирсанова, С. А. Ахмедова, А. А. Попов, Я. Д. Шанский, Н. С. Сергеева</i> Алгоритм медико-биологических доклинических испытаний биоматериалов, предназначенных для реконструкции костных дефектов у онкологических больных	121
<i>А. Л. Семёнов, В. Г. Беспалов, В. А. Александров, Е. Г. Кованько, С. Д. Иванов</i> Лекарственная химиопрофилактика отдаленных онкологических последствий ионизирующего облучения в эксперименте	122
<i>Т. Ю. Семиглазова, В. В. Клименко, А. Г. Иевлева, Л. В. Филатова, В. А. Чубенко, П. В. Криворотько, В. Г. Иванов, О. С. Яцук, О. А. Зайцева, А. П. Соколенко, Е. А. Туркевич, А. О. Иванцов, С. Н. Новиков, В. В. Семиглазов, Р. В. Донских, Е. А. Бусько, Ж. В. Брянцева, М. А. Осипов, М. Л. Гершанович, Е. Н. Имянитов, В. Ф. Семиглазов</i> Мутация 5382insC в гене BRCA1— новый маркер эффективности таксансодержащей неоадьювантной химиотерапии местно-распространённого рака молочной железы?.....	123
<i>В. Н. Сенченко, Н. П. Киселева, А. А. Дмитриев, Г. С. Краснов, В. И. Кашуба, Е. Р. Забаровский</i> Новые кандидаты в гены-супрессоры хромосомы 3 при раке шейки матки, обнаруженные с применением NotI-микрочипов.....	124
<i>М. А. Сеньчукова, А. А. Стадников</i> Инфекция <i>Helicobacter pylori</i> и факторы прогрессии рака желудка. Клинико-морфологические аспекты	125
<i>Н. С. Сергеева, Н. В. Маршутина</i> Комплексные подходы в использовании серологических опухлеассоциированных маркеров (ОМ) для активного выявления злокачественных новообразований: современные тенденции	127
<i>Е. В. Скоромылова, Т. Ф. Маливанова, И. Б. Кононенко, Л. В. Манзюк, Н. Н. Мазуренко</i> Полиморфизмы -308(G/A) и -238(G/A) в промоторной области гена TNF у больных раком молочной железы с отдаленными метастазами	127
<i>Е. Н. Суспицын, Г. А. Янус, А. П. Соколенко, Е. Н. Имянитов</i> Молекулярный патогенез наследственного рака молочной железы: соматическая утрата оставшегося аллеля или гаплонедостаточность?	128
<i>А. И. Тарасова, А. Н. Шнейдерман, О. В. Ковалева, И. Б. Зборовская</i> Рафт-образующие белки и их взаимовлияние в контексте канцерогенеза	129
<i>О. В. Тарнопольская, И. А. Горошинская, П. А. Качесова</i> Оценка наличия цисплатина в клетках и лимфоцитах опухоли и в лимфоцитах периферической крови крыс с саркомой Плисса методом флуоресцентной микроскопии.....	130
<i>Д. Г. Тентлер, В. Ю. Аксенова, Н. А. Барлев, А. В. Гарабаджу, Д. Мелино</i> Возможности системы Оперетта для проведения онкологических исследований.....	131

<i>Н. П. Терюкова, О. Н. Погодина, Г. И. Блинова, В. А. Иванов</i> Цитотоксическая активность эффекторных клеток естественного иммунитета крыс — интактных и обработанных противоопухолевыми препаратами — по отношению к опухолевым клеткам монослойных культур	131
<i>Г. Н. Титова, В. К. Верин, Б. И. Вереникина, Р. И. Волкова, Э. Н. Мерабишвили, В. В. Иванов</i> Экспериментальный канцерогенез печени млекопитающих на разных стадиях постнатального онтогенеза под воздействием диметиламиноазобензола (ДАБ) по данным трех последовательных поколений	133
<i>Г. Н. Титова, В. К. Верин, Р. И. Волкова, Э. Н. Мерабишвили, Г. Ф. Филимонова, Б. И. Вереникина, В. В. Иванов</i> Изменения печени новорожденных белых мышей, родившихся от матерей, получавших канцерогенное вещество ортоаминоазотолуол (ОААТ)	134
<i>С. С. Тодоров, О. И. Кит, Л. Н. Ващенко, Е. Л. Ибрагимова, Т. В. Аушева</i> Некоторые иммуногистохимические особенности злокачественной фиброзной гистиоцитомы	135
<i>К. Умезава, Ш. Х. Ганцев, Ю. В. Шикова, Р. А. Амиров, К. Ш. Ганцев</i> Экспериментальные данные по эффективности применения препарата ДНМЕQ (дегидроксиметилэпоксикиномицин) в онкологии	136
<i>Н. Д. Ушакова, А. Н. Шевченко, М. В. Четвериков, М. В. Панасенко</i> Определение активности LPS грамм-негативных микроорганизмов в диагностике послеоперационных септических осложнений и определении тактики интенсивного лечения онкологических больных	137
<i>И. А. Фаворская, Я. А. Каинов, А. В. Комельков, Е. М. Чевкина, И. Б. Зборовская</i> Участие CRABP1 в формировании агрессивного фенотипа трансформированных мезенхимальных клеток человека	137
<i>А. С. Цимоха, В. А. Куличкова, Ю. Я. Зайкова, Е. В. Карпова, Н. А. Барлев</i> Возможное участие ассоциированных с протеасомами микро-РНК в апоптозе	138
<i>Д. С. Челышева, Д. С. Ходырев, И. В. Пронина, Э. А. Брага, В. И. Логинов, Т. П. Казубская</i> Профиль метилирования группы белок-кодирующих генов хромосомы 3 при раке молочной железы, связь с прогрессией рака	140
<i>Я. Д. Шанский, И. К. Свиридова, В. А. Кирсанова, С. А. Ахмедова, Н. С. Сергеева</i> Лизат тромбоцитов доноров как альтернатива эмбриональной телячьей сыворотке для безопасного и эффективного культивирования клеток человека	141
<i>Л. М. Шарафетдинова, А. А. Абдувалиев</i> Стероидный профиль у экспериментальных животных в условиях модели метаболического синдрома	142
<i>Е. Е. Шашова, Ю. В. Люпина, Н. П. Шарова, А. М. Куликов, И. В. Кондакова, Е. М. Слонимская, С. А. Глущенко, О. В. Савенкова</i> Связь изменений в пуле протеасом карциномы молочной железы с клинико-морфологическими параметрами и экспрессией рецепторов эстрогенов	143
<i>М. А. Шевцов, Л. Ю. Яковлева, Б. П. Николаев, А. В. Добродумов, К. В. Онохин, Н. В. Бычкова, В. А. Хачатрян, М. Г. Мартынова, О. А. Быстрова, А. М. Ищенко, А. Л. Михрина, И. В. Романова, И. В. Гужова, Б. А. Маргулис</i> Таргетная доставка магнитных наночастиц модифицированных белком теплового шока Hsp70 в экспериментальной модели глиомы С6	144

<i>В. П. Шубин, Ю. А. Шельгин, С. И. Ачкасов, О. И. Сушков, В. Н. Кашиников, А. С. Цуканов, Н. И. Поспехова</i> Анализ экспрессии генов EGFR, ERCC1 и мутаций в гене KRAS при раке толстой кишки	145
<i>А. А. Юсупова, Н. Л. Вытова, Н. А. Агзамова, Т. М. Фузаилова, З. М. Еникеева</i> Токсичность и противоопухолевая активность колхоламина (К-19)	146
<i>Л. С. Яковлева, Н. Б. Сенюта, Е. В. Гончарова, Л. Н. Щербак, С. В., Д. М. Максимович, В. Э. Гурцевич</i> Идентификация и структурные характеристики гена LMP1 у больных опухолями полости рта, в разной степени ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр	147
<i>Р. И. Якубовская, А. А. Панкратов, Н. Б. Морозова, А. Д. Плутинская, Т. Н. Андреева, Ю. Б. Венедиктова, Е. А. Плотникова, Е. А. Лукъянец, Деркачева, Е. А. Макарова, С. В. Дудкин, М. А. Грин, А. Ф. Миронов, М. Г. Страховская</i> Экспериментальная фотодинамическая терапия: достижения и перспективы ...	148
<i>В. А. Ямианов</i> Возможная роль оксида азота в канцерогенезе	149
<i>Г. А. Янус^{1,2}, Е. Н. Суспицын^{1,2}</i> Анализ мутаций R1K3CA в колоректальных карциномах	150
<i>Г. А. Янус, Е. Н. Суспицын</i> Наследственные мутации онкогена RET при медуллярном раке щитовидной железы	151
Раздел 2. ОРГАНИЗАЦИЯ И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ	153
<i>О. А. Ананина, Л. Ф. Писарева, И. Н. Одинцова, Е. Л. Христенко, Г. А. Попкова, И. Д. Христенко</i> Заболеваемость новообразованиями в г. Норильске. Пути формирования групп повышенного риска	154
<i>Ф. Ш. Ахметзянов, Р. Ш. Хасанов, Н. Г. Шайхутдинов, И. М. Шаймуратов, И. В. Шаймарданов</i> 20-летний опыт оказания медицинской помощи онкологическим больным в Казани	155
<i>Л. А. Бабаян, В. Д. Мокина, С. Р. Родин</i> Проблемы разработки Госпитального Регистра	156
<i>С. М. Вашкуров, В. О. Короленко, А. В. Анисимова, К. В. Боля</i> Клинические данные по лечению больных с первично-множественными злокачественными опухолями за 5 лет	157
<i>С. Ю. Двойников</i> Инновационная система управления крупным онкологическим диспансером	158
<i>А. Г. Егорова, А. Н. Сомов, Т. Ф. Попова, Т. Г. Золотарева</i> Порядок и методы организационно-методической работы онкологической службы Самарской области в ЛПУ общей лечебной сети	159
<i>А. А. Захаренко, О. В. Бабков, Д. А. Суров, Б. Г. Безмозгин, А. А. Трушин, О. А. Тен</i> Структура онкологических больных, поступающих в многопрофильный стационар по экстренным показаниям	160
<i>А. М. Зверев, М. Л. Левит, О. Н. Бурдаева</i> Эпидемиология неходжкинских лимфом в Архангельской области	161

<i>А.М. Зверев, М.Ю. Вальков</i> Заболееваемость раком молочной железы в Архангельской области по данным Канцер-регистра	162
<i>О.А. Иванов, В.В. Старинский, А.Е. Сухарев, Р.Т. Ажгалиев, С.П. Иванова</i> Изменения заболееваемости злокачественными новообразованиями и их структуры в астраханской области с 1970 по 2010 годы.	163
<i>З.С. Исламов, Р.Х. Усманов</i> Анализ причин смерти у больных с ретинобластомой	164
<i>З.С. Исламов, М.С. Гильдиева, Д.Ф. Хакимова, Г.М. Чугунова</i> Отдаленные результаты лечения ретинобластомы	165
<i>З.С. Исламов</i> Анализ случаев ретинобластомы за 1985-2010 годы	166
<i>З.С. Исламов, Р.Х. Усманов</i> Возможность прогнозирования заболееваемости ретинобластомой.	167
<i>М.В. Казанцева</i> Результаты широкомасштабной онкопрофилактической работы в Краснодарском крае.	168
<i>А.Д. Каприн, В.В. Старинский</i> Актуальные проблемы, стоящие перед онкологической службой России	169
<i>А.П. Карицкий, С.А. Кулева</i> НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в условиях переходной экономики.	170
<i>Б.Б. Кравец, Н.Р. Колосова, И.П. Мошуров</i> Обоснование модели организации медицинской помощи онкологическим больным с распространенным опухолевым процессом	171
<i>Л.Н. Кудряшова</i> Медико-статистические показатели — основа планирования противораковых мероприятий (на примере г. Уфы)	172
<i>А.Б. Кутлумуратов, С.В. Корнев, К.И. Поляков, И.З. Вайсбейн</i> О новых тенденциях трехлетней выживаемости онкологических больных на популяционном уровне в калининградской области	173
<i>А.Ф. Лазарев</i> Комплексная оценка уровня онкологической помощи по совокупности показателей позитивного и негативного ряда.	174
<i>А.Н. Махсон, А.М. Сдвижков, И.Д. Васильева, В.В. Евтягин, Н.Г. Цыганкова, Т.Д. Кропачева, М.А. Секундова</i> Организация скрининга заболеваний шейки матки в городе Москве	176
<i>В.М. Мерабшвили</i> Выживаемость онкологических больных (методология расчета показателей и фактические данные).	177
<i>В.М. Мерабшвили</i> Медиана кумулятивной наблюдаемой выживаемости больных злокачественными новообразованиями с учетом посмертно зарегистрированных больных на популяционном уровне (1995—2008).	178
<i>В.М. Мерабшвили</i> Нерешенные методологические и организационные формы противораковой борьбы.	179

<i>В. М. Мерабишвили</i> Теоретическая вероятность и реально оказанная помощь онкологическим больным, подлежащим радикальному (специальному) лечению (популяционное исследование).....	181
<i>В. М. Мерабишвили, Т. Л. Цветкова</i> О необходимости обязательного использования комплекса программного обеспечения «Выживаемость больных» в популяционных раковых регистрах России	182
<i>Г. Х. Михеева, И. Г. Гатауллин, Р. Г. Биктемирова</i> Экологические аспекты онкологической заболеваемости населения Республики Татарстан и Ульяновской области	183
<i>И. П. Мошуров, Б. Б. Кравец, Н. Р. Колосова, А. А. Серeda</i> Оптимизация процесса курации онкологических больных IV клинической группы	184
<i>И. Н. Одинцова, Л. Ф. Писарева, О. А. Ананина, В. А. Воробьев</i> Смертность от рака легкого городского и сельского населения Томской области	185
<i>И. Н. Одинцова, Л. Ф. Писарева, О. А. Ананина, А. П. Бояркина</i> Злокачественные новообразования в женской популяции Сибири и Дальнего Востока	186
<i>Г. В. Петрова, Е. В. Вихарева, В. В. Старинский, О. П. Грецова, М. Ю. Простов</i> Основные показатели состояния онкологической помощи населению России в 2012 году	187
<i>Г. В. Петрова, Е. В. Вихарева, В. В. Старинский, О. П. Грецова</i> Основные показатели, характеризующие лечебный компонент онкологической помощи населению России в 2012 году	188
<i>Л. Ф. Писарева, И. Н. Одинцова, О. А. Ананина, А. П. Бояркина, Н. Н. Макарова, Т. Н. Чимитдоржиева</i> Рак шейки матки в Сибири и на Дальнем Востоке: эпидемиологические аспекты	189
<i>С. А. Поликарпов, Г. Н. Писаревский, И. Ю. Яковенко, О. А. Ядыков, Х. И. Муталов, Е. К. Осипова</i> Эпидемиология первично-множественных злокачественных опухолей у больных раком желудка	191
<i>Т. Н. Попова</i> Особенности локализации первично-множественных синхронных злокачественных опухолей в зависимости от пола	192
<i>И. Ф. Раббаниев, Р. Ш. Хасанов, К. Т. Шакиров, С. Г. Габитова, И. А. Гилязутдинов, Л. Г. Карпенко</i> Кластерный подход к совершенствованию медицинской помощи при онкологических заболеваниях в Республике Татарстан	193
<i>А. А. Самигуллин, Ф. Ш. Ахметзянов, Ю. В. Румянцев</i> Анализ летальности больных, поступивших по неотложной помощи в клинику неотложной онкологии РКОД МЗ РТ	194
<i>Е. Л. Секержинская, В. Д. Петрова, А. В. Федоскина, А. Ф. Лазарев</i> Врачебно-диспетчерская служба — как метод, повышающий доступность специализированной медицинской помощи онкологическим больным	195
<i>Т. В. Синкина, Ю. Н. Димитриади, В. Д. Петрова, А. Ф. Лазарев</i> Эффективность диспансерного наблюдения лиц Алтайского края, пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской Атомной электростанции (ЧАЭС)	196

<i>В. В. Старинский, И. С. Беряева, О. П. Грецова, Г. В. Петрова, Е. В. Вихарева</i> Мероприятия по совершенствованию оказания медицинской помощи онкологическим больным.....	197
<i>В. В. Старинский, О. П. Грецова, И. С. Беряева, Г. В. Петрова, Л. Б. Привезенцева, Ю. И. Простов, М. Ю. Простов</i> Некоторые аспекты подготовки базы данных территориального популяционного ракового регистра для формирования базы данных Федерального ракового регистра.....	198
<i>Д. Т. Султанов, А. Н. Абдихакимов, Р. К. Жураев</i> Картина распространенности злокачественных заболеваний по Ташкентской области за 2007—2011 гг.....	200
<i>Л. Г. Тесленко, И. В. Цокур</i> Наблюдаемая выживаемость больных раком почки в Краснодарском крае по данным Популяционного ракового регистра (ПРР).....	201
<i>И. В. Ушакова, В. В. Дворниченко, Н. Г. Чантурия, К. Г. Зубринский</i> Мероприятия, определяющие достоверность показателя смертности от злокачественных новообразований в Иркутской области.....	202
<i>А. В. Филимонов, Е. В. Котляров, Н. А. Козлова, Е. В. Билан, Я. В. Сиверская</i> Региональная программа скрининга злокачественных новообразований в Ханты-Мансийском автономном округе—Югре.....	203
<i>Г. Ж. Хакимова, З. Ш. Махмудова, Д. А. Пулатов, С. В. Камышов</i> Определяющие факторы ранней диагностики и эффективности лечения больных злокачественными новообразованиями на уровне первичного звена здравоохранения.....	204
<i>Г. Ж. Хакимова, З. Ш. Махмудова, Д. А. Пулатов, С. В. Камышов</i> Основные задачи врача общей практики при оказании онкологической помощи населению.....	205
<i>Р. Ш. Хасанов, К. Т. Шакиров, И. А. Гилязутдинов, Л. Г. Карпенко, Э. В. Нагуманов, И. Ф. Раббаниев</i> Оптимизация организационных технологий раннего выявления злокачественных новообразований в Республике Татарстан.....	206
<i>Р. Ш. Хасанов, К. Т. Шакиров, И. А. Гилязутдинов, Л. Г. Карпенко, И. Ф. Раббаниев</i> Принципы формирования системы управления качеством онкологической помощи населению на территориальном уровне.....	207
<i>Р. Ш. Хасанов, К. Т. Шакиров, И. А. Гилязутдинов, Л. Г. Карпенко, И. Ф. Раббаниев</i> Возможности оценки эффективности деятельности онкологической службы....	208
<i>И. В. Цокур, Л. Г. Тесленко</i> Средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования в Краснодарском крае за 10 лет (2003—2012 гг.).....	209
<i>В. Ф. Чернат, Г. А. Цыбырнэ, Ж. В. Пунга, М. К. Габуня, В. Ф. Былба</i> Заболееваемость населения Республики Молдова злокачественными новообразованиями.....	210
<i>В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Л. М. Александрова, О. П. Грецова</i> Онкоогический компонент диспансеризации взрослого населения России.....	211
<i>В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Л. М. Александрова, Е. С. Былкова, О. Е. Абрамов, В. А. Савинов, А. С. Лутковский</i> К вопросу о стандартизации медицинской помощи в онкологии.....	212

<i>М.М. Шабалева, В.В. Кутуков</i> Опыт консультаций онколога на справочно-информационном сайте в интернете	213
Раздел 3. НЕЙРООНКОЛОГИЯ	215
<i>М.М. Гиршович, Т.Э. Мамин, А.А. Филиппов, С.В. Канаев</i> Технология стереотаксического облучения метастатических поражений головного мозга на радиотерапевтическом комплексе Novalis Tx	216
<i>С.В. Григоров, И.В. Балязин-Парфенов, С.Э. Кавицкий, П.Г. Сакун, Д.П. Атмачиди, А.Ю. Романовский</i> Десятилетний опыт работы отделения опухолей центральной нервной системы Ростовского научно-исследовательского онкологического института (РНИОИ)	217
<i>С.В. Григоров, В.Е. Плотникова, А.Ю. Романовский</i> Метастазирование в головной мозг при раке молочной железы	218
<i>М.А. Енгибарян, Ю.В. Ульянова</i> Возможности хирургического лечения парафарингеальных невринол	219
<i>М.А. Енгибарян, Ю.В. Ульянова, И.В. Пустовая</i> Возможные пути улучшения результатов лечения злокачественных опухолей придаточного аппарата глаза	220
<i>М.А. Енгибарян, Ю.В. Ульянова</i> Особенности клинической симптоматики при вторичном поражении орбиты злокачественными новообразованиями	221
<i>М.Г. Жильцова, Н.Н. Шатинина, С.В. Саакян</i> Применение высокотехнологичных методов цитологической диагностики при меланоцитарных поражениях органа зрения	222
<i>А.М. Зайцев, В.И. Чиссов, М.И. Куржупов, О.Н. Кирсанова</i> Принципы хирургического и комбинированного лечения метастатических опухолей головного мозга	223
<i>А.М. Зайцев, М.И. Куржупов, А.Е. Самарин</i> Применение хирургических имплантов Codubix (производство Tricomed, Польша) при пластике костных дефектов свода черепа	224
<i>К.Д. Кожокару, Г.А. Цыбырниэ</i> Краниофациальные опухоли с поражением основания черепа, актуальные проблемы диагностики и лечения	225
<i>Е.С. Королева, В.Е. Гольдберг, Е.И. Симолина</i> Сравнительный анализ неврологических симптомов паранеопластической полиневропатии у пациентов, страдающих мелкоклеточным раком легкого и раком молочной железы до и после проведения химиотерапии	226
<i>Н.А. Костеников, Н.П. Фадеев, Л.А. Тютин, Е.М. Зыков, А.Ф. Панфиленко</i> Сравнительное изучение возможностей метода ПЭТ с различными РФП при визуализации глиальных опухолей	227
<i>М.И. Куржупов, В.И. Чиссов, А.М. Зайцев, Е.В. Филоненко</i> Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика метастатического поражения головного мозга	227
<i>М.И. Куржупов, А.М. Зайцев, Е.В. Филоненко</i> Флюоресцентная диагностика внутримозговых метастазов	229
<i>Н.А. Максимова, В.В. Гурнак</i> Ультразвуковая диагностика меланомы глаза и образований орбиты	230

<i>Г.Б. Мансурова, А.Р. Разаков, К.А. Саидова</i> Роль химиотерапии в комбинированном лечении глиобластом.	231
<i>Г.Б. Мансурова, А.Р. Разаков, К.А. Саидова</i> Применение различных методик лучевой терапии у больных с глиобластомами в послеоперационном периоде.	231
<i>В.М. Мерабишвили, Э.Н. Мерабишвили</i> Динамика относительной выживаемости больных злокачественными новообразованиями глаза и его придаточного аппарата	233
<i>А.И. Рябова, В.А. Новиков, Е.Е. Боберъ, П.В. Суркова, К.В. Меньшиков</i> Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении метастатических опухолей головного мозга.	234
<i>Е.В. Сивов, А.А. Молоков, И.В. Енисейская, В.Л. Коваленко.</i> Радиохирургическое лечение опухолей головного мозга на роботизированном комплексе «ELEKTA AXESSE»	235
<i>Н.Ю. Спиженко, В.М. Бурик, Т.И. Чеботарёва, О.А. Шараевский</i> Клиническая и радиологическая оценка результатов радиохирургического лечения менингиом головного мозга с использованием системы КиберНож	236
<i>А.Н. Стуков, Л.В. Филатова, М.Л. Гершанович, Т.Ю. Семиглазова, О.А. Беляева, Ф.В. Моисеенко, Н.В. Брежнев, Д.Н. Курочкина, В.С. Лукьянчикова¹, В.А.Чубенко¹, В.Г. Беспалов, А.Л. Семёнов, В.В. Клименко, А.С. Жабина, М.С. Моталкина, С.Ф. Вершинина</i> Терапевтическая активность гемцитабина при экспериментальных опухолях головного мозга.	237
<i>Р.В. Тюрин, А.Ю. Щербук, Ю.А. Щербук</i> Анализ интра- и послеоперационных осложнений при эндоскопическом эндоназальном удалении опухолей хиазмально-селлярной области.	238
<i>К.В. Шелехова</i> Клинико-морфологический спектр и особенности дифференциальной диагностики опухолей из оболочек периферических нервов	239
<i>А.Ю. Щербук, Ю.А. Щербук, С.С. Токарев, М.Е. Ерошенко</i> Технические аспекты интраоперационной фотонной терапии при удалении злокачественных опухолей больших полушарий головного мозга.	240
Раздел 4. ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	242
<i>С.А. Агафонкин, Т.В. Агафонкина</i> Изучение эффективности различных методов исследования в диагностике фибroadеномы молочной железы	243
<i>О.Д. Алиева, И.А. Гилязутдинов, М.М. Хасанов, Асадулаева, М.М. Алиев</i> Использование МРТ для оценки эффективности лечения метастазов рака молочной железы в головной мозг	244
<i>О.Д. Алиева, И.А. Гилязутдинов, Р.Ш. Хасанов, М.М. Асадулаева, М.М. Алиев</i> Использование МРТ для оценки эффективности лечения метастазов рака молочной железы в позвоночник.	245
<i>О.Д. Алиева, М.М. Алиев, М.М. Асадулаева</i> МР-маммография в диагностике патологии молочных желез	246
<i>Л.Т. Алимходжаева</i> Новый подход в лечении резистентного рака молочной железы.	247

<i>Е. Н. Алленова, Е. Е. Палкина</i> Слизистый рак молочной железы. Описание клинических наблюдений	248
<i>Т. Т. Аманов</i> Возможности и перспективы диагностики рака молочной в ранней стадии.	249
<i>В. А. Бандовкина, Е. М. Франциянц, Ю. С. Шатова, М. И. Верескунова, Л. П. Кучкина</i> Уровень половых гормонов и пролактина в опухолевой и перифокальной зоне при раке молочной железы у женщин в пре- и постменопаузальный период	250
<i>А. С. Белохвостова, Ю. А. Рагулин, Г. Г. Аминов, А. Г. Золотков, А. Б. Оркина</i> Химиолучевая терапия в лечении местнораспространенного HER2-позитивного рака молочной железы	251
<i>Л. М. Берштейн, Т. Е. Порошина, М. П. Бояркина, Е. В. Цырлина, И. М. Коваленко, А. А. Божок</i> Антимюллеров гормон, ингибин В и тестостерон как маркеры овариального резерва у больных раком молочной железы, подвергавшихся и не подвергавшихся неoadъювантной химиотерапии	252
<i>Л. М. Берштейн</i> Рак молочной железы и других гормонозависимых тканей в свете проблемы коморбидности.	254
<i>С. А. Бехтерева, С. В. Яйцев</i> Эпидемиология первично-множественного рака молочной железы	255
<i>С. С. Богачев, С. В. Сидоров, Т. С. Гвоздева, А. С. Проскурина, К. Е. Орищенко, Е. Р. Черных, А. А. Останин, О. Ю. Леплина, В. В. Дворниченко, Д. М. Пономаренко, Н. А. Вараксин, Т. Г. Рябичева, С. Н. Загребельный, В. П. Николин, Н. А. Попова, В. А. Рогачев, Е. А. Алямкина, Е. В. Долгова, М. А. Шурдов</i> Лейкостимулирующий и противораковый эффект препарата двуцепочечной ДНК человека «Панаген» в эксперименте и клинических испытаниях	256
<i>А. В. Бойко, А. К. Смирнов, Е. Г. Аникина, Н. Д. Олтаржевская, М. А. Коровина</i> Направленная доставка лекарственных препаратов к тканям при подготовке к облучению и профилактики лучевых реакций у больных раком молочной железы	257
<i>Л. В. Болотина, Т. И. Дешкина</i> Сравнительный анализ эффективности таксанов и стандартных антрациклиновых режимов в адъювантной химиотерапии рака молочной железы	258
<i>Р. Х.-М. Боташев, А. Г. Марченко, И. Е. Соловьев, Э. А. Байчоров</i> Тенденции заболеваемости раком молочной железы в Ставропольском крае и пути улучшения результатов лечения	259
<i>О. Д. Брагина, Е. М. Слонимская, М. В. Завьялова</i> Влияние исходного уровня маркера клеточной пролиферации Ki-67 в опухоли на эффективность НАХТ у больных трипл-негативным раком молочной железы	260
<i>М. Н. Буланов, Н. С. Павлова, А. В. Буренко, Ю. Л. Тимофеев, А. Г. Зирип</i> Возможности доинвазивной диагностики метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при раке молочной железы с помощью компрессионной соноэластографии	261

<i>А. К. Бурцев, Е. А. Степанов, Е. Л. Мальчугина, С. А. Агафонкин</i> Применение маммосцинтиграфии по методу BSGI в диагностике новообразований молочной железы	263
<i>Е. А. Бусько, В. В. Семиглазов, А. В. Мищенко, Е. В. Костромина, А. Н. Зайцев, Т. Т. Табагуа</i> Ультразвуковая и соноэластографическая диагностика рака молочной железы ...	264
<i>В. В. Великая, Л. И. Мусабеева, В. А. Лисин, Ж. А. Старцева, С. Ю. Добнер</i> Планирование послеоперационной нейтронной терапии на область передней грудной стенки у больных раком молочной железы T2-4N0-3M0-1	265
<i>Л. Ю. Владимирова, Е. Ю. Златник, Н. А. Подзорова, Г. И. Загора</i> Опыт применения рекомбинантного α -фактора некроза опухолей-тимозина- $\alpha 1$ (Рефнот) в лечении местно-распространенного рака молочной железы	266
<i>Э. К. Возный, Т. А. Астраханкина, А. Ю. Попов, Е. П. Гришуненкова, М. М. Галкин, Д. А. Оскирко</i> Эндокринная терапия. Фулвестрант вне клинических исследований	267
<i>А. А. Волченко, Д. Д. Пак, Ф. Н. Усов, В. В. Ефанов, Е. Ю. Фетисова</i> Варианты органосохраняющего лечения у больных раком молочной железы ...	268
<i>М. Г. Галеев, И. Р. Рахматуллина, А. В. Султанбаев, Д. С. Турсуметов, Р. Ш. Ишмуратова, Ш. Р. Кзыргалин, В. Ю. Фролова, А. М. Ханов</i> Перитуморальный нелимфангиогенез при раке молочной железы — фактор прогноза выживаемости	269
<i>И. Г. Гатауллин, М. О. Дружков, О. Б. Дружков</i> Сравнительный иммунофенотип первичной опухоли и локального рецидива у больных раком молочной железы	270
<i>Г. П. Генс, Н. И. Моисеева, Е. Ю. Рыбалкина, Т. П. Стромская, А. В. Вайман, Л. П. Овчинников, А. А. Ставровская</i> Белок YB-1 и прогнозирование течения рака молочной железы	271
<i>Г. А. Давыдов, М. Я. Смолярчук, О. Н. Ефимов</i> Сцинтиграфия всего тела, ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ с остеотропными РФП у больных раком молочной железы	272
<i>А. О. Данилов, Л. М. Берштейн, И. А. Балдуева, Е. В. Цырлина, К. Д. Пеньков, Ж. В. Брежнева, В. Ф. Семиглазов</i> Чувствительность рака молочной железы к тамоксифену, эстрадиолу и метформину при оценке в краткосрочных первичных культурах опухолевых клеток	273
<i>А. П. Дмитренко</i> Латеральные отличия Ki-67 при раке молочной железы	274
<i>А. П. Дмитренко, Ю. Н. Кучин</i> Сравнительный анализ выживаемости больных раком молочной железы, перенесших различные типы радикальной мастэктомии	275
<i>Е. М. Добренькая, З. Э. Темиркаева, В. Д. Ничога</i> Влияние рецепторного статуса и пролиферативной активности на прогноз рака молочной железы	276
<i>А. В. Дорошенко, Е. М. Слонимская, Л. И. Мусабеева, Ж. А. Старцева, В. А. Лисин</i> Лучевые повреждения у пациенток, больных раком молочной железы после органосохраняющего лечения с применением интраоперационной электронной и дистанционной гамма-терапии	277

<i>В. В. Евтягин, А. Н. Махсон, А. М. Сдвижков, В. И. Борисов, И. Д. Васильева, Н. Г. Цыганкова, Т. Д. Кропачева, М. А. Секундова, Н. С. Призова</i> Скрининг рака молочной железы в Москве	278
<i>В. А. Ерёмин, М. Е. Евсевьева, Т. В. Яценко, А. С. Пройдакова</i> Рак молочной железы и фенотип: морфологические и иммуногистохимические аспекты проблемы	279
<i>А. П. Загадаев, М. Е. Рязанцев, С. В. Юханов</i> О выборе лечебно-диагностической тактики при непальпируемых опухолях молочных желез	279
<i>Ю. М. Засадкевич, А. А. Бриллиант, С. В. Сазонов</i> Особенности связи эпителиально-мезенхимального перехода и пролиферативной активности в карциномах молочной железы	281
<i>Н. А. Знаткова, Н. В. Коротких, М. Б. Васильев, И. Н. Куликова, Л. С. Мещерякова, Ж. В. Немцова, Д. Ю. Каменев, А. А. Овсянников</i> Брахитерпия в плане комбинированного лечения рака молочной железы	282
<i>П. В. Иваньковская, Е. М. Слонимская</i> Определение рецепторного статуса и пролиферативной активности опухолей в качестве предсказательного критерия у больных раком молочной железы люминальным В типом	283
<i>А. Х. Исмагилов, Р. Ш. Хасанов, А. С. Ванесян, Г. И. Шакирова</i> Этиопатогенетическая профилактика лимфореи после радикальных операций по поводу рака молочной железы	284
<i>Р. Ш. Ишмуратова</i> Значение оценки состояния сторожевого лимфатического узла при раке	285
<i>Е. В. Кайгородова, М. В. Завьялова, В. М. Перельмутер, О. В. Савенкова</i> Особенность содержания фосфорилированных и нефосфорилированных форм шаперона Hsp27 при инвазивном протоковом раке молочной железы	286
<i>С. В. Канаев, В. Ф. Семглазов, С. Н. Новиков</i> Индивидуализированный подход к лучевой терапии рака молочной железы	287
<i>В. Н. Касьяненко, Ю. С. Шатова, О. М. Семилеткин, Е. С. Босенко</i> Бездренажная методика операций при раке молочной железы (радикальной мастэктомии и радикальной резекции молочной железы)	288
<i>О. В. Кокорев, Ю. В. Оганесян, М. М. Шабаева, С. П. Сапрыкина, А. А. Ростовили</i> Использование сцинтиграфии в практике лечения рака молочной железы	289
<i>А. Н. Комарова</i> Многофакторный анализ причин запущенности рака молочной железы у работниц железнодорожного транспорта	290
<i>О. И. Коновнин, М. Ф. Мухаммадеев, В. В. Кириллов</i> Видеоторакоскопия в диагностике и хирургическом лечении рака молочной железы	291
<i>К. В. Коньшев, А. А. Бриллиант, С. В. Сазонов</i> Экспрессия рецепторов к Estrogen и Progesterone клетками карциномы молочной железы в региональных метастазах	292
<i>С. В. Корнев</i> Возможности решения социально-психологических проблем при проведении полихимиотерапии рака молочной железы	293

<i>М.А. Красильников, Д.В. Сорокин, Л.М. Берштейн</i> Регуляция дифференциальной чувствительности к фенформину клеток рака молочной железы	294
<i>Е.Н. Кудина, Е.Е. Самотья, А.И. Котруцз, П.М. Пихут</i> Рак молочной железы и доброкачественные заболевания: клинико-иммунологические сопоставления	295
<i>В.А. Лисин, Л.И. Мусабаява, Е.М. Слонимская</i> Дозиметрическое планирование и результаты применения интраоперационной электронной и дистанционной гамма-терапии при органосохраняющих операциях рака молочной железы	296
<i>В. Макидон, В. Жовмир</i> Метастатический рак молочной железы II стадии	297
<i>Н.А. Максимова, М.А. Арзамасцева</i> Целесообразность применения ультразвукового исследования в диагностике заболеваний молочной железы в амбулаторном режиме	298
<i>Е.В. Малышева, Е.И. Игнатова, М.А. Фролова, Т.Л. Ажикина, С.А. Тюляндин</i> Характеристика BRCA-1 дисфункции при тройном негативном раке молочной железы	299
<i>А.Г. Манихас, А.С. Оганесян, Г.М. Манихас, В.А. Скворцов, С.И. Чикризов, В.А. Писарев, О.И. Федорова</i> Первые результаты применения интраоперационной лучевой терапии в России при органосохраняющем лечении ранних форм рака молочной железы	300
<i>Г.М. Манихас, В.А. Скворцов, Г.М. Манихас, Г.А. Раскин</i> Прогнозирование эффективности эндокринотерапии рака молочной железы у женщин пожилого возраста в зависимости от уровня экспрессии циклина D1 ...	302
<i>Г.М. Манихас, А.Г. Манихас, М.К. Сереброва, П.В. Груздев, С.Г. Савельева</i> Организация скринингового обследования женщин для раннего выявления рака молочной железы в Санкт-Петербурге	303
<i>О.Н. Матчук</i> Особенности экспрессии БТШ27 и БТШ70 в опухолевых стволовых клетках на примере рака молочной железы линии MCF-7	304
<i>Н.Э. Махмудова</i> Видеоторакоскопическая лимфодиссекция парастернальных лимфоузлов в диагностике и лечении рака молочной железы	305
<i>В.М. Мерабишвили</i> Динамика относительной выживаемости больных раком молочной железы на популяционном уровне	306
<i>Г.Ф. Мирясупова, Н.Р. Шаюсупов, Г.А. Хакимов</i> Особенности минерализации костной ткани у больных раком молочной железы ...	307
<i>А.В. Мищенко, И.И. Семёнов, Е.А. Бусько, А.Н. Зайцев</i> К лучевой симптоматике редких форм опухолей молочной железы	307
<i>И.П. Мошуров, А.А. Михайлов, М.Б. Васильев, А.А. Овсянников, С.С. Гусев, А.И. Козлов, Е.Н.З апольская, А.К. Мартынов, Г.А. Азаров, М.М. Васильева</i> Профилактика длительной лимфореи после радикальных операций по поводу рака молочной железы	309
<i>Ф.Ф. Муфазалов, Р.Г. Валеев, Л.Р. Багаутдинова, Р.Н. Хабибуллина</i> Эхография в дифференциальной диагностике опухолей молочных желез	310

<i>С. Н. Новиков, С. В. Канаев, В. Ф. Семиглазов, П. В. Кривортъко, П. И. Крживицкий, Т. Ю. Семиглазова, Е. А. Туркевич, В. Ф. Негусторов</i> Значение радионуклидных методов в диагностике и определении степени распространенности рака молочной железы.....	311
<i>Р. В. Орлова, Н. В. Тюкавина</i> Оценка эффективности паллиативной химиотерапии у больных диссеминированным трижды негативным раком молочной железы.....	312
<i>Д. Д. Пак, Е. А. Рассказова</i> Первичные реконструктивные операции у больных раком молочной железы ...	313
<i>Д. Д. Пак, М. В. Ермощенко</i> Хирургический метод профилактики осложнений после радикальных операций на молочной железе по поводу рака.....	314
<i>Е. Е. Палкина, Е. Н. Алленова</i> Плоскоклеточный рак молочной железы, возможности цитологической диагностики. Описание клинического наблюдения.....	315
<i>Е. Е. Палкина, Е. Н. Алленова, Е. В. Панкова</i> Цитологические и гистологические параллели при диагностике рака молочной железы.....	316
<i>А. А. Пиневиц, М. П. Самойлович, О. А. Шашкова, В. Н. Польшалов, В. Б. Климович</i> Фенотипические и ростовые характеристики мезенхимных стромальных клеток жировой ткани пациентов с опухолями молочной железы.....	318
<i>П. М. Пихут, И. П. Гаврилащенко, А. Г. Кучиеру, Е. Н. Кудина, А. И. Котруцэ</i> Отдаленные результаты консервативного хирургического лечения рака молочной железы.....	319
<i>Ю. В. Пржедецкий</i> Пути достижения максимального эстетического результата кожесохраняющей мастэктомии у онкологических больных.....	320
<i>Ю. В. Пржедецкий, Н. А. Максимова, В. В. Позднякова, О. В. Хохлова</i> Некоторые аспекты применения современных технологий ультразвуковой диагностики в реконструктивной онкохирургии молочной железы и кожи.....	321
<i>Е. А. Рассказова, Д. Д. Пак</i> Подтипы рака молочной железы.....	322
<i>Е. А. Рассказова, Д. Д. Пак</i> Рецидивы после радикальных подкожных мастэктомий.....	322
<i>С. В. Сазонов, Е. А. Новикова, Е. В. Арутюнян</i> Иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии топоизомеразы $\text{P}\alpha$ в клетках карциномы молочной железы.....	323
<i>Э. К. Сарибекян, Д. Д. Пак, С. О. Степанов</i> Прогностическое значение показателя толщины кожи при отечной форме рака молочной железы.....	324
<i>М. А. Секундова, В. И. Борисов, С. А. Поликарпов</i> Лечение операбельного рака молочной железы с тройным негативным фенотипом.....	325
<i>В. Ф. Семиглазов</i> Современные принципы местного и системного лечения рака молочной железы (международные и отечественные рекомендации).....	326

<i>В. Ф. Семиглазов</i> Рекомендации St. Gallen—2013 по лечению рака молочной железы: что дальше?	328
<i>Т. Ю. Семиглазова, В. В. Клименко, Л. В. Филатова, П. В. Криворотько, В. А. Чубенко, В. Г. Иванов, Е. А. Туркевич, А. О. Иванцов, С. Н. Новиков, В. В. Семиглазов, Л. И. Мельник, Р. В. Донских, М. Л. Гершанович, Е. Н. Имянитов, В. Ф. Семиглазов</i> Молекулярные маркеры эффективности предоперационной химиотерапии местно-распространённого рака молочной железы	328
<i>К. А. Симонов, Ж. А. Старцева, Е. М. Слонимская</i> Эффективность комплексного лечения больных операбельным раком молочной железы с применением различного объема адъювантной лучевой терапии.....	329
<i>Л. И. Софрони, В. К. Жовмир, Д. Б. Ткачук, В. А. Макидон, П. М. Пихут, Е. Н. Кудина, Н. Е. Ботнарюк, А. И. Котруцэ, В. Стратан, А. Никорич</i> Гормональный гомеостаз в крови и лимфе у больных раком молочной железы	330
<i>Л. И. Софрони, В. Г. Стратан</i> Иммунный гомеостаз и раковые антигены СЕА и СА -15.3 у больных первично-множественным раком молочных желез	331
<i>Л. Б. Стефанова, А. М. Щербаков, М. А. Красильников</i> Влияние гипоксии на активность Snail-сигнального пути в клетках рака молочной железы	332
<i>М. М. Строженков, В. Г. Черенков</i> Билатеральные и первично-множественные опухоли молочной железы	333
<i>Т. Т. Табагуа, Е. А. Бусько, В. В. Семиглазов, Т. Ю. Семиглазова</i> Инвазивный дольковый рак молочной железы— клиника и лечение	334
<i>Ф. А. Тамаева, А. Г. Терещенко, К. А. Терещенко</i> Возможности инвазивных методик под УЗ контролем в диагностике опухолей молочной железы	335
<i>В. В. Тепляков, В. Ю. Карпенко, А. В. Бухаров, В. А. Державин</i> Ортопедическое пособие у пациентов с метастазами рака молочной железы в кости	336
<i>Д. Б. Ткачук, Л. И. Софрони</i> Эпидемиологические особенности рака молочной железы (РМЖ) с мутацией 15382insC BRCA 1	337
<i>Е. А. Трошенков, Д. Д. Пак, Н. В. Аблицова</i> Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом и сетчатым имплантатом у больных раком молочной железы	338
<i>М. Т. Тухтабоева, А. Н. Абдихакимов, К. М. Гафур-Ахунова, Б. Ш. Адылов, Ш. У. Турдыкулова</i> Анализ встречаемости мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у больных раком молочной железы в Узбекистане	339
<i>Е. В. Тыщенко, Д. Д. Пак, Ф. Н. Усов, А. С. Сухотько</i> Рак молочной железы у мужчин	339
<i>Е. М. Францияни, Ю. А. Геворкян, Н. В. Солдаткина, А. В. Дашков</i> Влияние показателей гидролитической активности, свободнорадикальных процессов и антиокислительной системы перифокальной зоны опухоли молочной железы на подход к органосохраняющему лечению	340

<i>А. С. Фролов, М. В. Шайдоров, А. Н. Морозов</i> Особенности прогноза у пациенток с базальным типом рака молочной железы	341
<i>Ж. Ж. Халимов</i> К вопросу применения Зометы в лечении метастазов рака молочной железы . . .	342
<i>Е. В. Цырлина, О. Г. Крюкова, З. И. Муллахметова, Е. А. Туркевич, И. М. Коваленко, Л. М. Берштейн</i> Вязкость мембран эритроцитов в сопоставлении с уровнем рецепторов стероидных гормонов в опухоли и менструальным статусом больных раком молочной железы	342
<i>Н. В. Чердынцева^{1,3}, Е. А. Малиновская¹, А. А. Иванова¹, П. А. Гервас¹, Е. В. Панферова, И. Н. Одинцова¹, Л. Ф. Писарева¹</i> Генетические факторы предрасположенности к раку молочной железы у разных этнических популяций Сибири	344
<i>В. Г. Черенков, С. А. Тверезовский, А. Б. Петров, Б. Б. Фрумкин</i> Новые технологии удаления малых форм опухолевых заболеваний молочной железы	345
<i>В. Г. Черенков, С. А. Тверезовский, В. В. Иванченко, Б. Б. Фрумкин</i> Новые подходы и выбор методов реконструкции молочной железы	346
<i>Л. А. Чурилова, Л. С. Скрябина, О. А. Кремлева, С. А. Лазарев, В. А. Лубенников, С. Н. Евдокимов, А. А. Половинкин, В. Н. Кузнецова, С. И. Маркосян, Ю. В. Ильина, О. А. Матяш, А. Ф. Лазарев</i> Роль бондроната в лечении метастатической костной болезни у больных раком молочной железы	348
<i>М. М. Шабалева, В. В. Кутуков, Ю. В. Оганесян, С. П. Сапрыкина</i> Использование комбинации препаратов гемцитабин + винорельбин в третьей линии химиотерапии у больных раком молочной железы	349
Раздел 5. ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ, ПЛЕВРЫ И СРЕДОСТЕНИЙ	350
<i>А. Л. Акопов, А. А. Русанов, И. В. Чистяков, М. А. Уртенова, Н. В. Казаков, А. В. Герасин, Г. В. Папаян</i> Эндобронхиальная и интраоперационная фотодинамическая терапия позволяет уменьшить объем резекции при немелкоклеточном раке легкого	351
<i>А. Л. Акопов, А. А. Русанов, А. С. Агишев, Н. В. Казаков, А. Т. Иванов, Ю. П. Чуватова, Е. С. Евдокимова</i> Биопсия объемных образований переднего средостения под ультразвуковым наведением	351
<i>А. А. Аксарин, М. Д. Тер-Ованесов</i> Хирургические аспекты лечения рака легкого	352
<i>А. А. Алексин, В. Э. Хороненко</i> Продленная эпидуральная аналгезия у пациентов пожилого и старческого возраста при открытых торакальных операциях в онкологии	353
<i>А. М. Амиралиев, О. В. Пикин, В. А. Глушко, К. И. Колбанов, Д. А. Вурсол, В. А. Базров, Р. В. Рудаков, В. В. Бармин, А. С. Картовеценко</i> Торакоскопическая лобэктомия при злокачественных опухолях легких	354
<i>Н. Ю. Аристов, А. И. Арсеньев, А. С. Барчук, Р. И. Вагнер, Е. В. Левченко, А. А. Барчук, В. Г. Лемехов, С. В. Канаев, К. Э. Гагуа, О. Ю. Мамонтов, Н. Е. Левченко, С. А. Тарков, А. О. Нефедов, К. А. Костицын</i> Сравнительная оценка эффективности лечения больных раком легкого	355

<i>А. И. Арсеньев, М. Л. Гельфонд, А. А. Барчук, Е. В. Левченко, А. С. Барчук, С. В. Канаев, А. В. Шулепов, К. Э. Гагуа, Т. Н. Шугинова, С. А. Тарков, А. О. Нефедов, К. А. Костицын</i>	
Комплексное лечение злокачественных опухолей центральных бронхов и/или трахеи с использованием эндотрахеобронхиальных хирургических вмешательств, сочетанной химиолучевой и фотодинамической терапии.....	356
<i>В. В. Бармин, В. А. Садовничий, М. Э. Соколов, О. В. Пикин, А. М. Амиралиев</i>	
Возможности тактильного механорецептора в выявлении непальпируемых образований в легких при торакоскопии.....	357
<i>А. А. Барчук, И. А. Фоминцев, А. В. Черная, К. А. Костицын, А. В. Мищенко, А. И. Арсеньев, А. С. Барчук, Е. В. Левченко, В. Н. Хурнин, Н. В. Ляс, В. М. Сухарев, Л. В. Шаплыгин, А. В. Филимонов, Е. В. Билан, К. Э. Гагуа, О. Ю. Мамонтов</i>	
Низкодозная компьютерная томография (НДКТ) в качестве скрининга рака легких (РЛ): первое российское исследование.....	358
<i>Л. В. Болотина, Л. А. Королева, Т. И. Дешикина</i>	
Роль химиотерапии в комбинированном лечении местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).....	359
<i>В. И. Борисов, О. Д. Смирнова, С. Н. Гуров</i>	
Гефитиниб (иресса) в лечении железистого рака легкого.....	360
<i>С. И. Бреништер, В. Ф. Марталог, В. А. Шуткин, К. С. Препелица, С. А. Дорук, В. Ф. Былба, В. В. Ботнарюк</i>	
Диагностические аспекты опухолей средостения.....	361
<i>А. В. Виноградов, В. Ф. Мус, Е. В. Немкова</i>	
Повторное облучение в лечении рака легкого.....	362
<i>Л. Ю. Владимирова, А. Э. Сторожакова</i>	
Опыт применения препарата пеметрексед (алимта) у больных местнораспространенным и метастатическим немелкоклеточным раком легкого.....	363
<i>В. Е. Гольдберг, Н. О. Попова, Е. И. Симолина, П. А. Гервас, Е. А. Дудникова, Д. М. Подплекин, В. В. Высоцкая</i>	
Результаты применения таргетного препарата Гефитиниб в лечении распространенного немелкоклеточного рака легкого в НИИ онкологии СО РАМН.....	364
<i>А. М. Гранов, Л. А. Тютин, Н. А. Костеников, М. С. Тлостанова, Д. В. Рыжкова, М. М. Ходжибекова, А. А. Станжевский, В. Г. Пищик, А. О. Аветисян, О. А. Штуковский, М. И. Мостова, В. В. Зайцев, С. В. Шатик, Б. Л. Жуйков, В. М. Чудаков</i>	
Первый клинический опыт применения ПЭТ с ⁸² Rb-хлори-дом у больных раком легкого, доброкачественными опухолями и туберкулезом ...	365
<i>О. Г. Григорук, А. Ф. Лазарев</i>	
Диагностика опухолевых плевритов у больных без первично выявленного очага: цитологический и иммуноцитохимический методы диагностики.....	366
<i>В. М. Данильян, И. Е. Соловьев, К. В. Каграманова, И. Ю. Лозовая</i>	
К вопросу о судьбе отказавшихся от специального лечения больных с локализованным плоскоклеточным раком легкого.....	367
<i>А. Ю. Добродеев, А. А. Завьялов, С. А. Тузиков</i>	
Отдаленные результаты комбинированного лечения с интраоперационной лучевой терапией у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии.....	368

<i>А. Ю. Добродеев, А. А. Завьялов, С. А. Тузиков</i> Особенности послеоперационного периода у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии при комбинированном лечении с интраоперационной лучевой терапией	369
<i>С. А. Дорук, В. Б. Погонец, В. Ф. Былба, С. И. Бреништер</i> Паравертебральная блокада как компонент лечения хронического болевого синдрома у больных с местнорас-пространенными формами рака легкого.	370
<i>Э. Я. Дружин, В. Г. Прейс, А. Е. Михнин, Н. А. Карасева, Е. С. Федоров</i> Хирургическое лечение рака легкого у больных старческого возраста.	371
<i>С. Н. Кабанов, С. З. Карташов, Г. З. Сергостьяни, Е. М. Непомнящая, С. А. Зинькович, П. Н. Мещеряков, Т. О. Лаптева, И. А. Лейман</i> Значение трансторакальной пункционной биопсии в диагностике опухолей средостения	372
<i>К. Ю. Капицкая, Т. Л. Ажикина, А. А. Пономарева, Н. В. Чердынцева, П. П. Лактионов, Е. Ю. Рыкова</i> Статус метилирования L1 ретротранспозона в циркулирующей ДНК крови для диагностики рака легкого.	373
<i>Т. А. Кармакова, Г. А. Франк, В. В. Скрипник, В. В. Соколов, Р. И. Якубовская</i> MUC1 при предопухолевых нарушениях в бронхиальном эпителии у больных плоскоклеточным раком легкого	374
<i>А. С. Картоvesченко, О. В. Пикин, А. Х. Трахтенберг, К. И. Колбанов, В. А. Глушко, Е. В. Филоненко, А. М. Зайцев, Д. А. Вурсол</i> Хирургическое лечение больных НМРЛ с резектабельными отдаленными метастазами	375
<i>В. Н. Клименко, Г. В. Николаев, А. В. Решетов</i> Первый опыт робот-ассистированных операций в диагностике и лечении внутригрудных новообразований	376
<i>А. Б. Климов, В. М. Рукавичников, Г. В. Хведелидзе, М. В. Гасс</i> Хирургическое лечение больных периферическим раком легкого.	377
<i>К. И. Колбанов, А. Х. Трахтенберг, Г. А. Франк, Л. Э. Завалишина, А. В. Бойко, О. В. Пикин, В. А. Глушко, А. Н. Петров</i> Факторы прогноза и результаты хирургического (комбинированного) лечения больных немелкоклеточным раком легкого.	378
<i>Н. Ф. Кротов, А. Э. Расулов, Б. Т. Мадиев, Б. Б. Усманов, Т. В. Чернышева</i> Применение миниинвазивных вмешательств в диагностике и лечении внутригрудных объемных образований.	379
<i>Ю. Н. Лазутин, С. П. Пыльцин, Т. О. Лаптева, С. А. Зинькович, Т. В. Цокур</i> Изучение значения иммуногистохимической экспрессии тимидилатсинтазы и Ki-67 при аденокарциноме легкого для индивидуализации комплексной терапии.	380
<i>Ю. Н. Лазутин, С. А. Зинькович, Г. З. Сергостьяни, П. А. Анистратов, С. Г. Чилингаряни</i> Результаты одновременного исследования серологических онкомаркеров РЭА и Суфа 21-1 у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ)	381
<i>Ю. Н. Лазутин, Т. О. Лаптева, П. А. Анистратов, С. А. Зинькович, С. П. Пыльцин</i> Иммуногистохимическое исследование опухолевой микроинвазии в кровеносные сосуды при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ)	382

<i>Е. В. Левченко, А. С. Барчук, С. М. Ергнян, В. А. Шутов, А. А. Тришин, А. Н. Рыбас, М. В. Клочков</i> Циркулярная резекция карины трахеи в онкоторакальной хирургии	383
<i>Е. В. Левченко, А. С. Барчук, Р. И. Вагнер, К. Ю. Сенчик, О. Ю. Мамонтов, Н. Ю. Аристидов</i> Место гипертермической химиоперфузии в комплексном лечении злокачественной мезотелиомы плевры	384
<i>Е. В. Левченко, А. С. Барчук, С. М. Ергнян, А. И. Арсеньев, В. А. Шутов, Н. Е. Левченко, А. А. Барчук, М. В. Клочков, А. Н. Рыбас, О. Ю. Мамонтов, К. Э. Гагуа, И. А. Зайцев</i> Бронхопластические вмешательства в хирургии опухолей легких.	385
<i>Е. В. Левченко, А. С. Барчук, Н. В. Левченко, А. И. Семенова, Ю. А. Кулакова, Р. А. Нажмудинов</i> Опыт использования неoadъювантной химиотерапии у больных с немелкоклеточным раком легкого IIIa/IIIb стадии.	386
<i>Е. В. Левченко, С. М. Ергнян, Р. И. Вагнер, А. С. Барчук, В. Г. Лемехов, Л. В. Горохов, И. В. Дунаевский</i> Оперативные вмешательства с резекцией и пластикой легочной артерии при раке легкого.	387
<i>В. М. Мерабишвили</i> Анализ эффективности лечения больных раком легкого на популяционном уровне	388
<i>А. В. Нохрин, А. В. Чеботарь, Э. Я. Друкин, Н. А. Карасева</i> Осложнения онкоортопедических вмешательств у больных с саркомами грудной стенки	389
<i>Н. А. Оськина, Е. Ю. Кирс, А. Ф. Лазарев, В. Д. Петрова, В. С. Дорошенко, В. В. Козлов, М. Л. Филипенко</i> Изучение встречаемости соматических мутаций в гене EGFR при немелкоклеточном раке легкого в Западно-Сибирском регионе России	390
<i>О. В. Панкова, В. М. Перельмутер, О. В. Савенкова, С. А. Тузиков, С. А. Васильев, Н. А. Скрябин, Е. В. Денисов</i> Особенности базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии бронхиального эпителия при плоскоклеточном раке легкого.	391
<i>С. В. Петров, М. Г. Гордиев</i> Результаты морфоиммуногистохимической и молекулярно-биологической диагностики аденокарцином лёгкого в Приволжском федеральном округе	392
<i>О. В. Пикин, А. Х. Трахтенберг, К. И. Колбанов, В. А. Глушко, А. М. Амралиев</i> Возможности хирургического метода в лечении метастатических опухолей легких.	393
<i>О. В. Пикин, Л. В. Болотина, В. А. Глушко, К. И. Колбанов, Л. А. Королева, Д. А. Вурсол</i> Первый опыт внутривидеальной гипертермической химиотерапии у больных с опухолевым поражением плевры	394
<i>Д. Н. Пилькевич, А. С. Медяков, Д. М. Гатаутов, Г. В. Гиллер, Н. Ю. Горбунов</i> Видеоторакоскопия в выявлении и лечении опухолевых плевритов.	395
<i>Н. В. Полякова, Н. Н. Булгакова, О. В. Черемисина</i> Диагностика патологических изменений в культуре резеци-рованного bronха методом локальной флуоресцентной спектроскопии	396

<i>А.А. Пономарева, Е.Ю. Рыкова, Н.В. Чердынцева, Т.Э. Скворцова², А.Ю. Добродеев, А.А. Завьялов, С.А. Тузинов, В.В. Власов, П.П. Лактионов</i> Эпигенетические изменения в циркулирующих ДНК как потенциальные маркеры для диагностики и мониторинга рака легкого	397
<i>М.И. Попов, Д.А. Блинов</i> Анатомическая сегментэктомия при периферическом раке легкого 1 стадии как альтернатива лобэктомии	398
<i>М.И. Попов, В.В. Шевцов, К.А. Никулин, В.Н. Гриневич</i> Солитарная фиброзная опухоль плевры: диагностика и лечение	399
<i>М.И. Попов, К.А. Никулин</i> Роль видеоторакоскопических резекций легкого и открытой анатомической сегментэктомии в диагностике и лечении злокачественных новообразований легких	400
<i>С.А. Проценко, А.В. Рудакова, Ф.В. Моисеенко, Е.В. Левченко, Д.Е. Мацко, А.О. Иванцов, И.И. Семенов, А.Г. Иевлева, Н.В. Митюшкина, А.В. Того, А.В. Новик, Е.Н. Имянитов, В.М. Моисеенко</i> Гефитиниб: эффективность затрат терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутацией гена EGFR (результаты фармакоэкономического анализа)	401
<i>С.П. Пыльцин, Ю.Н. Лазутин, Г.З. Сергостьяни, С.А. Зинькович, С.Н. Кабанов</i> Результаты применения химиоиммунотерапии железистого рака легкого	402
<i>Ю.А. Рагулин, Ю.С. Мардынский, В.Н. Медведев, В.С. Усачев, Д.В. Кудрявцев, Д.В. Гоголин</i> Комбинированное лечение рака легкого	403
<i>С.В. Рыков, Д.С. Ходырев, И.В. Пронина, Т.П. Казубская, В.И. Логинов, Э.А. Брага</i> Новые гены микроРНК, подверженные метилированию в опухолях легкого	404
<i>Е.И. Сигал, А.М. Сигал, М.В. Бурмистров, В.Н. Никишов, В.П. Потанин, Р.Е. Сигал, Т.Л. Шаранов</i> Видеоторакоскопия в диагностике и лечении предопухолевых и опухолевых заболеваний вилочковой железы	405
<i>В.В. Соколов, Л.В. Телегина, А.Х. Трахтенберг, О.В. Пикин, В.Э. Хороненко, Н.А. Осипова, Г.А. Франк, А.В. Бойко</i> Методы эндобронхиальной хирургии и фотодинамической терапии (ФДТ) при ранних и стенозирующих злокачественных опухолях трахеи и бронхов	406
<i>В.В. Соколов, Л.В. Телегина, А.А. Гладышев, Р.И. Якубовская, Т.А. Кармакова, Н.Н. Волченко, Н.Н. Булгакова</i> Эндоскопическая (WLI, AFI, NBI, LFS, IHB) и иммуноцитохимическая (MUC 1) диагностика и лечение раннего центрального рака легкого	407
<i>Е.П. Соловьева, С.М. Асахин, М.Ю. Вальков</i> Время до старта терапии как фактор прогноза выживаемости больных с местно-распространенным неоперабельным раком легкого	409
<i>Н.Ю. Спиченко, Ю.Н. Лещенко, В.М. Бурик, Т.И. Чеботарёва, О.А. Шараевский</i> Стереотаксическая абляционная радиотерапия(SABR) больных с немелкоклеточным раком легких на роботизированной системе КиберНож	410
<i>Л.В. Телегина, В.В. Соколов, О.В. Пикин, В.Э. Хороненко</i> Комбинированные методы эндотрахеобронхиальной хирургии и стентирования при стенозирующем раке трахеи и бронхов	411

<i>С. Д. Фокеев, А. Ф. Лазарев, А. А. Максименко</i> Эффективность алгоритма лечения мелкоклеточного рака легкого Т3N0-3M0 ...	412
<i>Г. А. Цыбырниэ, В. А. Мадан</i> Механический шов в хирургии рака гортани.....	413
<i>В. Ф. Чернат, В. Ф. Былба, М. К. Габуня, В. Марталог, С. А. Дорук, С. И. Бреништер</i> Проблема раннего выявления рака легких в Республике Молдова.....	414
<i>А. В. Черниченко, А. В. Бойко, И. А. Мещерякова, Н. М. Бычкова, В. А. Герасимов</i> Опыт лучевого лечения очаговых новообразований легких с использованием системы активного контроля дыхания.....	415
<i>С. Г. Чилингаряни, Г. З. Сергостьяни, Т. Г. Айрапетова</i> Сравнительная эффективность и преимущества применения Гемцитабина (Гемза ра) в платиносодержащей схеме химиотерапии при лечении местнораспространенного плоскоклеточного рака легкого	416
<i>А. А. Шикеева, Т. В. Кекеева, Л. Э. Завалишина, Ю. Ю. Андреева, Г. А. Франк</i> Молекулярно-генетические изменения у пациентов с немелкоклеточным раком легкого.....	417
<i>С. А. Шинкарев, Е. В. Шинкарева, Г. Г. Махортова</i> Клинический случай применения препарата Гефитиниб в качестве 2-й линии терапии у больного мНМРЛ с мутацией EGFR.....	418
<i>Б. Ю. Юсупов, Ш. Н. Хатамов, Д. А. Алиева</i> Роль вирусов в возникновении рака гортани	419
<i>Н. А. Яицкий, А. А. Русанов, Н. В. Казаков, А. В. Герасин, М. А. Уртеннова, С. В. Одинцова, А. Л. Акопов</i> Эндобронхиальное лечение неоперабельного рака легкого с применением фотодинамической терапии	420

ОНКОЛОГИЯ XXI ВЕКА — ОТ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов
Том I, СПб. 2013

*Материалы для издания собраны и подготовлены к печати сотрудниками
отдела организации противораковой борьбы
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России»
Ответственный за издание проф. В.М. Мерабишвили*

Корректор *Т. Д. Зубкова*

Подписано к печати 7 июня 2013 г.

Формат 60x90¹/₈
Гарнитура АРСGalatondC. Объем 448. Усл. печ. л. 56.
Тираж 1000 экз. Заказ № 269.

Отпечатано в ООО ИПП «Ладога»
191028, Санкт-Петербург, ул. Пестеля, д. 13/15, лит. Б, пом. 6Н

Материалы съезда представлены в авторской редакции
