
ПОСТЕРЫ

Содержание

1. Сравнительное изучение фармакокинетики и безопасности воспроизведенного препарата бевацизумаба
Орлов С.В., Бурдаева О.Н., Нечаева М.Н., Печень А.П., Копп М.В., Котив Б.Н., Строяковский Д.Л., Шевелева Л.П., Тюлядин С.А., Фролова М.А., Гладков О.А., Хоринко А.В., Прокопенко Т.И., Шаповалова Ю.С., Жевлакова И.А., Коваленко Н.В. 187
2. Первая линия химиотерапии доцетакселом метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (МКРРПЖ)
Королева И.А., Копп М.В., Липаева Е.М. 187
3. Молекулярно-генетические маркеры, как мишени таргетной терапии меланомы
Цыганова И.В., Мазуренко Н.Н. 187
4. Роль противоопухолевой терапии в комплексном лечении меланомы кожи
Франциянц Е.М., Розенко Л.Я., Позднякова В.В., Кошелева Н.Г., Бандовкина В.А. 188
5. Опыт терапии метастатической узельной меланомы
Назарова В.В., Орлова К.В., Утяшев И. А., Демидов Л. В. 188
6. Модуляция аутофагии как новый подход к повышению химиочувствительности метастатической меланомы в экспериментальных условиях
Рябая О. О. 189
7. Химиолучевая терапия в лечении больных местнораспространенным раком прямой кишки – возможности и перспективы
Ерыгин Д.В., Бердов Б.А., Невольских А.А., Титова Л.Н., Смирнова С.Г., Рухадзе Г.О. 189
8. Экспрессионный анализ пяти микроРНК в колоректальном раке различных стадий
Поспехова Н. И., Шельгин Ю.А., Шубин В.П., Ачкасов С.И, Цуканов А.С., Кашников В.Н., Фролов С.А., Кашина И.Ю., Сушков О.И. 191
9. Интраоперационная лучевая терапия фотонной радиохирургической системой при первичном и рецидивном раке прямой кишки: непосредственные и годовичные результаты
Казанцева М.В., Потемин С.Н., Уваров И.Б., Василенко И.Н., Грицаев Е.И., Дудка А.С., Виниченко А.В., Мурашко Р.А., Каушанский В.Б., Ермаков Е.А. 191
10. Повышение эффективности конформной радиотерапии рака предстательной железы путем использования гипофракционирования дозы
Метелев В.В., Вершинский Д.В. 192

11. Первый опыт проведения стереотаксической радиотерапия больных раком поджелудочной железы <i>Медведев С.В., Ткачёв С.И., Знаткова Я.Р., Романов Д.С., Юрьева Т.В., Гутник Р.А., Яжгунович И.П., Бердник А.В., Быкова Ю.Б.</i>	192
12. Первый опыт стереотаксической радиохирургии у больных с метастатическим поражением легких <i>Ткачёв С.И., Медведев С.В., Герасимов Ю.А., Борисова Т.Н., Романов Д.С., Быкова Ю.Б., Булычкин П.В., Юрьева Т.В., Гутник Р.А., Яжгунович И.П., Бердник А.В.</i>	193
13. Лекарственная терапия больных раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга <i>Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А., Москвина Е.А., Бекашев А.Х., Карахан В.Б., Михина З.П., Медведев С.В.</i>	193
14. Результаты сравнительного клинического исследования эффективности и безопасности биоаналога Ритуксимаба – Ацеллбия® - и препарата Мабтера® у больных в-клеточной неходжкинской лимфомой <i>Зарицкий А.Ю., Алексеев С.М., Капланов К.Д., Логинов А.Б., Косинова М.В., Милованов В.В.</i>	194
15. Эффективность геля-пленки «элима» в сравнении со стандартным лечением кремом «Витамин Ф99» у больных с ладонно-подошвенным синдромом, развившимся на фоне противоопухолевой терапии: результаты пилотного многоцентрового исследования <i>Никитина Т.П., Базин И.С., Белоногов А.В., Колесников Г.П., Панина М.В., Борисов П.С., Курбатова К.А., Ионова Т.И.</i>	196
16. Гипофибринолиз как основной фактор риска тромбоэмболических осложнение у онкологических пациентов <i>Петрова О.Ю., Суханов В.А, Бурлева Е.А.</i>	197
17. Значение тьюбингенских методов микроскопически контролируемой хирургии для россии и других стран СНГ <i>Белова И.А.</i>	197
18. Маммосцинтиграфия как ранний маркер эффективности неoadьювантного лечения рака молочной железы <i>Брянцева Ж.В., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф., Новиков С.Н., Криворотько П.В., Семиглазова Т.Ю., Труфанова Е.С., Котова З.С.</i>	197
19. Идентификация нового опухолевого супрессора почечноклеточной карциномы <i>Малаева Д., Ковалева О., Кжышковска Ю., Грачев А.</i>	198
20. Оптимизация объема хирургического лечения у больных раком шейки матки <i>Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г., Ляпунов А.Ю.</i>	199
21. Новые техники органосохраняющих операций на молочной железе. Применении «Лоскута без названия» (“No name flap”) у женщин, больных раком молочной железы <i>Иванов В.Г., Волох М.А. , Федосов С.И., Ермилова Е.В., Иванова О.А., Жильцова Е.К.</i>	199

22. Оценка результатов применения эндовидеокомплекса при выполнении центральной шейной лимфодиссекции у больных с раком щитовидной железы в сравнении с традиционной хирургической методикой <i>Гащенко А.Д., Нефедов О.Н., Абян П.И., Костюк Р.Е., Овсиенко П.Г. Забунян Г.А.,</i>	200
23. Современные аспекты лечения стенозов гортани и трахеи после функционально-щадящих операций <i>Кожанов Л.Г., Соколов В.В., Беков М.Т.</i>	201
24. Возможности ультразвукового исследования в определении параметральной инвазии при раке шейки матки <i>Баринаева Е.В., Чекалова М. А.</i>	201
25. Данные количественной эластометрии фокусированным акустическим импульсом в диагностике новообразований печени <i>Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Лепэдату П.И., Вишленкова Е.А.</i>	202
26. Информативность ультразвуковой эластографии новообразований печени <i>Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Лепэдату П.И., Вишленкова Е.А.</i>	203
27. Диагностическая панель молекулярно-генетических маркёров для выявления наследственной предрасположенности к развитию рака молочной железы и рака яичников <i>Батенева Е.И., Трофимов Д.Ю. Любченко Л.Н.</i>	204
28. Клональная эволюция опухоли молочной железы в процессе неoadъювантной химиотерапии <i>Литвяков Н.В., Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Ивановская П.В., Слонимская Е.М., Чердынцева Н.В.</i>	205
29. Формирование групп риска рака молочной железы с учётом отличительных медико-генетических факторов у женщин Алтайского края <i>Петрова В.Д., Селезнёва И.А., Михеева Н.А., Соколова Е.А., Боярских У.А., Кострыкина Н.А., Филиппенко М.Л., Лазарев А.Ф.</i>	206
30. Гетерогенность рака молочной железы I-стадии: биологическое и прогностическое значение <i>Колядина И.В., Поддубная И.В., Франк Г.А., Комов Д.В., Карселадзе А.И., Ермилова В.Д., Вишневецкая Я.В.</i>	207
31. Полиморфизмы тимидилатсинтетазы и гена тр 53 в качестве индивидуальных прогностических факторов у больных местно-распространённым раком желудка <i>Удилова А.А., Залетаев Д.В., Хоробрых Т.В., Немцова М.В.</i>	208
32. Ингибиторы протеолиза в ликворе больных злокачественными глиомами после двух видов локальной интраоперационной химиотерапии <i>Козлова Л.С., Франциянц Е.М., Атмачиди Д.П., Горбунова Т.А.</i>	208
33. Полиморфизмы гена тр53 и аллельный дисбаланс локуса 17p13.1 в качестве индивидуальных прогностических критериев при раке желудка <i>Удилова А.А., Немцова М.В., Залетаев Д.В., Хоробрых Т.В.</i>	209

34. МикроРНК в канцерогенезе опухолей гортани <i>Никитина Е.Г., Черемисина О.В., Уразова Л.Н.</i>	210
35. Литий как фактор сопряжения нарушений минерального и углеводного гомеостаза при злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей <i>Ерлыкина Е.И., Обухова Л.М., Алясова А.В., Горшкова Т.Н., Французова В.П.</i>	210
36. Особенности экспрессии маркеров эпителиально-мезенхимального перехода и метастатического потенциала случаев базальноподобного рака молочной железы <i>Засадкевич Ю.М., Бриллиант А.А., Сазонов С.В.</i>	211
37. Применение тестов на основе технологии пиросеквенирования в онкологии <i>Дрибноходова О.П., Миронов К.О., Дунаева Е.А., Шипулин Г.А.</i>	211
38. Полиморфизм гена фактора некроза опухолей TNF влияет на выраженность депрессии среди операбельных больных РМЖ <i>Маливанова Т.Ф., Ткаченко Г.А., Родионова М.В., Мазуренко Н.Н., Воротников И.К.</i>	212
39. Роль молекулярно-генетического исследования при раке молочной железы <i>Снигирева Г.П., Агаджанян А.В., Новицкая Н.Н., Новикова Е.И., Румянцева В.А., Тельшева Е.Н., Хазинс Е. Д.</i>	213
40. Микроматричное исследование связи генного полиморфизма и изменение экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости в опухоли молочной железы при проведении неoadъювантной химиотерапии <i>Цыганов М.М., Литвяков Н.В., Дерюшева И.В., Слонимская Е.М., Чердынцева Н.В.</i>	213
41. Определение ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов в генах FGFR2, LSP1, хромосомных локусах 2Q35, 5Q11, 8Q24, 16Q12 с развитием рака молочной железы в российской популяции <i>Батенева Е.И., Мещеряков А.А., Кадочникова В.В, Трофимов Д.Ю., Рагимов А.А., Любченко Л.Н.</i>	214
42. К вопросу о чувствительности сывороточного опухолевого маркера HE4 для диагностики рака яичников <i>Кацюба М.С., Хасанов Р.Ш., Усманова Г.А., Ахметзянова А.Ф., Панов А.В., Кобзева И.Г.</i>	215
43. Уровень эстрогенов и их метаболитов в инфицированной ткани яичников у женщин больных раком тела матки <i>Моисеенко Т.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Комарова Е.Ф., Вовкочина М.А.</i>	215
44. Сравнительный анализ информативности методов морфологической верификации опухолей панкреатодуоденальной зоны <i>Алексейцев А.В., Мейлах Б.Л.</i>	216
45. Жидкостная цитология в диагностике рака мочевого пузыря <i>Леонов М.Г., Шелякина Т.В., Тхагапсо А.А., Ершова Я.Х.-Б., Беляева С.А.</i>	216
46. Зависимость степени злокачественности гастроинтестинальных стромальных опухолей от генетического профиля опухоли <i>Гагарин И.М., Баринов А.А., Швейкин А.В., Цепенщикова Е.О., Савелов Н.А., Гриневич В.Н., Демидова И.А.</i>	217

47. Оценка степени гетерогенности уровня экспрессии генов ERCC1 И VEGF-A у пациентов с немелкоклеточным раком легкого <i>Смирнов С.Ю., Бабенко А.С., Пашкевич А. М., Смолякова Р.М.</i>	218
48. Клинико-морфологические особенности рака легкого при туберкулёзе <i>Александров Б.О., Аветисян А.О., Орлова Р.В.</i>	218
49. Значение иммуноцитохимического метода при диагностике первичных и метастатических опухолей в плевральной жидкости <i>Григорук О.Г., Дударенко С.В., Лазарев А.Ф.</i>	219
50. Особенности патоморфоза при сонодинамической химиотерапии на этапах лучевого лечения рака слизистой полости рта <i>Розенко Л.Я, Непомнящая Е.М., Тодоров С.С., Гусарева М.А., Франциянц Е.М. Комарова Е.Ф, Крохмаль Ю.Н. , Донская А.К.</i>	220

Сравнительное изучение фармакокинетики и безопасности воспроизведенного препарата бевацизумаба

Орлов С.В.¹, Бурдаева О.Н.², Нечаева М.Н.², Печеный А.П.³, Копп М.В.⁴, Котив Б.Н.⁵, Строяковский Д.Л.⁶, Шевелева Л.П.⁷, Тюляндин С.А.⁸, Фролова М.А.⁸, Гладков О.А.⁹, Хоринко А.В.¹⁰, Прокопенко Т.И.¹⁰, Шаповалова Ю.С.¹¹, Жевлакова И.А.¹¹, Коваленко Н.В.¹².

Место работы: ¹ГОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова МЗ РФ, г. Санкт-Петербург; ²ГУЗ «Архангельский областной клинический онкологический диспансер, г. Архангельск; ³БУЗ ОО «Орловский онкологический диспансер»

Эл. почта: orloff-sv@mail.ru

Цель: Сравнить фармакокинетику (ФК) и безопасность препарата BCD-021 (бевацизумаба производства ЗАО «БИОКАД», Россия), представляющего собой воспроизведенный препарат (биоаналог) широко используемого в онкологической практике препарата Авастин® (Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд., Швейцария), с оригинальным препаратом.

Материал и методы: Исследование представляло собой многоцентровое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование в сравнении препаратом Авастин®. Пациенты получали лечение по следующей схеме: BCD-021 или Авастин® 15 мг/кг в/в капельно + паклитаксел 175 мг/м² в/в + карбоплатин для АUC 6 мг/мл·мин в/в, в день 1 3-недельного цикла.

Результаты: В исследование было включено 28 пациентов (19 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 42 до 74 лет с верифицированным диагнозом распространенного неплоскоклеточного НМРЛ (стадии IIIb/IV). Пациенты получили по 1 циклу терапии и продолжают в настоящее время лечение по той же схеме. В ходе анализа безопасности (проводился на протяжении 1-го цикла терапии, при этом учитывались серьезные нежелательные явления (СНЯ) на протяжении первых 2-х циклов) установлена эквивалентность профилей безопасности испытываемых препаратов. Среди нежелательных явлений (НЯ) наиболее часто встречались явления гематологической токсичности (нейтропения у 78,6% и 64,3% пациентов и лейкопения у 64,3% и 42,9% в группах BCD-021 и Авастина®, соответственно), реже — гипергликемия (у 28,6% и 14,3%), повышение активности АСТ (только в группе BCD-021 у 14,3%), АЛТ (только в группе BCD-021 у 21,4%), ЩФ (только в группе BCD-021 у 14,3%) и ЛДГ (у 14,3% и 7,1%, соответственно), артериальная гипертензия до 178/82 мм рт. ст, алопеция, периферическая невропатия, артралгии, слабость и прочие. Все явления были ожидаемыми, большинство имело легкую и умеренную степень тяжести. Среди СНЯ в группе BCD-021 был выявлен 1 случай пневмонии 3 ст. и легочного кровотечения с летальным исходом, в группе сравнения — 1 случай нейросенсорной тугоухости 4 ст. и легочного кровотечения с летальным исходом. Статистически значимых различий между группами не было выявлено ни по одному из НЯ.

Анализ ФК (проводился на протяжении 1-го цикла терапии) показал, что после однократного введения каждого из препаратов концентрации бевацизумаба в крови пациентов изменяются идентичным образом. Статистическое сравнение, проведенное в соответствии с международ-

ными рекомендациями по исследованию биоаналогов (ЕМЕА/СНМР/ВМWP/42832/2005), позволило установить, что 90% ДИ для отношения средних геометрических AUC_{0–504} испытываемых препаратов составляет 80,0–118,3%, что соответствует установленным пределам эквивалентности 80–125%. Прочие ФК показатели препаратов (C_{max}, T_{max}, T_{1/2}) также не имели статистически значимых различий.

Заключение: Воспроизведенный препарат бевацизумаба (ЗАО «БИОКАД», Россия) по своему профилю безопасности и ФК свойствам эквивалентен оригинальному препарату Авастин®.

Первая линия химиотерапии доцетакселом метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (МКРРПЖ)

Королева И.А., Копп М.В., Лунаева Е.М.

Место работы: Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара

Молекулярно-генетические маркеры, как мишени таргетной терапии меланомы

Цыганова И.В., Мазуренко Н.Н.

Место работы: ФГБУ «РОИЦ им.Н.Н.Блохина» РАМН

Эл. почта: ivtsyganova@mail.ru

Введение: Меланома отличается большой клинико-морфологической гетерогенностью и спектром молекулярно-генетических нарушений. В 70% меланомы кожи имеет место гиперактивация сигнального пути RAS-RAF-MEK-ERK, при этом могут быть активированы онкогены BRAF, NRAS, KIT. Основная роль в патогенезе увеальной меланомы принадлежит генам GNAQ и GNA11, кодирующим альфа-субъединицы G-белков, участвующих в сигналинге дифференцировки меланоцитов. В последние годы появилась возможность улучшить результаты лечения меланомы благодаря выявлению потенциальных онкогенов-мишеней таргетной терапии: проводится терапия меланомы кожи вемулофенибом и дабрафенибом при мутации V600E BRAF, иматинибом при мутациях 11 и 13 экзонов KIT. Получены первые данные о терапии меланомы с мутациями генов NRAS, GNAQ, GNA11 и нетипичными мутациями BRAF с помощью ингибиторов MEK.

Цель работы: Характеристика мутаций генов BRAF, NRAS, KIT, PDGFRA, KRAS, GNAQ, GNA11 в меланомах различной локализации и определение чувствительности к таргетным препаратам.

Задачи исследования: Определение частоты мутаций онкогенов в опухолевой ДНК меланомы кожи и глаза и сопоставление генетических данных с клинико-морфологическими особенностями заболевания.

Материалы и методы: Исследовано 110 меланом кожи (из них 7 акральных), 10 мукозальных и 30 меланом глаза (27 увеальных и 3 конъюнктивальных). Мутации определяли в ДНК, которую выделяли с помощью макродиссекции срезов первичных опухолей или метастазов, в ПЦП с последующим секвенированием.

Результаты и обсуждение: Мутации BRAF выявлены в 59% меланомы кожи, в 29% акральных и 10% мукозальных. Помимо V600E обнаружены замены V600K, K601V

и I592M (впервые). Мутации NRAS (Q61R/K) выявлены в 12% меланомы кожи, в 29% акральных и 10% мукозальных. Средний возраст пациентов с мутацией BRAF (51,6 г.) ниже, чем с мутацией NRAS (64,6 г.). Мутации KIT выявлены в 1% меланомы кожи, 30% мукозальных меланом, но отсутствовали в акральных, что необычно. В беспигментных эпителиоидных акральной и мукозальной меланоме впервые обнаружена silent мутация V824V PDGFRA. Мутация G13D KRAS выявлена в меланоме кожи у пациентки с ПМЗО. В 27% меланомы кожи мутации указанных онкогенов отсутствовали. Мутации GNAQ (чаще Q209P) выявлены в 41% и мутации GNA11 (преимущественно Q209L) в 44% увеальных меланом; в одном случае (3,6%) выявлена мутация KIT. Мутации BRAF и NRAS отсутствовали в увеальных, но выявлены в двух меланомах конъюнктивы. **Выводы:** Анализ частоты и спектра мутаций онкогенов в ДНК меланомы кожи и глаза у российских больных показал молекулярную гетерогенность меланом, были выявлены новые мутации. Полученные результаты необходимы и используются для выбора тактики лечения различных вариантов меланомы.

Роль противоопухолевой терапии в комплексном лечении меланомы кожи

Франциянц Е.М., Розенко Л.Я., Позднякова В.В., Кошелева Н.Г., Бандовкина В.А.

Место работы: ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Эл.почта: super.gornton@yandex.ru

Цель: Улучшение результатов лечения меланомы кожи за счет использования дистанционной гамматерапии (ДГТ), неоадьювантных и/или адьювантных вариантов полихимиотерапии (ПХТ).

Методы: Обследованы 88 больных с верифицированной меланомой на коже туловища и конечностей. По виду лечения больные были распределены на 2 группы. Стадии IIa–b встречались в 83% и 78% случаях в 1 и 2 группе соответственно, а IIIa — 17% и 22% случаев соответственно. Эпителиоподобная, невоидная и беспигментная меланомы кожи встречались у 60,2%, 23,9 и 15,9%. Распределение меланомы кожи по формам роста, локализации и размерам сопоставимы.

1 группе (47 больных) проводилась операция и адьювантно-иммунотерапия интерфероном (ИФ) по схеме. 2 группе (41 больных) проводилась неоадьювантная ПХТ, ДГТ на очаг и лимфоузлы в дозе 40 Гр, операция и адьювантно-ПХТ + ИФ по схеме. Схема полихимиотерапии включала: дакарбазин 800 мг/м² (1 день); цисплатин 20 мг/м² и винбластин 1,6 мг/м². (1–5 дни).

В образцах ткани меланомы изучали степень патоморфоза, и проводили иммуногистохимические исследования, определяя экспрессию Ki-67, p53 и маркера меланомы HMB-45.

Результаты: В 1 группе локальные и регионарные рецидивы, висцеральные метастазы выявлены соответственно в 53,2; 19,1 и 14,9% случаях. При этом во 2 группе процент выявления локальных и регионарных рецидивов, висцеральных метастазов составил 21,9% ($p < 0,05$); 7,3% ($p < 0,1$) и 17,1% соответственно. Медиана выявления признаков генерализации в 1 группе была $8,7 \pm 2,3$ месяцев, во 2 — $28 \pm 2,3$ месяца ($p < 0,05$)

Морфологически во 2 группе по сравнению с 1-й выявлены некробиотические и дистрофические процессы, очаги

фиброза, снижение митотической активности, изменения, характерные для патоморфоза II–III степени. Обнаружено снижение экспрессии маркеров пролиферации Ki-67, индукции апоптоза p53 и маркера меланомы HMB-45 соответственно до 74,7%, 68,7% и 75,5% против экспрессии этих маркеров в ткани меланомы больных 1-й группы — 93,2%, 83,5% и 95,5%.

В ткани меланомы кожи достоверно увеличилось содержание МДА, хотя и оставалось в 3,2 раза ниже, чем в интактной коже. Возросла общая активность СОД при равном увеличении активности Mn-зависимого и Cu-Zn-зависимого изоферментов. При этом активность последнего достигла показателя в интактной ткани. Нормализовались активности каталазы и СПА, а также содержание витаминов Е и А.

Заключение: Несмотря на известную устойчивость меланомы кожи к цитостатикам и ДГТ включение в традиционную схему инициального химиолучевого лечения и адьювантной химиотерапии целесообразно и эффективно. Об этом свидетельствует уменьшение числа локорегионарных рецидивов, увеличение сроков до генерализации процесса, снижение экспрессии маркеров пролиферации и апоптоза, а также изменение свободнорадикальных процессов в сторону нормализации баланса системы.

Опыт терапии метастатической увеальной меланомы

Назарова В.В., Орлова К.В., Утяшев И.А., Демидов Л.В.

Место работы: ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

Эл.почта: jezerovel@gmail.com

Увеальная меланомы — опухоль нейроэктодермального происхождения, развивающаяся из меланоцитов увеального тракта (хориоидеи, цилиарного тела, радужки). Заболеваемость увеальной меланомой в мире по данным различных авторов колеблется от 2,3 до 7 человек на 1 млн. населения. Увеальная меланомы отличается от меланомы кожи и меланомы слизистых, как по клиническому течению, так и по молекулярно — генетическим свойствам. И если в лечении метастатической меланомы кожи достигнуты значительные успехи, созданы и зарегистрированы ингибиторы серин-треонин киназы BRAF и блокаторы иммунологического надзора: анти-CTLA-4 и анти-PD-1/PD-L1, то для увеальной меланомы активно проводят поиск новых мишеней направленной противоопухолевой терапии. Понимание механизмов внутриклеточной передачи сигнала в опухоли и современные достижения биотерапии позволят создать новые подходы в лечении метастатической увеальной меланомы. Однако до их внедрения в клиническую практику пройдет ещё много лет. Опыт лечения таких пациентов в РОНЦ РАМН свидетельствует о том, что временной фактор является очень важным. До процесса метастазирования увеальной меланомы проходят годы, но течение метастатической болезни оказывается стремительным. Средняя продолжительность жизни пациентов с метастатической увеальной меланомой по данным различных исследований колеблется от 3,7 до 24 месяцев. До сих пор нет единых общепризнанных стандартов лечения метастатической увеальной меланомы и подбор терапии для каждого пациента основывается на опыте отдельных онкологов, а не редко только офтальмологов. Поэтому вопрос химиотерапии увеальной меланомы по прежнему остаётся актуальным.

Цель: Поиск наиболее оптимального режима терапии метастатической увеальной меланомы

Задачи: 1) Анализ ретроспективного материала (данные архива РОНЦ с 1991 г. по 2010 г.) 2) Оценить эффективность и токсичность методов лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой 3) На основании проведенного анализа выработать алгоритм лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой.

Материалы и методы: Проведён ретроспективный анализ пациентов с МУМ получивших лечение в ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1991 г. по 2010 г. Для проведения сравнительной оценки эффективности и токсичности выбраны ретроспективные группы из 33 пациентов. В работе проанализирована эффективность и токсичность пяти методов лечения: 1 группа (n=13) ПХТ (полихимиотерапия): дакарбазин 800 мг/м², цисплатин 20 мг/м², винбластин 2,0 мг/м² в/в, кап. С 1 по 4 день. 2 группа (n=6) ХТ+ИТ (химиотерапия+иммунотерапия) дакарбазин 1000 мг/м² в первый день, далее интерферон альфа 10 млн. МЕ ежедневно с 1 по 10 день. 3 группа (n=7) ХТ (химиотерапия): монотерапия мустофораном в дозе 100 мг/м² 1 раз в неделю, в течение 3 недель, с последующим перерывом в 4–5 недели; поддерживающая доза — 100 мг/м² 1 раз в 3 недели 4 группа (n=7) локорегиональная терапия: химиоэмболизация и хирургическое удаление метастазов.

Результаты: В 1 группе ПХТ: медиана времени до прогрессирования (ВДП) составила 4 мес., медиана общей продолжительности жизни от момента начала лечения (ОВ) составила 12 мес. У 2 из 13 (15,3%) пациентов проведена редукция доз химиопрепаратов в связи с нейтропенией и лейкопенией 4 ст. (токсичность оценивалась по критериям NCI CTC v.3). Во 2 группе ХТ+ИТ: медиана ВДП составила 3 мес., медиана ОВ составила 12 мес. Ни у одного из пациентов не наблюдалось токсичности 3–4 степени на фоне лечения. В 3 группе ХТ: медиана ВДП составила 3 мес., медиана ОВ составила 8 мес. У всех 7 пациентов (100%) наблюдалась тромбоцитопения 4 ст. В 4 группе локорегиональных методов лечения: медиана ВДП составила 3 мес., медиана ОВ составила 8 мес. У всех пациентов после химиоэмболизацию возникала боль в животе разной степени выраженности, что требовало дополнительного ведения опиоидных анальгетиков.

Заключение: Учитывая отсутствие преимуществ полихимиотерапии перед монохимиотерапией или химиотерапии в комбинации с иммунотерапией, среди пациентов с метастатической увеальной меланомой, необходимо выбирать более щадящие режимы терапии. Раннее выявление метастазов увеальной меланомы позволит своевременно провести локорегиональное лечение и как следствие, улучшить прогноз для таких пациентов.

Модуляция аутофагии как новый подход к повышению химиочувствительности метастатической меланомы

в экспериментальных условиях

Рябая О.О.

Место работы: ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» РАМН, г. Москва

Эл.почта: oxa2601@yandex.ru

Обоснование

Метастатическая меланوما (ММ) характеризуется низкой чувствительностью к химио- и биотерапии вследствие ее высокой резистентности к апоптозу. Аутофагия — процесс

внутрилизосомальной утилизации цитозольных белков, макромолекул, органелл и других белковых агрегатов. Модуляция аутофагии при химиотерапии рассматривается как новая перспективная мишень терапии меланомы: клинические испытания проводятся как с индукторами аутофагии (Рапамицин), так и с ее ингибиторами (Хлорокин). Фундаментальные основы их использования в клинике только разрабатываются.

Задачи: Оценить значимость модуляции аутофагии (блокирования или индукции) для изменения цитотоксичности некоторых химио- и биопрепаратов на клеточных линиях ММ с разным статусом гена B-RAF *in vitro* и *in vivo*. **Материалы и методы:** В работе были использованы 11 клеточных линий ММ, полученных от пациентов. Цитотоксичность определяли МТТ-тестом, клеточную гибель — проточной цитофлуориметрией. Детекцию экспрессии мРНК Beclin1 проводили ПЦР с обратной транскрипцией, а его белка — вестерн-блоттингом. Активацию аутофагии определяли иммуноцитохимически антителами к LC3B. Эксперименты *in vivo* проводили при подкожной перевивке меланомы B16 мышам линии BDF1. Паклитаксел и Рефнот (фактор некроза α) вводили внутривенно, Хлорокин (Плаквенил) и Рапамицин — перорально согласно инструкциям.

Результаты и обсуждение: Мутации в гене B-RAF определяют уровень аутофагии в клетках ММ *in vitro*: базальный уровень в клетках B-RAFV600 (mt) был выше, чем в B-RAFwt (wt). При этом у wt линий ММ при голодании уровень аутофагии повышался, а mt линий нет. B-RAFV600 линии были также резистентны к действию Паклитаксела, а ингибирование аутофагии Хлорокином увеличивала цитотоксичность на 40–50%. Хотя wt клетки ММ были более чувствительны к Паклитакселу, добавление ингибитора не влияло на гибель клеток. Напротив, индуктор Рапамицин снижал чувствительность mt клеток, но не влиял wt на ММ. Изучение механизмов феномена показало вовлечение апоптоза. На модели меланомы B16 (wt) *in vivo* комбинации Паклитаксела с Рапамицином или Плаквенилом были более эффективны, чем препараты в монорежиме. С другой стороны, Рефнот не влиял на аутофагию wt клеток *in vitro*, а комбинация Рефнот с Плаквенилом была не эффективна *in vivo*.

Выводы: Ингибирование аутофагии является перспективным подходом к комбинированной терапии ММ кожи как у пациентов с мутированным статусом гена B-RAF, так и с диким типом гена. Эффективные комбинации требуют дополнительного изучения.

Библиографические данные:

1. Рябая О. О., Цыганова И. В., Сидорова Т. А., и др. Влияние активирующих мутаций V600 гена B-RAF на способность клеток меланомы к аутофагии. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2013. № 3. С. 68–72.
2. Рябая О. О., Егорова А. В., Степанова Е. В. Роль аутофагии в механизмах гибели опухолевых клеток. Успехи современной биологии (в печати).

Химиолучевая терапия в лечении больных местнораспространенным раком прямой кишки — возможности и перспективы

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

Место работы: ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, г. Обнинск, Россия

Эл.почта: erigind@mail.ru

Цель исследования: оценка значимости мультимодального подхода в улучшении непосредственных и отдаленных результатов лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки.

Материалы и методы: в исследование включены 124 больных местнораспространенным раком прямой кишки в стадии T3–4N0–2M0–1. Основными критериями включения больных в исследование были размеры опухоли, ограничение её подвижности, признаки инвазии в соседние органы или вовлечение в процесс циркулярной границы резекции по данным СКТ или МРТ, а также множественное поражение лимфатических узлов. Лучевая терапия проводилась до операции, методикой классического фракционирования дозы в РОД 2 Гр до СОД 50 Гр. С целью экспериментального обоснования радиосенсибилизирующих свойств 5-ФУ и определения оптимального интервала между окончанием инфузии химиопрепарата и началом лучевой терапии у больных раком прямой кишки в биопсийном материале было изучено распределение клеток рака прямой кишки по фазам клеточного цикла. Исследование было проведено до и после постоянной 120-часовой инфузии 5-ФУ в дозе 500 мг/м², в различные временные сроки: сразу после окончания инфузии (9 больных), через 16 часов (8 больных) и через 24 часа (8 больных). С помощью проточной цитометрии определена доля S-фазных клеток до лечения (S-ФК). Наиболее выраженные цитокINETические изменения были выявлены у больных, у которых биопсия была взята через 24 часа после введения препарата. Средняя доля S-ФК (\pm SE) в исследованном материале до лечения составляла 15,8 \pm 2,3%. В зависимости от величины показателя S-ФК больные были разделены на две группы — менее или более 14%. В первой группе (N=9) средняя доля S-ФК клеток составила 10,1 \pm 0,7% до и 19,6 \pm 2,6% после лекарственного лечения ($p < 0,05$). Во второй группе (N=6) средняя доля S-ФК не претерпела статистически значимых изменений и составила 24,5 \pm 3,2% и 18,8 \pm 6,9% до и после химиотерапии ($p = 0,45$).

Таким образом, по нашим данным наличие цитокINETических изменений в ходе лекарственного лечения зависит от количества S-ФК до его начала и наиболее выраженные изменения в клеточном цикле происходят через 24 часа после окончания инфузии 5-ФУ.

После экспериментально-клинических исследований в программе лечения больных МРРПК в качестве радиосенсибилизатора в первой группе (64 больных) мы использовали 5-ФУ в дозе 500 мг/м² в сутки, в виде длительной 120 часовой инфузии и лейковорин 20 мг/м² болюсно пять раз в неделю. Лучевую терапию начинали через 24 часа после окончания инфузии 5-ФУ. Во второй группе (60 больных) в качестве радиомодификатора использовался капецитабин (CAP) в дозе 825 мг/м² 2 раза в день в дни проведения лучевой терапии. Оперативное лечение выполнялось в первой группе через 5–6 недель, а во второй группе через 7–8 недель после окончания химиолучевой терапии.

Результаты: в полном объеме ХЛТ была реализована у 97% больных. Среди токсических реакций преобладали гастро-энтерологические осложнения. Реакции 2 степени развились у 34 больных в первой группе (61%) и у 18 больных (32%) во второй группе. Осложнения 3 степени отмечены только у пяти больных (9%) в первой группе. Через 4–8 недель полный клинический ответ за-

фиксирован в группе с 5-ФУ у 2 больных (4%) и 11 (19%) с CAP, частичный ответ у 27 (48%) и 38 (67%), стабилизация у 27 (48%) и 8 (14%), соответственно. При увеличении интервала между ХЛТ и операцией более 6 недель выявлены более выраженные морфологические изменения в опухоли. Так, 3 степень патоморфоза в первой группе отмечена у 46% больных, во второй группе у 52% больных, 4 степень — в 4% и в 14% случаев соответственно. Удаление первичной опухоли стало возможным у 53 больных (83%) в первой и у 58 больных (97%) во второй группе. Частота сфинктеросохраняющих операций в группах составила 49% и 47%. Послеоперационные гнойно-воспалительные осложнения развились соответственно 18% и у 23% больных.

Средний период наблюдения за больными составил 30 месяцев. При анализе развития местных рецидивов и метастазов нами было оценено влияние позитивного латерального края резекции. В целом латеральный край резекции был оценен у 54 больных. Больные были условно разделены на группы: граница резекции от 0 до 1 мм — 19 больных, от 1,1 до 3,0 мм — 9 больных, и от 3,1 и больше — 26 больных. В результате: в первой когорте у 6 больных (32%) были выявлены рецидивы или метастазы, во второй когорте — у 1 больного (11%), в третьей подгруппе — у 6 больных (23%) выявлено прогрессирование заболевания. Общая безрецидивная выживаемость больных с R-0 резекцией 64,7 \pm 9,5%, при R-1 резекции 42,8 \pm 16,9% ($p = 0,05$). Таким образом, позитивный латеральный край резекции оказывает непосредственное и отдаленное негативное влияние на течение заболевания.

Наличие полной морфологической регрессии опухоли после проведенного предоперационного лечения на сегодняшний день считается важным положительным прогностическим фактором у больных МРРПК. В нашем исследовании у 13 больных выявлена полная морфологическая регрессия первичной опухоли, из них у 1 больного выявлены метастазы в печень (радикально оперирован), все остальные больные живы без признаков возврата заболевания. Нами была проведена оценка влияния степени патоморфоза на выживаемость, так при I–II степени 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 41,6 \pm 12,0%, при III–IV степени — 66,8 \pm 7,5% ($p = 0,025$).

Пятилетняя выживаемость больных с I–III стадией заболевания в первой группе составила 60,5 \pm 7,5%, во второй группе 86,6 \pm 5,8% ($p > 0,05$).

Выводы:

1) При МРРПК с признаками внеорганный распространения опухоли, вовлечения циркулярной границы резекции и (или) с метастатическим поражением лимфатических узлов на первом этапе лечения показана химиолучевая терапия. Лучевая терапия должна проводится на современном оборудовании до СОД 50 Гр в течение 5 недель, в сочетании с химиотерапией (предпочтительно — с капецитабином в дозе 1650 мг/м² в сутки).

2) Применение капецитабина сопряжено с достоверно меньшей частотой токсических реакций ($p < 0,05$) и большей ($p < 0,05$) частотой развития патоморфоза IV ст. по сравнению с применением 5-фторурацила.

3) Оптимальным интервалом между химиолучевой терапией и операцией является 6–8 недель, что способствует увеличению частоты полных регрессий и увеличению резектабельности опухоли.

Экспрессионный анализ пяти микроРНК в колоректальном раке различных стадий

Поспехова Наталья Ивановна, Шелыгин Юрий Анатольевич, Шубин Виталий Павлович, Ачкасов Сергей Иванович, Цуканов Алексей Сергеевич, Кашников Владимир Николаевич, Фролов Сергей Алексеевич, Кашина Ирина Юрьевна, Сушков Олег Иванович

Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр колопроктологии» Министерства здравоохранения России, Москва
Эл. почта: prospekhova@mail.ru

Цель: Гетерогенность колоректального рака (КРР) делает принципиально важным молекулярно-генетическую характеристику опухолей. Одним из новых молекулярных биомаркёров опухолей являются микроРНК (microRNA, miR) — малые некодирующие РНК, которые регулируют экспрессию генов и могут функционировать как онкогены или супрессоры опухоли. В работе изучали экспрессию 5 микроРНК (miR-21, miR-155, miR-29a, miR-141 и miR-200c) в 45 образцах рака толстой кишки и её ассоциацию с клинико-патологическими параметрами.

Материалы и методы: Материалом для исследования служили образцы опухоли и нормальной слизистой оболочки толстой кишки (всего 90 образцов), полученных во время операции от 45 больных раком толстой кишки. Суммарную РНК выделяли из образцов ткани, немедленно после взятия помещенных в лизирующий раствор, с помощью набора «PureLink RNA Mini Kit» (Ambion, США) по протоколу производителя. Реакцию обратной транскрипции проводили, используя набор ImProm-II™ Reverse Transcriptase (Promega). Уровень экспрессии микроРНК измеряли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием наборов TaqMan MicroRNA assays (Applied Biosystems, США). Нормализацию полученных значений Ct для исследуемых микроРНК проводили по Ct мРНК RNU48. Изменение уровня экспрессии рассчитывали, используя метод $\Delta\Delta Ct$.

Результаты: Экспрессия изученных микроРНК в опухолях гетерогенна и пациент-специфична. Уровни экспрессии miR-21, miR-155 и miR-29a образуют 3 группы опухолей с повышенной, пониженной и неизменной экспрессией микроРНК. Так, экспрессия miR-21 повышена у 22 образцах (49%), понижена в 8 (17,7%), не изменена в 15 (33,3%), miR-155 — повышена в 14 случаях (31%), понижена в 13 (29%), не изменена в 18 (40%), miR-29a — повышена в 16 образцах (35,6%), понижена в 11 (24,4%), не изменена в 18 (40%). Экспрессия miR-141 и miR-200c в большинстве опухолей координирована и снижена в 21 образце (46,7%). Гиперэкспрессия этих микроРНК отмечена в 9 образцах (20%).

Кластерный анализ позволяет выделить группу из 17 образцов (37,7%) с повышенной коэкспрессией по меньшей мере двух из трёх микроРНК (miR-21, miR-155, miR-29a). Сравнительный анализ клинико-патологических и экспрессионных данных показал, что в эту группу входит большинство случаев КРР с наличием отдалённых метастазов и/или канцероматоза (9 из 15; $\chi^2=0,03$). В 5 случаях метастатического КРР экспрессия кластера miR-21, miR-155, miR-29a в основном не изменена и только в 1 образце снижена. Повышение уровня miR-141/miR-200c ассоциировано с повышенной экспрессией кластера miR-21, miR-155, miR-29a.

Заключение: В работе продемонстрирована ассоциация повышенной коэкспрессии трёх онкогенных микроРНК

(miR-21, miR-155, miR-29a) с наличием отдалённых метастазов и/или канцероматозного поражения при КРР. Характеристика опухолевой микроРНК (signature) на основе анализа экспрессионных данных может позволить классифицировать КРР по различным параметрам, выделять особенности рака толстой кишки, служить прогностическим фактором. В практической плоскости изучение экспрессионных параметров микроРНК важно для валидации этих биомолекул как потенциальных биомаркёров наиболее злокачественных и прогностически неблагоприятных форм колоректального рака, что может оказать влияние на выбор тактики лечения.

Интраоперационная лучевая терапия фотонной радиохирургической системой при первичном и рецидивном раке прямой кишки: непосредственные и односторонние результаты

Казанцева М.В., Потемин С.Н., Уваров И.Б., Василенко И.Н., Грицаев Е.И., Дудка А.С., Виниченко А.В., Мурашко Р.А., Каушанский В.Б., Ермаков Е.А.

Место работы: ГБУЗ Клинический онкологический диспансер № 1, г. Краснодар, Россия
Эл. почта: uvarovivan@yandex.ru

Цель: Оценка непосредственных и 1-годичных отдалённых результатов лечения пациентов с первичным (ПРПК) и рецидивным раком прямой кишки (РРПК) с использованием интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) фотонной радиохирургической системой.

Материалы и методы: В группу вошли 45 пациентов: мужчин 27, женщин 18. Средний возраст 64,7 лет (мин. 33; макс. 82; медиана (мед.) — 67 лет). ИМТ от 19,5 до 44,3 (медиана 28,1). ПРПК II стадии — у 29; III стадии — у 11 пациентов. РРПК у 5 пациентов. Статус рецидивной опухоли по Wanebo: T₁ 3–3, T₁ 4–1, T₁ 5–1. Хирургическое вмешательство выполнялось по онкологическим стандартам: при ПРПК передняя резекция прямой кишки (ПК) с тотальной мезоректумэктомией — (29), брюшно-промежностная экстирпация ПК (8), брюшно-анальная резекция ПК (3). При РРПК выполнялось удаление рецидивной опухоли внутрибрюшным или комбинированным (брюшно-промежностным, брюшно-анальным) доступом, в 3 случаях с резекцией соседних органов. ИОЛТ проводилось непосредственно после удаления опухоли. Использовалась фотонная радиохирургическая система Intrabeam®PRS. Время наблюдения составило в среднем 9,6 месяца (от 0,9 до 19,9 мес.; мед. 10 месяцев). Оценка кумулятивной выживаемости (общей и безрецидивной) проводилась методом Каплана-Майера.

Результаты: В 40 случаях использовался аппликатор диаметром 5,0 см, в 5 случаях — 4,5 см.

Доза на поверхности аппликатора составила в среднем 14,8 Гр (мин. 8,39; макс. 17; мед. 15 Гр), на глубине 1 см — 5,07 Гр. Время сеанса ИОЛТ составило в среднем 31,9 мин (от 15 до 36; мед. 34 мин). Течение послеоперационного периода не имело специфических особенностей и осложнений, связанных с облучением. Средняя длительность госпитализации составила 21,2 дня (от 11 до 33; мед. 22 дня), послеоперационного периода в стационаре — 17,7 дней (от 9 до 25; мед. 18 дней), что не превышало соответствующий показатель для аналогичных операций без ИОЛТ. У 2 пациентов отмечены инфекци-

онные осложнения со стороны послеоперационной раны брюшной стенки, в 1 случае — со стороны промежностной раны. Случаев несостоятельности колоректальной анастомоза не было. Оценены 1-годовые результаты в целом по группе. Общая 1-годичная выживаемость составила — 90,1% (S.E.=6,3). Выживаемость без рецидива в зоне облучения (1-годичный показатель контроля поля облучения) — 95,0% (S.E.=4,9). Показатель локального контроля (выживаемость без рецидива в области малого таза, 1-годичный) — 89,8% (S.E.=7,1). Выживаемость без отдаленных метастазов составила 88,6% (S.E.=6,5). Отдаленных осложнений в виде фиброза мочеочника, гидронефроза, нейропатии нижних конечностей в исследованной группе не наблюдалось.

Заключение: Первый опыт позволяет говорить о том, что использования фотонной радиохирургической системы является безопасной технологией проведения ИОЛТ при ПРПК и РРПК, не приводящей к критическому увеличению длительности операции, не имеющей специфических осложнений. Этот метод может быть интегрирован в алгоритм мультимодального лечения РПК в условиях специализированного онкологического учреждения. Отдаленные онкологические результаты ИОЛТ системой Intrabeam требуют дальнейшего изучения.

Повышение эффективности конформной радиотерапии рака предстательной железы путем использования гипофракционирования дозы

Метелев В.В., Вершинский Д.В.

Место работы: ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий (РНЦРХТ)», Санкт-Петербург, Россия

Эл.почта: metelevv@mail.ru

Цель: Радиобиологические исследования показали, что для поздно реагирующих опухолей, к которым относится рак предстательной железы (РПЖ), биологический эффект на единицу дозы возрастает более резко, чем для быстро растущих новообразований и быстро обновляющихся нормальных тканей. Учитывая небольшое значение коэффициента α/β (~ 1–2 Гр) для РПЖ, повышение разовой очаговой дозы (РОД) более 2 Гр за фракцию должно увеличить частоту и выраженность опухолевой регрессии. Целью настоящего исследования явилось изучение возможностей использования режима гипофракционирования дозы у больных локализованным РПЖ.

Материалы и методы: В ФГБУ РНЦРХТ проведена дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) 116 больным морфологически верифицированным локализованным РПЖ (Т 1–2N0M0). Из них 34 пациента получили конформное гипофракционное облучение, а 82 — конвенциональное облучение.

Конформная радиотерапия осуществлялась в РОД 3 Гр ежедневно в режиме четырехпольной «Вох»-методики. На простату подводилась физическая суммарная очаговая доза 57–60 Гр (по переносимости), что эквивалентно 73–77 Гр традиционного фракционирования. С целью профилактики лучевых реакций и возможных постлучевых осложнений со стороны прямой кишки и мочевого пузыря, с первых дней начала ДЛТ использовалась разработанная нами схема медикаментозной поддержки, основой которой явилась местная профилактика в виде свечей и микроклизм.

Результаты: При использовании режима гипофракционирования дозы идентичные традиционному фракционированию результаты достигались более чем на три недели быстрее, что несомненно имеет серьезные экономические преимущества. Ожидаемые побочные эффекты были не выраженными, относительно редкими и не потребовали перерыва в лечении ни у одного больного группы конформного облучения. Отдаленные результаты показали, что прямая 5-летняя общая выживаемость в обеих группах была сравнима: 85,3% в группе конформного облучения и 82,9% в группе конвенциональной радиотерапии. Однако биохимический рецидив в группе гипофракционного конформного облучения возник лишь у 5,9% больных, в то время как в группе конвенциональной ДЛТ — у 13,4% пациентов.

Заключение: Результаты использования режима гипофракционирования дозы при конформной радиотерапии локализованного РПЖ показывают при значительно меньшей длительности курса ДЛТ идентичную эффективность лечения по сравнению с традиционным фракционированием. Эскалация дозы при конформном облучении позволяет снизить вероятность возможного биохимического рецидива при приемлемом профиле осложнений.

Первый опыт проведения стереотаксической радиотерапии больных раком поджелудочной железы

Медведев С.В., Ткачев С.И., Знаткова Я.Р., Романов Д.С., Юрьева Т.В., Гутник Р.А., Язгунович И.П., Бердник А.В., Быкова Ю.Б.

Место работы: ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», Москва.

Эл.почта: oncoorgmti@ua.ru

Рак поджелудочной железы остаётся одной из сложных проблем в клинической онкологии. Удельный вес резектабельных случаев оставляет от 5 до 15 пациентов. В тоже время рак поджелудочной железы является относительно резистентным к химиотерапии и лучевой терапии.

Целью данной работы является оценка эффективности и безопасности проведения стереотаксической радиохирургии рака поджелудочной железы у пациентов, которым было отказано в проведении альтернативных методов лечения.

Задача исследования: улучшить эффективность лечения и повысить качество жизни у пациентов, страдающих раком поджелудочной железы.

По данным различных авторов при различных методиках стереотаксической радиохирургии медиана выживаемости у больных раком поджелудочной варьирует от 5,7 до 11 месяцев. Локальный контроль достигает 57–81%. В радиологическом отделении ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» с 2010 года стереотаксическая радиохирургия с модуляцией интенсивности арками под контролем визуализации проведено у 14 больных раком поджелудочной железы, которым было отказано в других видах специализированной помощи, результаты лечения оценены у 8 пациентов. Все 14 пациентов перенесли запланированный курс лучевой терапии, РОД 7,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 37,5 Гр.

Результаты: из 8 оцененных пациентов 5 живы. Медиана наблюдения составила 8,5 месяцев (от 1 до 24 месяцев). Локальный контроль составил 75%. У двоих пациентов было отмечено прогрессирование опухоли. У одного пациента был зафиксирован полный эффект,

у троих— частичная регрессия, у двоих— стабилизация опухолевого процесса.

Во всех случаях выявлены ранние лучевые повреждения I–II степеней. Ни в одном из случаев не было зафиксировано ранних и поздних лучевых повреждений III–IV степеней.

Заключение: предложенная методика фракционированной стереотаксической радиохирургии обладает выраженной противоопухолевой активностью и низкой токсичностью и может быть рекомендована для применения у больных раком поджелудочной железы.

Первый опыт стереотаксической радиохирургии у больных с метастатическим поражением легких

Ткачѳв С.И., Медведев С.В., Герасимов Ю.А., Борисова Т.Н., Романов Д.С., Быкова Ю.Б., Бульчкин П.В., Юрьева Т.В., Гутник Р.А., Яжгунович И.П., Бердник А.В.

Место работы: Радиологическое отделение отдела радиационной онкологии (заведующий — профессор С. И. Ткачѳв) ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва.

Эл. почта: oncooorgtm@ya.ru

Метастатическое поражение легких является актуальной проблемой современной онкологии.

Целью данной работы является оценка эффективности и безопасности проведения стереотаксической радиохирургии метастатических очагов в легких у пациентов, которым было отказано в проведении альтернативных методов лечения.

Задача исследования: улучшить эффективность лечения и повысить качество жизни у пациентов с метастатическим поражением легких.

Материал и методы: с февраля 2012 года в ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина с целью повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни диссеминированных больных была разработана и внедрена методика стереотаксической лучевой терапии при метастатическом поражении легких новообразованиями различных гистологических типов, которым проводилась стереотаксическая радиотерапия с РОД 7 Гр, 5 раз в неделю, СОД 35 Гр.

Результаты: лечение было проведено 20 пациентам с 28 метастазами в легких из различных первичных опухолей. У одного больного (5%) было зафиксировано прогрессирование метастаза, подвергнутого стереотаксической радиотерапии, у двух пациентов наблюдалась стабилизация очагов (10%), у двенадцати — частичная регрессия очагов (60%), а у пяти пациентов (25%) — полный эффект. В случае одного метастаза из двадцати восьми (3,5%) был зафиксирован рецидив заболевания, в трех случаях (10,7%) отмечена стабилизация процесса, восемнадцать метастазов (64,3%) частично регрессировали и в отношении 6 очагов (21,5%) был зафиксирован полный эффект. Медиана наблюдения составила 10,8 месяцев (от 1 до 25,7 месяцев), локальный контроль составил 95%. Двое пациентов погибли из-за внелегочного прогрессирования (10%). Ни в одном из случаев не было зафиксировано ранних и поздних лучевых повреждений III–IV степеней.

Заключение: данный метод лечения обладает выраженной противоопухолевой активностью и низкой токсичностью и может быть рекомендован для применения у пациентов с метастатическим поражением легкого.

Лекарственная терапия больных раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга

Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А., Москвина Е.А., Бекашев А.Х., Карахан В.Б., Михина З.П., Медведев С.В.

*Место работы: ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН
Эл. почта: nas-david@yandex.ru*

Метастазы в головном мозге выявляются у 10–20% больных раком молочной железы. У больных диссеминированным раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu риск метастазирования в головной мозг достигает 28–43%. Использование лучевой терапии позволяет увеличить среднюю продолжительность жизни больных РМЖ с 2–3 месяцев (больные, получающие симптоматическую терапию стероидами) до 4,2–6,0 месяцев. Прогностически значимыми факторами являются состояние больного (по шкале Карновского или шкале ECOG) и наличие экстракраниальных метастазов. Учитывая низкие результаты выживаемости, проводятся исследования по изучению различных химиопрепаратов и схем комбинированной химиотерапии у больных с метастазами РМЖ в головном мозге. В РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН изучалась эффективность различных схем химиотерапии у больных с метастазами рака молочной железы в головном мозге.

При применении схем с антрациклинами (CAF, AC) у 26 больных объективный эффект в мозге зарегистрирован у 16 (62%) пациенток (у 2 — полная регрессия, у 14 — частичная регрессия). Медиана выживаемости больных составила 12 месяцев. Большинство больных в группе с антрациклинами ранее не получали химиотерапию.

Изучалась эффективность химиолучевой терапии по схеме: темозоломид в сочетании с лучевой терапией при лечении метастатических опухолей головного мозга. Схема лечения: темозоломид — 75 мг/м² внутрь 1–14 дни + лучевая терапия на область головного мозга (РОД=3 Гр, СОД=30 Гр). В исследование было включено 17 больных РМЖ с метастазами в головном мозге. Объективный эффект в головном мозге достигнут у 13 больных (76,5%), включая 2 полные регрессии (11,8%). При этом следует отметить низкий контроль экстракраниальных проявлений опухолевого процесса (метастазов в других органах). Так, из 11 больных с метастазами в других органах, в 5 случаях отмечено прогрессирование болезни, а в 6 случаях кратковременные стабилизации (продолжительностью менее 6 месяцев). Поэтому при назначении химиотерапии, включающей темозоломид, необходимо учитывать чувствительность первичной опухоли к лечению.

В группе пациентов, получавших монотерапию (30 человек), капецитабин назначался в дозе 2000 мг/м²/сутки внутрь с 1 по 14 дни, каждые 3 недели. Частичный эффект в головном мозге с контрастным усилением зарегистрирован у 9 пациенток (30%), стабилизация — у 20 пациенток (66,6%), прогрессирование — у 1 пациентки (3,3%). Медиана времени до прогрессирования в головном мозге составила 15,3 месяца, а медиана времени до прогрессирования экстракраниально — 8,2 мес. Медиана выживаемости составила 15,1 месяца. Следует отметить, что большинство пациенток получали лучевую терапию на область головного мозга, после оценки эффективности капецитабина. Переносимость лечения удовлетворительная — гематологическая и негематологическая токсичность не превышала 1–2 ст.

В группе комбинированной терапии из 30 пациентов лечение проводилось по следующей схеме: облучение всего головного мозга +/- локальное облучение очагов. Суммарная очаговая доза на весь головной мозг составляла в среднем 37,5 Гр, на метастатические очаги — 15 Гр. Одновременно проводилась химиотерапия капецитабином по схеме 2000 мг/м²/сут внутрь с 1 по 14 дни каждые 3 недели. При оценке эффективности полный эффект в головном мозге зарегистрирован у 4 пациенток (13%), частичный эффект — у 18 (60%), стабилизация — 7 (23%), прогрессирование — 1 (3%). Медиана времени до прогрессирования в головном мозге составила 15,3 месяца, а медиана времени до прогрессирования экстракраниально — 8,2 мес. Медиана выживаемости составила 22 месяца.

Проводилось исследование по изучению эффективности химиотерапии по схеме гемцитабин + цисплатин у больных раком молочной железы с метастазами в головном мозге. Схема лечения следующая: гемцитабин — 1000 мг/м² внутривенно в 1 и 8 дни + цисплатин — 50 мг/м² внутривенно в 1 и 8 дни. Курсы химиотерапии проводились каждые 3–4 недели. В исследовании включено 30 больных раком молочной железы. Все больные ранее получали I–III линии химиотерапии. 24 пациентам из 30 ранее проводилась лучевая терапия на область головного мозга в связи с метастатическим поражением головного мозга. 14 пациентам ранее проводилось нейрохирургическое лечение (по клиническим показаниям) по поводу метастазов в головном мозге. В 4 случаях (13,3%) достигнута полная регрессия метастазов в головном мозге. В 2 случаях (7,7%) из 28 отмечена полная регрессия экстракраниальных проявлений заболевания. У 12 больных (40,0%) достигнута частичная регрессия метастазов в головном мозге и в 8 случаях (30,8%) — частичная регрессия экстракраниальных метастазов. В 12 случаях (40,0%) отмечена стабилизация опухолевого процесса в головном мозге и в 12 (46,1%) — стабилизация экстракраниальных метастазов. Медиана времени до прогрессирования в общей группе больных составила 8 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 10 мес. Одногодичная выживаемость больных составила 46,7%.

23 больным раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu и с метастатическим поражением головного мозга проводилась терапия по схеме капецитабин + лапатиниб. Все больные ранее, до выявления метастазов в головном мозге, получали таргетную терапию трастузумабом. 7 больным из 23 одновременно с лекарственной терапией (капецитабин + лапатиниб) проводилась лучевая терапия на область головного мозга. У 11 больных из 23 выявлялись метастазы в других органах, экстракраниально. В 2 случаях (8,7%) достигнута полная регрессия в головном мозге, в 9 случаях (39,1%) — частичная регрессия, в 10 случаях (43,5%) — стабилизация болезни. При оценке эффективности лечения метастазов в других органах (у 11 больных из 23) зарегистрировано 4 частичные регрессии (36,4%) и 6 стабилизаций (54,5%). Медиана времени до прогрессирования болезни составила 10 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 16 месяцев. Отдельно проведен анализ эффективности в группе из 16 больных, которым проводилась только лекарственная терапия (капецитабин + лапатиниб), без лучевой терапии на область головного мозга. Достигнуто 2 полных регрессии (12,5%), 6 частичных регрессий (37,5%) и 6 стабилизаций (37,5%) в головном мозге.

9 больным раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu и с метастатическим поражением головного мозга проводилась терапия по схеме капецитабин + трастузумаб. Все больные ранее уже получали трастузумаб, до прогрессирования болезни в виде метастазов в головном мозге. Четверем больным из девяти одновременно с лекарственной терапией (капецитабин + трастузумаб) проводилась лучевая терапия на область головного мозга. У 8 больных из 9 выявлялись метастазы в других органах, экстракраниально. В 2 случаях (22,2%) зарегистрирована полная регрессия метастазов в головном мозге, в 4 случаях (44,4%) — частичная регрессия, в 2 случаях (22,2%) — стабилизация. При оценке эффективности лечения метастазов в других органах (у 8 больных из 9) зарегистрировано 2 частичные регрессии (25%) и 6 стабилизаций (75%). Медиана времени до прогрессирования болезни составила 11 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 15,5 месяцев. Отдельно проведен анализ эффективности в группе из 5 больных, которым проводилась только лекарственная терапия (капецитабин + трастузумаб), без лучевой терапии на область головного мозга. Достигнуто 2 частичные регрессии и 2 стабилизации в головном мозге.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали высокую эффективность лекарственной терапии в лечении больных раком молочной железы с метастазами в головном мозге. В настоящее время продолжают исследования по изучению новых противоопухолевых препаратов, а также их комбинированного применения в сочетании с лучевой терапией в лечении больных раком молочной железы с метастатическим поражением мозга. Необходимо проведение исследований эффективности различных схем лекарственной терапии в зависимости от биологических свойств первичной опухоли. Остается также актуальным вопрос о последовательности применения лекарственной терапии и лучевой терапии при метастатическом поражении головного мозга.

Результаты сравнительного клинического исследования эффективности и безопасности биоаналога ритуксимаба — Ацеллбия® — и препарата мМбтера® у больных в-клеточной неходжкинской лимфомой

Зарицкий А.Ю.¹, Алексеев С.М.², Капанов К.Д.³, Логинов А.Б.⁴, Косинова М.В.⁵, Милованов В.В.⁶

Место работы:

Место работы: ¹Федеральное государственное учреждение «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, ²Федеральное государственное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, ³Областной онкологический диспансер № 1, г. Волгоград, ⁴Муниципальное учреждение «Центральная городская больница № 7», г. Екатеринбург, ⁵Государственное учреждение здравоохранения «Кемеровская областная клиническая больница», г. Кемерово, ⁶Государственное учреждение здравоохранения «Тамбовский областной онкологический диспансер», г. Тамбов
Эл. почта: chernayeva@biocad.ru

Цель: изучение фармакокинетики, фармакодинамики, эффективности, иммуногенности и безопасности монотерапии с использованием биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®, ЗАО «БИОКАД», Россия) или препарата Мабтера® у больных фолликулярной лимфомой и другими В-клеточными лимфомами низкой степени злокачественности.

Материалы и методы: Исследование проведено на базе аккредитованных исследовательских центров России, Украины и Индии. В исследование было включено 92 больных мужского и женского пола в возрасте старше 18 лет с подтвержденным диагнозом CD20-положительной фолликулярной лимфомы (ФЛ) II-IV стадии согласно классификации Ann Arbor или лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ), имеющие, минимум, один измеряемый очаг, статус по ECOG 0-2 балла, компенсированную гемопозитическую функцию (гемоглобин ≥ 80 г/л, лейкоциты $\geq 3 \times 10^9$ /л, но менее 25×10^9 /л, абсолютное число нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9$ /л, уровень тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ /л) и др. при условии подписания информированного согласия на участие в исследовании. После прохождения скринингового обследования больные централизованно рандомизировались в одну из групп исследования в соотношении 1:1. Пациенты основной группы получали препарат Ацеллбия® в дозе 375 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии, проводимой в день 1, 8, 15 и 22, пациенты группы сравнения получали препарат Мабтера® по аналогичной схеме. Перед проведением любой по счету инфузии осуществлялась стандартная премедикация с использованием стероидов, НПВС и антигистаминных препаратов. На протяжении всего времени участия больного в исследовании использование иных лекарственных средств и немедикаментозных методов для лечения лимфомы было запрещено. Оценка ответа производилась по уровню общей эффективности, полной ремиссии, неподтвержденной полной ремиссии, частичной ремиссии, стабилизации и прогрессирования согласно современным критериям для злокачественных лимфом (Cheson V., et al. 2007) через 1 месяц после окончания исследуемой терапии. На протяжении исследования оценивалась динамика уровня CD19- и CD20-положительных клеток, сывороточная концентрация ритуксимаба в различные сроки после инфузии, а также производился тщательный контроль безопасности по числу различных нежелательных явлений (НЯ), включая случаи нарушения витальных функций и лабораторных отклонений (тяжесть НЯ оценивалась согласно современной международной классификации CTCAE, версия 4.03).

Результаты: в исследование включено 72 пациента с ФЛ (35 пациентов в основную группу, 37 пациентов в группу сравнения) и 20 пациентов с ЛМЗ (11 пациентов в основную группу и 9 пациентов в группу сравнения). Общая эффективность, оцененная на 50 ± 5 день от начала лечения, составила 39,5% в группе Ацеллбии® и 36,57% в группе Мабтеры® ($p=0,8250$). Нижняя граница 95% ДИ для разницы в пропорции общей эффективности в основной группе и группе сравнения составила -17,81%, что превосходит предустановленную границу не меньшей эффективности (марджин) -20% и подтверждает отсутствие различий по основной конечной точке для оценки эффективности. Полная ремиссия была зарегистрирована у 5 больных основной группы и ни у одного больного группы сравнения (различие не досто-

верно), неподтвержденная полная ремиссия – в 2,32% и 2,42% случаев соответственно ($p=1,00$), частичная ремиссия – в 25,58% и 34,14% случаев соответственно ($p=0,4763$), стабилизация – в 51,16% и 48,78% случаев соответственно ($p=1,00$), прогрессирование – в 9,30% и 14,60% случаев соответственно ($p=0,5151$). Депляция CD19- и CD20-положительных клеток наблюдалась в течение первой недели после проведения первой инфузии без тенденции к восстановлению на всех сроках исследования, при этом ее глубина, скорость наступления и сроки сохранения достоверно не различались при сравнении между группами. 90% ДИ для соотношения средних геометрических значений AUC0-t препарата Ацеллбия® и препарата Мабтера® находился в стандартном коридоре биоэквивалентности от 80 до 125% и составил 80,1-118,2% после первого введения и 81,2-124,8% после четвертого введения, что служит убедительным доказательством отсутствия значимых различий в фармакокинетике изучаемых препаратов. На протяжении исследования частота нежелательных явлений, в том числе тяжелых (3-4 степени при оценке по CTCAE), связанных с применением исследуемого препарата или препарата сравнения регистрировались с одинаковой частотой без значимых статистических различий. Наиболее частыми нежелательными явлениями в обеих группах были различные лабораторные отклонения, включая анемию, нейтропению, тромбоцитопению, гипергликемию и др. Инфузионные реакции имели преимущественно не тяжелый характер и регистрировались редко (не более 10% в обеих группах без достоверных различий). За весь период исследования было зарегистрировано в общей сложности 2 серьезных нежелательных явления (СНЯ), оба в группе препарата Мабтера® (4,35%). Одно СНЯ представляло собой случай летального исхода (на амбулаторном этапе), другое – госпитализацию по поводу острого тромбоза нижней конечности, развившегося в период терапии. Связь с терапией в обоих случаях расценивалась исследователями как сомнительная. Исследование иммуногенности не выявило случаев возникновения нейтрализующих антител к препарату Ацеллбия®. Появление связывающих антител к ритуксимабу, зарегистрированное у двоих больных в группе сравнения на 14 сутки от начала монотерапии Мабтерой®, с большой степенью вероятности являлось случайным наблюдением, поскольку оно не сохранялось в дальнейшем (не зарегистрировано нарастания титра на 50 ± 5 день). Использование препарата Ацеллбии® не сопровождалось развитием иммунного ответа ни у одного из пациентов.

Заключение: препарат Ацеллбия® является не менее эффективным лекарственным средством для лечения В-клеточных лимфом по сравнению с препаратом Мабтера®, характеризуется хорошей переносимостью и профилем безопасности, не отличающимся от оригинального лекарственного средства.

Эффективность геля-пленки «Элима» в сравнении со стандартным лечением кремом «Витамин Ф99» у больных с ладонно-подошвенным синдромом, развившимся на фоне противоопухолевой терапии: результаты пилотного многоцентрового исследования

Никитина Т.П.^{1,2}, Базин И.С.³, Белоногов А.В.⁴, Колесников Г.П.⁴, Панина М.В.⁵, Борисов П.С.⁶, Курбатова К.А.¹, Ионова Т.И.^{1,2}

Место работы: ¹Международный центр исследования качества жизни, СПб; ²НМХЦ им. Н. И. Пирогова, Москва; ³РОНЦ им. Н. Н. Блохина, Москва; ⁴Московская городская онкологическая больница № 62, Москва; ⁵ГНЦ колопроктологии, Москва; ⁶ГКОД, СПб

Эл.почта: qlife@rambler.ru, tation16@gmail.com

Обоснование и цель исследования: Ладонно-подошвенный синдром (ЛПС) одно из наиболее частых проявлений кожной токсичности противоопухолевой терапии. ЛПС ведет к резкому снижению качества жизни пациентов, заставляет врачей редуцировать дозы цитостатиков, а иногда прерывать терапию, что в конечном итоге негативно отражается на результатах лечения. Для предупреждения последствий, вызываемых ЛПС, и поддержания качества жизни больных целесообразно проведение его профилактики, а у больных с первыми признаками данного осложнения — его лечение. В настоящее время не разработаны единые стандарты по профилактике и лечению ЛПС. Гель-пленка «Элима» на сегодняшний день является единственным зарегистрированным препаратом для устранения симптомов ЛПС. Эффективность препарата подтверждена клиническими данными. Целью настоящего исследования являлась оценка динамики степени выраженности ЛПС и симптомов, связанных с ним, у больных с солидными опухолями на фоне противоопухолевой терапии с применением геля-пленки «Элима» в сравнении с кремом «Витамин Ф99».

Материалы и методы: В многоцентровое наблюдательное исследование с апреля 2013 по апрель 2014 г. было включено 59 пациентов с солидными опухолями различной локализации и стадий, у которых на фоне противоопухолевой терапии развился ЛПС I–III степени тяжести по классификации ВОЗ (табл. 1). Средний возраст больных — 62,4±10 г., соотношение мужчин и женщин — 21/38. 37 пациентов получали капецитабин, из них у 18 больных препарат использовался в комбинации с циклофосфамидом, оксалиплатином, бевацизумабом, латанинибом или трастузумабом, у остальных — в монотерапии. Два пациента с колоректальным раком получали полихимиотерапию по схеме FOLFOX. У 20 пациентов с метастатическим раком почки ЛПС развился на фоне таргетной терапии (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб).

Для лечения ЛПС у 30 больных (основная группа) применяли гель-пленку «Элима»; у 29 больных — полужирный крем «Витамин Ф99» (контрольная группа). Средства наносились ежедневно в эквивалентных количествах на поверхность ладоней и стоп не менее двух раз в день. Врачи оценивали динамику степени тяжести ЛПС по классификации ВОЗ. Все пациенты заполняли опросник полноформатной оценки симптомов, связанных с ЛПС — CSP-HFS до и каждые последующие 3–4 недели

Таблица 1. Характеристика пациентов

	Гель-пленка «Элима»	Крем «Витамин Ф99»
	(основная группа)	(контрольная группа)
Количество пациентов, n	30	29
Средний возраст, лет (ст. откл)	63,3 (9,4)	61,4 (10,6)
Пол, м/ж	11/19	10/9
Степень тяжести ЛПС по классификации ВОЗ		
1	(3,3%)	2 (6,9%)
2	10 (33,4%)	12 (41,4%)
3	19 (63,3%)	15 (51,7%)
Терапия:		
капецитабин в монорежиме	10 (33,3%)	9 (31%)
капецитабин в комбинации с другими препаратами	8 (26,7%)	10 (34,5%)
FOLFOX	2 (6,7%)	0
сорафениб, сунитиниб, азопаниб	10 (33,3%)	10 (34,5%)

после начала применения препаратов в течение 2,5–3-х месяцев. Опросник CSP-HFS позволял оценить выраженность 14 симптомов, связанных с ЛПС, и определить индекс их выраженности. Основная и контрольная группа не различались по полу, возрасту пациентов и степени тяжести ЛПС. Статистический анализ выполняли с применением парного критерия Стьюдента, а также группы методов «общие линейные модели» с учетом степени тяжести ЛПС и исходной выраженности симптомов, связанных с ЛПС.

Результаты: Положительная динамика ЛПС была больше выражена в основной группе больных, по сравнению с контрольной группой. Степень тяжести ЛПС уменьшилась у 77% больных на фоне применения «Элимы» против 26% больных при использовании крема «Витамин Ф99» ($p < 0,001$). У 7% пациентов контрольной группы увеличилась степень тяжести ЛПС, при применении геля-пленки «Элима» таких случаев не зарегистрировано. В основной группе выраженность всех симптомов, связанных с ЛПС, клинически значимо уменьшилась ($ES = 0,25–0,97$). В контрольной группе значимое снижение выраженности симптомов, связанных с ЛПС, отмечено только для 9 из 14 симптомов и в меньшей степени, чем в основной группе ($ES = 0,2–0,73$); выраженность кожного зуда увеличилась ($p < 0,01$). Уменьшение индекса выраженности симптомов ЛПС отмечено в большей степени в основной группе по сравнению с контрольной группой ($\Delta 22,5$ против $\Delta 13,9$, $ES = 0,38$).

Заключение: Гель-пленка «Элима» является эффективным средством лечения ЛПС у онкологических больных, получающих противоопухолевую терапию, как по данным врачей, так и на основании оценок, данных пациентами. Использование геля-пленки «Элима» более эффективно, чем применение полужирного крема «Витамин Ф99». Применение оценок, данных пациента-

ми, позволяет улучшить контроль кожной токсичности у онкологических больных на фоне противоопухолевой терапии.

Гипофибринолиз как основной фактор риска тромбозных осложнений у онкологических пациентов

Петрова О.Ю., Суханов В.А., Бурлева Е.А.

Место работы: ГБУЗ СО «СООД»

Эл.почта: olgapetrova@mail.ru

Введение: Частота венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) у онкологических пациентов (ОП) увеличивается на 10% во время химиотерапии (ХТ). Сочетание системной гиперкоагуляции крови и гипофибринолиза являются наиболее опасными рисками ВТЭО. **Целью** данного исследования было оценить параметры тромбозаграфии (ТЭГ) (гиперкоагуляция и гипофибринолиз) для оценки антитромботического эффекта низкомолекулярного гепарина (НМГ).

Методы: Мы изучали 78 ОП (женщины — 47, средний возраст — 56 лет) с высоким риском ВТЭО по шкале Khorana до ХТ (≥ 3 балла). Исследования крови делали до и через 3–4 часа после инъекции НМГ (дальтепарин натрий 5000 МЕ в сутки). Изучали следующие ТЭГ параметры (ТЕГ 5000, США): R — время начала реакции (наша модификация, патент РФ № 2015515, норма=660–970 с), фибринолиз (наша модификация, патент РФ № 2358657, норма=60–120%). Чтобы оценить комплексно взаимодействие этих двух параметров, мы решили ввести балльную оценку. Мы присвоили: 1 балл когда параметр R был менее 500 сек и 1 балл при фибринолизе менее 40%. В случае укорочения этих показателей ниже означенных значений начинали терапию НМГ.

Результаты: До назначения НМГ в 38% ОП имели умеренную/выраженную гиперкоагуляцию крови (средний балл=0,5), и в 80% — умеренное/выраженное угнетение фибринолиза (средний балл = 0,95): общий балл (ОБ) составил 1,45. Следовательно, угнетение фибринолиза является ведущим фактором риска ВТЭО у ОП. На пике действия НМГ ОБ снизился на 64% ($p < 0,01$). У 10% больных с ОБ = 1,0 мы увеличили дозу НМГ до 5000 МЕ x 2 раза в день. В результате, контроль параметров ТЭГ показал сокращение ОБ на 14% от первоначального. Таким образом, дополнительная медикаментозная коррекция системы гемостаза и фибринолиза снижает ОБ на 78% от первоначального.

Выводы: Гипофибринолиз является одним из основных рисков ВТЭО. Комбинированная оценка гиперкоагуляции крови и гипофибринолиза позволит лучше оценить риск развития ВТЭО у ОП. Предлагаемые параметры ТЭГ являются наиболее подходящими для оценки антитромботического эффекта НМГ.

Значение Тюбингенских методов микроскопически контролируемой хирургии для России и других стран СНГ

Белова И.А.

Место работы: Lehrstuhls für allgemeine Betriebswirtschaftslehre und Gesundheitsmanagement der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, BRD,
Эл.почта: Belova-Irina@mail.ru

Цель: Злокачественные новообразования кожи (ЗНК) являются самыми распространёнными онкологическими заболеваниями в мире [1]. Немеланоцитарные раки кожи (NMSC), составляющие 80–90% всех ЗНК [2], чаще всего (от 62% [2] до 80–90% случаев [3, 4]) возникают в области головы и шеи и часто приводят к значительным косметическим изъянам, а значит, к снижению качества жизни пациентов и высоким нематериальным расходам, вызываемых заболеваниями [5]. Снижение количества заболеваний, в том числе рецидивных случаев, является важной задачей здравоохранения.

Целью исследования являлось определение методов лечения базальноклеточного (BCC) и плоскоклеточного (SCC) раков кожи, вместе составляющих около 99% всех NMSC [6], которые характеризовались бы наименьшей рецидивностью.

Методы: Опираясь на результаты германских и российских исследований проведено сравнение показателей рецидивности при различных методах лечения NMSC.

Результаты: Самую низкую рецидивность показывает сберегающая здоровую ткань микроскопически контролируемая хирургия (МКХ) с топографически определённым беспробельным гистопатологическим контролем краёв среза, разработанная в дерматологической клинике университета г. Тюбинген [5]. По опыту лечения почти 20.000 пациентов показатели рецидивности составляют здесь спустя 10 лет после удаления опухоли при первичном BCC 0,5%, при очень обширном рецидивном BCC 5,3%. При первичном SCC с толщиной опухоли до 5 мм они составили спустя 7 лет после лечения 0,7%, при первичном SCC с толщиной опухоли более 5 мм 15% [7]. В России, где МКХ неизвестна, показатели рецидивности при BCC составляют до 50% [5].

Внедрение Тюбингенских методов МКХ в России позволило бы снизить количество больных со ЗНК макс. на 33.000 человек в год [5].

Если бы МКХ с беспробельным контролем краёв среза сразу же после её разработки в Германии в 1982 г. [8] стала бы известна также и в России, то за прошедшее время — с учётом того, что опухолевые побеги при рецидивах наблюдаются значительно чаще, чем при первичном раке кожи [9] — в России заболело бы NMSC приблизительно на 1,5 млн. человек меньше [5].

Заключение: Тюбингенские методы МКХ чрезвычайно важны для снижения количества пациентов с раком кожи. Должны быть предприняты меры для их скорейшего распространения в России и других странах СНГ, где действуют схожие с российскими медицинскими стандартами.

Маммосцинтиграфия как ранний маркер эффективности неoadъювантного лечения рака молочной железы

Брянцева Ж.В., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф., Новиков С.Н., Криворотько П.В., Семиглазова Т.Ю., Труфанова Е.С., Котова З.С..

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

Эл.почта: zhanna-dr@mail.ru

Проведение маммосцинтиграфии у больных раком молочной железы (РМЖ) в целях изучения эффективности выполняемого противоопухолевого лечения является одной из наиболее интересных проблем. Сцинтиграфия молочной железы с туморотропным радиофармпрепара-

том (РФП) может рассматриваться как метод контроля за эффективностью проводимой неoadъювантной полихимиотерапии (НАПХТ).

Цель исследования: Оценить возможность использования сцинтиграфии молочных желез с ^{99m}Tc -технетрилом для ранней (после 2–3 циклов НАПХТ) оценки эффективности неoadъювантной полихимиотерапии у больных с местно-распространенным раком молочной железы.

Материалы и методы: У 126 первичных больных местно-распространенным РМЖ стадии cT1–4N0–3M0 выполнена маммосцинтиграфия с туморотропным РФП до начала НАПХТ, после 2–3 курсов НАПХТ и/или перед хирургическим лечением (после 4–6 курсов НАПХТ). Пациенты разделены на группы: 1 группе выполнена маммосцинтиграфия до начала НАПХТ и после 2–3 курсов НАПХТ — 75 пациентов; 2 группе выполнена маммосцинтиграфия до начала НАПХТ и перед хирургическим лечением (после 4–6 курсов НАПХТ) — 62 пациента. Во всех группах была определена чувствительность, специфичность и общая точность маммосцинтиграфии.

Результаты: При сопоставлении данных маммосцинтиграфии и патоморфологического исследования удаленной опухоли в 1 группе пациентов доля истинно отрицательных результатов — 52 случая, ложноположительных результатов — 7 случаев, ложноотрицательных результатов — 4 случая, а истинно положительных — 12 случаев, из чего следует чувствительность, специфичность и общая точность метода в предсказании патоморфологического ответа на проводимую НАПХТ составили: 75%, 88,1%, 85,3%.

При обсчете данных во 2 группе пациентов доля истинно отрицательных результатов — 35 случаев, ложноположительных результатов — 14 случаев, ложноотрицательных результатов — 2 случая, а истинно положительных — 11 случаев, из чего следует чувствительность, специфичность и общая точность метода в предсказании патоморфологического ответа на проводимую НАПХТ составили: 84,6%, 71,4%, 74,1%.

Выводы: Из представленных результатов можно сделать вывод, что при выполнении маммосцинтиграфии после 2–3 курсов НАПХТ чувствительность, специфичность и общая точность метода сопоставимы с результатами, получаемыми при выполнении исследования после 4–6 курсов НАПХТ, что говорит о возможности более ранней оценки эффективности проводимого лечения.

Идентификация нового опухолевого супрессора почечноклеточной карциномы

Малаева Д.¹, Ковалева О.¹, Кжышкова Ю.², Грачев А.¹.

Место работы: ¹г. Москва, ФГБУ «РОНЦ им Н. Н. Блохина» РАМН; ²г. Томск, Лаборатория трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Томский Государственный университет

Эл. почта: ovkovaleva@gmail.com

Рак почки, по праву, считается одной из основных проблем современной онкоурологии и занимает 10 место по уровню заболеваемости среди злокачественных новообразований. В связи с этим поиск и валидация новых маркеров, а в особенности новых специфических мишеней для лечения онкопатологий почки представляются чрезвычайно актуальными.

Цель: Целью данной работы является идентификация и исследование функций нового белка CLTAP, доказательство его роли в инициации и развитии опухолей почки, а также анализ его диагностического и терапевтического потенциала. Полученные результаты позволят лучше понять патогенез рака почки и позволят вывести диагностику и терапию этого социально-значимого онкологического заболевания на новый уровень.

Материалы и методы: Образцы тканей почечноклеточной карциномы, а также соответствующих морфологически нормальных тканей, были получены от пациентов, оперированных в 2005–2008 гг. по поводу рака почки в НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им Н. Н. Блохина» РАМН. Весь материал проходил гистологическую верификацию в отделе патологической анатомии опухолей человека НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им Н. Н. Блохина» РАМН и охарактеризован в соответствии с TNM-классификацией. В анализ брали только те образцы, в которых, по данным гистологического исследования, опухолевые клетки составляли не менее 70–80%. Анализ экспрессии CLTAP в образцах почечноклеточной карциномы на уровне мРНК проводился методом ПЦР в реальном времени. Анализ экспрессии CLTAP в образцах нормальной ткани почки на уровне белка проводился методом иммунофлуоресценции.

Результаты: Первоначально гипотетический белок CLTAP (chemokine-like TGF-beta induced protein) был обнаружен в макрофагах среди генов раннего ответа на ТФРбета1. При стимуляции клеток его экспрессия повышалась в 8 и более раз. Для более точного определения степени активации CLTAP ТФРбета1, были разработаны реагенты TaqMan для количественной ПЦР. Используя количественную ПЦР было показано, что экспрессия CLTAP в макрофагах повышается в 30 и более раз после 3-х часовой стимуляции ТФРбета1 использованным в концентрации 10 нг/мл. Поиск гомологичных нуклеотидных и белковых последовательностей в соответствующих базах данных не выявил гомологичных генов с описанной функцией. Также анализ белковой последовательности на наличие функциональных доменов не выявил таковых. Единственным структурным элементом, обнаруженным при помощи биоинформатических методов, оказался гидрофобный домен на N-конце белка, который может представлять собой как сигнальный пептид, так и трансмембранный домен. Некоторые другие особенности белковой последовательности указывали на то, что наиболее близким структурным гомологом CLTAP является CCL25. Анализ баз данных профилей экспрессии выявил наиболее высокую экспрессию CLTAP в здоровых почках человека. Экспрессии CLTAP была проанализирована иммуногистохимически в нескольких образцах тканей нормальной почки, с помощью полученных ранее антител.

При этом в базе данных имелись данные, указывающие на возможное снижение экспрессии мРНК CLTAP в почечноклеточных карциномах. Для проверки этих данных образцы РНК, полученные из почечноклеточных карцином и соответствующих прилежащих тканей были использованы для измерения уровня экспрессии мРНК CLTAP.

При помощи количественной ПЦР было показано, что уровень экспрессии мРНК CLTAP в почечноклеточных опухолях снижен более чем в 50 раз по сравнению с нормальной прилегающей тканью.

Заключение: Полученные данные указывают на то, что CLTAP является новым хемокиноподобным белком,

участвующим в процессах, регулируемых макрофагами и ТФРбета1. Потеря экспрессии CLTAP в почечноклеточных карциномах указывает на то, что этот белок функционирует как классический опухолевый супрессор и его присутствие необходимо для функционирования нормальных клеток эпителия почечных канальцев.

Оптимизация объема хирургического лечения у больных раком шейки матки

Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г., Ляпунов А.Ю.

*Место работы: ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск
Эл.почта: alacher@list.ru*

Цель исследования: Изучение роли радионуклидного определения СЛУ и оптимизация объема хирургического лечения при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки. Сравнительная оценка эффективности методов определения «сторожевых» лимфатических узлов с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) и интраоперационной радиометрической индикации.

Материал и методы: В исследование включено 36 больных с Ia1 — Ib1 стадией рака шейки матки, находившихся на стационарном лечении в НИИ онкологии в 2009–2014 годах. Больным было проведено органосохраняющее лечение в объеме радикальной абдоминальной трахелэктомии (РАТ). Средний возраст больных составил $28,5 \pm 3,9$ лет. Всем пациенткам для визуализации «сторожевых» лимфатических узлов радиоактивный лимфотропный нанокolloид, меченный ^{99m}Tc , вводился за сутки до операции во время процедуры в дозе 80 MBq. Инъекции РФП выполнялись в 4-х точках (в дозе 20 MBq в каждой инъекции) в подслизистое пространство. Сцинтиграфическое исследование на гамма-камере (E.CAM 180, Siemens) выполнялось через 20 минут и 3 часа после введения радиоиндикатора в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) области таза. Поиск сторожевых лимфатических узлов интраоперационно осуществлялся при помощи гамма-зонда Gamma Finder II® (США), путем тщательного измерения уровня гамма-излучения во всех лимфатических коллекторах. Зарегистрированный уровень гамма-излучения отображается на дисплее числовыми значениями счетчика в cps (counts per second, отсчеты в секунду)

Результаты: Анализ проведенного исследования показал, что применение ОЭКТ малого таза и брюшной полости позволило выявить сторожевые лимфатические узлы у 21 (80,8%) больной, интраоперационно (радиометрически) СЛУ выявлены у всех 36 пациенток, в общем количестве 45 узлов, при последующем исследовании макропрепарата обнаружено 2 лимфатических узла немаркированных на интраоперационном этапе. Анализ анатомо-топографических особенностей расположения сторожевых лимфатических узлов у больных РШМ, показал, что в 6 случаях СЛУ находились справа, в 4 случаях слева и в 35 больных — с обеих сторон. Наиболее часто СЛУ определялись по ходу общей подвздошной артерии (37,7%), в области наружной и внутренней подвздошных артерий в 28,8% и 17,4% соответственно, в области запирательной ямки 9,6% и в параметральной клетчатке в 6,5%. Удаленные сторожевые лимфатические узлы были исследованы интраоперационно цитологическим методом, с последующим плановым гистологическим исследо-

ванием всех групп удаленных лимфатических узлов. При сравнительной оценке чувствительности методики определения СЛУ в зависимости от способа, установлено, что при ОЭКТ чувствительность составила 72%, при радиометрии этот показатель равнялся 93,3%. Таким образом, методика интраоперационного радиометрического определения СЛУ является более эффективной по сравнению с ОЭКТ.

Заключение: Интраоперационная радиометрическая индикация позволяет с чувствительностью 92% и специфичностью 100% определять «сторожевой» лимфатический узел после введения радиоактивного коллоида. Исследование «сторожевых» лимфатических узлов у больных раком шейки матки способствует точной клинической оценке состояния регионарных лимфатических узлов, уточнению стадии заболевания, индивидуализации объема оперативного вмешательства, в том числе определения показаний к органосохраняющему лечению, а также объективизации целенаправленного применения адьювантной терапии.

Новые техники органосохраняющих операций на молочной железе. Применении «лоскута без названия» (“no name flap”) у женщин, больных раком молочной железы

Иванов В.Г., Волох М.А., Федосов С.И., Ермилова Е.В., Иванова О.А., Жильцова Е.К.

Место работы: ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Отделение опухолей молочной железы. Кафедра пластической и реконструктивной хирургии Северо-Западного Государственного медицинского Университета им. И.И. Мечникова Санкт-Петербурга.

Эл.почта: doctorivanov@msn.com

Введение: Понятие «качество жизни» онкологических больных в значительной степени изменило технику хирургических операций у больных раком молочной железы. Вероятность получения негативного, с косметической точки зрения результата, после выполненной органосохраняющей операции, до внедрения в онкологию понятия качества жизни, была столь же часто встречаема, как и выполнение мастэктомии. Поэтому поиски наиболее оптимального решения, которое сочетало бы онкологические принципы и понимание целостности органа, привели к развитию онкопластической хирургии, позволяющей без пренебрежения основными принципами онкологии выполнить не только щадящее лечение, но и сохранить орган (молочную железу) в том первозданном виде, который был до выполнения операции.

На сегодняшний день одной из самых распространенных хирургических операций у больных раком молочной железы остаются органосохраняющие, в различных ее модификациях: квадрантэктомия, лампэктомия.

Однако при всем уважении и революционному подходу к данному виду хирургических операций, которые были внедрены в прошлом веке, в 21 веке к органосохраняющей операции предъявляется значительно больше требований, чем раньше. Сохранение органа в наше время является не единственной задачей. Современные требования к органосохраняющей операции заключаются еще и в получении оптимального косметического результата. А такие результаты достигаются путем внедрения пластического компонента к стандартной органосохраняющей операции.

Анализ особенностей локализации опухоли, объема молочной железы, размеров опухоли, соотношения этих данных,

свежий взгляд на проблему — позволят принять правильное решение в планировании органосохраняющей операции. Однако, зачастую не только грамотный анализ приводит к оптимальному конечному результату, сколько знание различных техник работы с тканями молочной железы. Сложной проблемой с точки зрения получения хорошего косметического результата является локализация опухоли в верхне-внутреннем квадранте. Причина этого связана с недостатком тканей в этом квадранте, близостью неподвижных анатомических структур, слабым наполнением верхнего полюса.

Поэтому, найденная нами в литературе методика с перемещением лоскута «без названия» (“no name flap”) является операцией выбора при локализации опухоли в верхне-внутреннем квадранте.

Цель работы: внедрить в клиническую практику новый вид органосохраняющей операций на молочной железе, который сочетает удовлетворительные эстетические результаты и адекватные онкологические подходы у женщин больных раком молочной железы с локализацией опухоли в верхне-внутреннем квадранте.

Материалы и методы: С сентября 2014 года по май 2014 года на базе отделения опухолей молочной железы ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова было выполнено 20 операций с использованием методики органосохраняющей операции лоскутом «без названия» (“no name flap”). Критериями отбора пациентов для проведения указанного оперативного лечения являлись: 1. Операбельный рак молочной железы категории Т 1–2N0–1. 2. Локализация опухоли в верхне-внутреннем квадранте или на границе верхних квадрантов. 3. Железы размером А-С; 4. Желание пациентки сохранить молочную железу. В ряде случаев (у 5 больных) понадобилась редукционная пластика контрлатеральной молочной железы с целью достижения максимальной симметрии. Во всех случаях края резекции исследовались на «чистоту» и наличие опухолевых клеток. В одном случае в крае резекции (дно опухоли) были получены положительные результаты по данным окончательного гистологического исследования. Результаты и обсуждение: Во всех случаях использования методики органосохраняющей операции молочных желез лоскутом «без названия» был достигнут отличный результат и с точки зрения онкологического радикализма и в эстетическом аспекте.

Заключение: Внедренная в клиническую практику органосохраняющая операция с использованием онкопластических подходов лоскутом «без названия», отвечает не только основным онкологическим принципам, но и является операцией выбора у больных раком молочной железы при локализации опухоли в верхне-внутреннем квадранте.

Оценка результатов применения эндовидеокомплекса при выполнении центральной шейной лимфодиссекции у больных с раком щитовидной железы в сравнении с традиционной хирургической методикой

Гащенко А. Д., Нефедов О. Н., Абян П. И., Костюк Р. Е., Овсиенко П. Г., Забуян Г. А., ГБУЗ «Краевой онкологический диспансер № 1» ДЗ КК г. Краснодар, Россия
Место работы: ГБУЗ КОД № 1 ДЗ КК 4 ОО
Эл. почта: ovsienko20072007@mail.ru

Цель: Изучение преимуществ интраоперационной эндоскопической поддержки при выполнении центральной шейной лимфодиссекции в сравнении с традиционным хирургическим приемом.

Сложное топографо-анатомическое расположение паратрахеальной области, малое пространство для выполнения оперативного приема, специфика физиологических механизмов, вызывает значительные трудности как при ревизии пре-и паратрахеальной клетчатки, так и при выполнении полноценной центральной шейной лимфодиссекции. Тем не менее хирургический способ остается единственным методом лечения регионарного метастазирования рака щитовидной железы, что подчеркивает актуальность усовершенствования данной операции. Основными осложнениями при данной операции являются повреждения нижнегортанного нерва (редко-невозвратного гортанного нерва) и удаление паращитовидных желез. Односторонний парез голосовых связок ведет к изменению тембра голоса, а двухстороннее повреждение возвратного нерва требует выполнения сложных реконструктивных вмешательств на связочном аппарате гортани и нередко ведет к стойкой инвалидизации пациентов. Снижение уровня гормона околощитовидной железы вызывает повышение нервно-мышечной возбудимости, ухудшение сократительной способности миокарда, судороги в связи с недостатком кальция в крови.

С целью сведения к минимуму осложнений в послеоперационном периоде при операциях на щитовидной и околощитовидных железах, в отделении опухолей головы и шеи КОДа с января 2012 г. активно используется метод интраоперационной эндоскопии с использованием эндовидеохирургического комплекса Karl Storz при выполнении паратрахеальной шейной лимфодиссекции. Под контролем специального эндоскопа, введенного в операционную полость, с помощью электрохирургического инструмента или с использованием ультразвукового скальпеля (Harmonik) выполнялась мобилизация паращитовидных желез, более детально визуализировался возвратный гортанный нерв по предложенным ранее анатомическим ориентирам: трахеопищеводная борозда, бугорок Zuckerkandle, связка Berry, околощитовидные железы, нижний рог щитовидного хряща.

Таким образом, видеоассистенция позволяет тщательно контролировать гемостаз, состояние возвратных нервов и паращитовидных желез.

Материалы и методы: С января 2012 по август 2014 год всего было прооперировано 398 больных с использованием видеоассистированной методики. При этом средняя продолжительность вмешательства составила 90 (60–120) мин. Средний послеоперационный койко-день составил 9 дней. В качестве контрольной группы представлена аналогичная группа больных (398 пациентов) с центральной шейной лимфодиссекции по традиционной методике в 2011–2012 гг., (до введения в практику видеоассистенции.)

Результаты: При выполнении центральной шейной лимфодиссекции традиционным методом послеоперационные кровотечения зарегистрированы у 5 больных, явления пареза нижнегортанных нервов отмечены у 7 пациентов, признаки гипопаратиреоза наблюдались в 19 случаях.

При использовании видеоассистенции послеоперационные кровотечения зарегистрированы у 2 больных,

явления пареза нижнегортанных нервов отмечены у 3 пациентов, признаки гипопаратиреоза наблюдались в 8 случаях.

Таким образом, частота послеоперационных осложнений:

- снизилась в целом на 59%
- случаи парезов нижнегортанных нервов уменьшились на 57%
- частота послеоперационных кровотечений уменьшилась на 60%
- явления гипопаратиреоза уменьшились на 38%

Заключение: Применение видеоассистированной центральной шейной лимфодиссекции при удалении регионарных метастазов рака щитовидной железы показано для детальной интраоперационной визуализации операционного поля в целом и таких важнейших анатомических структур как нижнегортанные нервы, невозвратный гортанный нерв, паращитовидные железы в частности, а также их прецизионной мобилизации, что значительно уменьшает частоту травмирования вышеуказанных структур и как следствие снижает процент послеоперационных осложнений.

Литература:

1. Henry J.F. Minimally invasive thyroid and parathyroid surgery is not a question of length of the incision // *Langenbecks Arch Surg.* — 2008. — Vol. 393. — P. 621–6.
2. Miccoli P., Minuto M.N., Ugolini C., Pisano R., Fosso A., Berti P. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy for benign thyroid disease: an evidence-based review // *World J Surg.* — 2008. — Vol. 32. — P. 1333–40.

Современные аспекты лечения стенозов гортани и трахеи после функционально-щадящих операций

Кожанов Л.Г. проф. д.м.н., Соколов В.В. проф. д.м.н., Бекков М.Т.

Место работы: ГБУЗ ОКД №1 ДЗ г.Москвы, МНИОИ им. П.А.Герцена

Эл.почта: maksbekov@yandex.ru

После выполнения функционально-щадящих операций, по поводу рака гортани у ряда пациентов возникают рубцовые стенозы гортани и трахеи. Лечение послеоперационных стенозов гортани и трахеи в настоящее время остается сложной и недостаточно решенной проблемой. Наш опыт основан на эндоскопическом восстановлении просвета гортани и трахеи у 32 больных (с 2011–2014 г.). Возраст больных колебался от 53 до 72 лет, средний возраст больных составил в 62,5+19. Из них мужчин было 27 (78,1%), женщин 5 (21,9%).

С целью повышения эффективности лечение стенозов гортани и трахеи нами разработана рабочая классификация:

В зависимости от вида стенозов:

- Воспалительный отек, грануляции
- Рубцовый
- Смешанный: Воспалительные изменений + рубец
- Опухолевый (рецидив)
- Инспираторный: трахеомалация

По протяженности:

- 2–3 мм
- 4–6 мм
- 7–15 мм
- более 15 мм

Локализация стеноза — поражение отделов гортани и трахеи:

- вестибулярный
- среднего
- подскладочного
- двух отделов гортани
- трех отделов гортани
- гортани и трахеи
- трахеи на уровне верхнего отдела трахеостомической трубки
- трахеи на уровне нижнего отдела трахеостомической трубки
- трахеи на уровне верхнего и нижнего отделов трахеостомической трубки

Лечение проводилось использованием аппаратов: Видео-бронхоскопа EVIS Exera II OLIMPUS Q180, портативного скальпеля коагулятора «ЛАЗОН-10-П». Всем пациентам ранее выполнено хирургическое лечение в объеме фронтально-латеральной резекции гортани, с формированием трахеостомы.

Большинству больных (96,9%) лечение проводилось под местной анестезией (спрей 10% + раствор лидокаина 2%) поэтапно проводилось удаление лигатур. При выявлении грануляций и рубцовой ткани, выполнялась абляция грануляций и рубцов. Небольшое количество пациентов (3,1%) проводилось лечение под общей анестезией. В лечении стенозов гортани и трахеи мы применяли комплексный подход:

- Противовоспалительное воздействие лазера
- Лазерная аргоно-плазменная хирургия
- Лазерная абляция + временный стент

Проведенные исследования установили, что после эндоскопического хирургического удаления лигатур, иссечения грануляций и рубцовой ткани, просвет гортани восстановлен более 1 см у 29 из 32 пациентов (90,6%).

У одного пациента выявлена отрицательная динамика в виде повторного сужения голосой щели. В связи развитием воспалительно-рубцового стеноза.

Таким образом после выполнения функционально-сохраняющих операции при раке гортани применение эндоскопической техники позволили расширить просвет органа и восстановить голосовую и дыхательную функцию.

Возможности ультразвукового исследования в определении параметральной инвазии при раке шейки матки

Баринаева Е.В., Чекалова М.А.

Место работы: ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН, г. Москва

Эл.почта: barinova.ekaterina.73@mail.ru

Цель исследования: Определение семиотических признаков, по которым косвенно можно судить о наличии опухолевой инфильтрации параметральной клетчатки, а также диагностических показателей информативности ультразвукового исследования (УЗИ) при раке шейки матки (РШМ).

Материалы и методы: Выявление параметральной инвазии является одной из важных задач уточняющей диагностики рака шейки матки (РШМ), поскольку эта информация необходима для планирования лечения. Одним из методов диагностики инфильтрации параметрии при РШМ является ультразвуковая томография (УЗТ). Для уточнения распространенности

опухолевого процесса комплексное ультразвуковое обследование было выполнено при первичном обращении в отделение научно-консультативное ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН 93 пациенткам с верифицированным раком шейки матки. По стадиям заболевания наблюдения распределились следующим образом: IIB — 20 больных (21,5%), IIIA — 32 (34,4%), IIIB — 29 (31,2%), IVA — 7 (7,5%), IVB — 5 (5,4%). Наибольшему количеству пациенток 62 (66,7%) было проведено комплексное лечение (химиолучевая терапия), 26 женщинам (28%) — лучевая терапия, 5 (5,3%) — комплексное лечение. Ультразвуковое обследование включало исследование органов малого таза в серошкальном режиме, а также с использованием ЦДК и ЭК. Диагностика осуществлялась с использованием трансабдоминального (конвексный датчик 3,5–4,0 МГц) и трансвагинального (датчик 6,5–8,0 МГц) доступов на ультразвуковом аппарате экспертного класса Toshiba Aplio, Aloka, Logiq 9. Подтверждение факта опухолевой инфильтрации параметриев осуществляется на основании данных бимануального исследования и результатов визуализации (УЗИ, МРТ, РКТ, ПЭТ).

Результаты: Для уточнения местного распространения РШМ на первом этапе проводили трансабдоминальное ультразвуковое исследование. При этом оценивали топографоанатомические соотношения внутренних гениталий, положение, размеры, состояние стенки мочевого пузыря и мочевыводящей системы в целом. Затем, после опорожнения мочевого пузыря — вагинальное исследование, которое позволяет оценить размеры, контуры опухоли шейки матки, определить признаки инфильтрации околоматочной клетчатки. При IIB стадии протяженность (П) опухоли в среднем составила 4,8 см., толщина (Т) — 3,6 см., ширина (Ш) — 4,9 см., объем (V) — 69,0 см³. При IIIA стадии опухоль в среднем имела П 5,2 см, Т — 4,2 см., Ш — 5,3 см., (V) — 81,0 см³. При IIIB стадии размеры опухоли в среднем составили П 5,5 см, Т — 4,6 см., Ш — 5,7 см., (V) — 94,0 см³. При IVAB стадии протяженность (П) опухоли в среднем составила 6,8 см., толщина (Т) — 5,6 см., ширина (Ш) — 6,6 см., объем (V) — 130,0 см³. В 55 (59,1%) наблюдениях определялась экзо — эндифитная опухоль смешанной экзоструктуры, у 32 больных (34,4%) выявлено эндифитно расположенное образование изо — гипоехогенной экзоструктуры в структуре шейки матки, в 5 (5,4%) случаях визуализировалась экзофитная опухоль изо-гиперэхогенной структуры. У 87 (93,5%) пациенток определялось распространение опухоли на тело матки. В 38 (40,9%) случаях визуализировалась опухолевая инфильтрация стенок влагалища, у 7 (7,5%) больных определялось распространение опухоли на паравезикальную клетчатку и стенки мочевого пузыря, а в 9 (9,7%) случаях — опухолевая инфильтрация прямой кишки.

У 46 (49,5%) больных выявлена латеропозиция шейки матки. В 34 (36,6%) наблюдениях визуализировались «стертые» неровные границы шейки матки с параметральной клетчаткой на стороне поражения. У 15 (16,1%) — пиелоектазия или гидроуретеронефроз разной степени выраженности. В 37 (39,8%) случаях визуализировалось расширение сосудов на стороне поражения, определялось патологическое скопление сосудов, формирование артерио — венозных шунтов. Снижение индексов сосудистого сопротивления со стороны поражения (IR в среднем 0,5, RI до 0,6) определялось в 35 (37,6%).

Заключение: По нашим данным, УЗИ является одним из дополнительных методов определения параметральной инвазии при РШМ. Однако, семиотические признаки, по которым можно предположить распространение РШМ на параметральную клетчатку, является в определенном смысле субъективными, в связи с чем необходим дальнейший поиск более четких ультразвуковых критериев параметральной инвазии.

Данные количественной эластометрии фокусированным акустическим импульсом в диагностике новообразований печени

Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Лепэдату П.И., Вишленкова Е.А.

Место работы: ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва

Эл.почта: danzanova@yandex.ru

Материалы и методы: Исследование проведено в ФГБУ «РОНЦ имени Н.Н. Блохина» РАМН за период с 2012 по 2013 г.г. Возраст больных колебался от 19 до 77 лет, средний возраст составил 53 года; женщин было 38, мужчин — 35. Диагноз злокачественных новообразований поставлен 69, доброкачественных — 4 пациентам. Очаговые образования в печени методом УЗИ определялись у 95 пациентов. После проведения эластометрии сдвиговой волной очагов печени 22 пациента были исключены из исследования по следующим причинам: глубина расположения очагов более 5 см (n=17), неинформативные результаты в виде XXX (n=5), поэтому данные, которые были положены в анализ количественной оценки скорости сдвиговой волны в очагах печени получены у 73 больных. Если у пациента были множественные образования печени, то для изучения было выбрано только одно из них. ARFI эластография была выполнена на ультразвуковом аппарате Acuson S2000 (Siemens, Германия) при помощи конвексного датчика. Измерения скорости распространения поперечной волны при эластометрии новообразований печени с применением фокусированного акустического импульса выполнялись 10 раз. Статистический анализ выполнен с использованием программы MedCalc, GraphPad, а также применением ROC -анализа. **Результаты:** Для того, чтобы определить скоростные характеристики при различных очаговых образованиях, изучена эластометрия в образованиях печени у 73 из 95 больных. 22 пациента были исключены из исследования из-за глубокого расположения образования или невозможности измерить скоростные показатели. То есть при наличии образований в печени данная методика имела ограничения в возможности её проведения у 23% больных.

Полученные результаты сравнивались между показателями неизменной паренхимы печени (n=77), группой с доброкачественными образованиями (n=4) и группой со злокачественными образованиями (n=69). Доброкачественные образования были представлены: двумя случаями фокальной нодулярной гиперплазии, одной cavernозной гемангиомой размерами 24 см, одной гепатоцеллюлярной аденомой. Средние значения неизменной паренхимы печени — 1,55±0,07 м/с, доброкачественных образований — 2,83±0,54 м/с, злокачественных новообразований — 2,64±0,11 м/с. Полученные результаты свидетельствуют о более высоких параметрах скоростных показателей (средние значения, медиана, пороговые

значения) при доброкачественных новообразованиях. Скорее всего, это объясняется немногочисленностью группы, а также большими размерами образований — от 5,0 до 17 см, что говорит о длительном течении заболевания с развитием фиброзных изменений в них, поэтому жесткость образований становится более высокой.

Хотя медиана и средние значения при доброкачественных новообразованиях являются самыми высокими, но в группе пациентов, у которых измерения проводились в паренхиме печени разброс минимальных и максимальных значений скорости сдвиговой волны перекрывался с данными остальных групп. Интерквартильный размах составил: 1,5–4,2 м/с для группы с доброкачественными образованиями, 1,0–1,8 м/с для группы нормы и 1,7–3,6 м/с для группы со злокачественными образованиями. Различия между группами были признаны статистически значимыми ($p < 0,05$). Средние значения скоростных показателей в паренхиме печени были самыми низкими. При ROC-анализе AUC составила $0,771 \pm 0,02$, 95% доверительный интервал 0,719–0,818, $P < 0,0001$. Ассоциированное пороговое значение для злокачественных новообразований при наибольшей сумме показателей — $> 1,9$ м/с, с чувствительностью 68% и специфичностью 82%. Более высокие цифры специфичности в 94% получены при оптимальном пороговом значении $> 3,3$ м/с, но чувствительность при этом падает до 35%.

По диагнозу больные были распределены на 4 группы: первая — с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) ($n=33$), вторая — с метастазами колоректального рака ($n=19$), эту группу решили выделить отдельно из-за большого количества, третья — метастазами рака других локализаций ($n=13$), четвертая группа — с холангиоцеллюлярным раком (ХЦР) ($n=4$). Средние значения составили: для ГЦР $2,5 \pm 0,15$ м/с, метастазов колоректального рака — $2,79 \pm 0,20$ м/с, метастазов рака других локализаций — $2,78 \pm 0,27$ м/с, ХЦР — $2,66 \pm 0,35$ м/с. Средние значения и медиана при ГЦР и ХЦР являются самыми низкими при злокачественных новообразованиях, а средние значения при метастазах колоректального рака и метастазах рака других локализаций одинаковые, хотя медианы незначительно различаются — 2,8 м/с против 2,6 м/с. Интерквартильный размах составил: 1,5–3,6 для ГЦР, 2,0–3,7 для метастазов колоректального рака, 1,9–3,8 для остальных метастазов и 1,9–3,2 м/с для ХЦР. Различия между группами были признаны статистически значимыми ($p < 0,05$). Ожидаемое увеличение числовых значений при ХЦР не нашло своего подтверждения, хотя опухоли желчных протоков характеризуются высокой десмопластической реакцией стромы. Ассоциированным пороговым значением для диагностики большинства злокачественных новообразований, следует считать скорость более 2 м/с. Чувствительность в группах колебалась от 59% до 100%, а специфичность от 70% до 86%. Полученные результаты свидетельствуют о более высоких параметрах скоростных показателей (средние значения, медиана, пороговые значения $> 2,3$ м/с) при доброкачественных новообразованиях.

Заключение: Метод эластометрии сдвиговой волной должен быть неоднократно повторен во многих центрах, чтобы удостовериться в правильности полученных результатов, следует провести стандартизацию метода, чтобы он мог быть легко воспроизводим на всех ультразвуковых аппаратах, независимо от производителя, пото-

му, что каждый производитель привносит в программное обеспечение свои оригинальные разработки. Представленные данные показывают, что количественная эластометрия сдвиговой волной может использоваться в качестве дополнительного диагностического инструмента в онкологии, но требуется дальнейшее накопление научных данных, так как значения групп перекрываются между собой.

Информативность ультразвуковой эластографии новообразований печени

Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Лепэдату П.И., Вишленкова Е.А.

Место работы: ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» РАМН, г. Москва

Эл.почта: danzanova@yandex.ru

Целью данного исследования было оценить жесткость новообразований печени с помощью компрессионной эластографии и эластографии фокусированным акустическим импульсом (ARFI).

Материалы и методы: В исследование включены 44 мужчины и 37 женщины, со средним возрастом 53 года (диапазон: 19–77 лет). У всех больных при ультразвуковом исследовании определялись очаговые образования печени. По диагнозу больные были распределены следующим образом: гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) — 36, холангиоцеллюлярный рак (ХЦР) — 6, метастазы в печень — 35, доброкачественные образования — 4 случая. Доброкачественные новообразования включали в себя две фокальные нодулярные гиперплазии, одну гепатоцеллюлярную аденому и одну кавернозную гемангиому больших размеров. Верификация диагноза была достигнута гистологическим исследованием материала, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем, либо при оперативной резекции печени у 72 (89%) больных. У остальных 9 (11%) больных диагноз, при наличии очаговых образований, подтверждался РКТ и МРТ с внутривенным контрастированием.

Компрессионная и ARFI эластография выполнялась на ультразвуковом аппарате Acuson S2000 (Siemens, Германия) при помощи конвексного датчика, для изучения цветового отображения жесткости в очагах печени у 69 и 81 пациентов соответственно. При обнаружении очаговых образований печени применялась компрессионная эластография с использованием небольшого давления на мягкие ткани над образованием, при этом на экране значение фактора качества (QF) должно достигать 60 — это показатель правильности и «чистоты» обратного УЗ-сигнала. ARFI эластография проводится без компрессии, задержка дыхания применяется про обеих методиках. Важным моментом являлось обязательное установление интересующего окна не только в самом образовании, но и на границе новообразования и окружающей паренхимы печени, чтобы оценить визуальное различие жесткости тканей.

Результаты: На эластограммах светлые области соответствуют более упругим тканям, а темные области — жестким, ригидным тканям. Эластограммы были распределены в зависимости от жесткости по сравнению с окружающей паренхимой печени: на эластограмме образование аналогично паренхиме печени; образование темнее, то есть жестче паренхимы печени; образования светлее, то есть мягче паренхимы печени.

Если же эластограмма представлена в цветном режиме, то красный цвет обозначает жесткую ткань, а синий — мягкую. Проведение эластографии позволяло более четко обрисовывать границы опухоли, тем самым улучшая её визуализацию, особенно при наличии изоэхогенных очагов.

Распределение больных в зависимости от жесткости образований при компрессионной и ARFI эластографии показало, что жесткие образования наблюдались в 72,7% и 74,0%, мягкие — в 6,1% и 7,8%, аналогичные паренхиме печени — в 21,2% и 18,2% соответственно. Большинство образований в печени, которые возможно было оценить с помощью эластографии, были жесткими. Также жесткими во всех 100% случаях были доброкачественные новообразования, если применялись эластографические методики. При сопоставлении злокачественных и доброкачественных новообразований при ARFI эластографии уровень значимости был недостоверным ($p=0,07$), а при компрессионной эластографии — достоверным ($p=0,05$). Но возможно, что полученные данные обусловлены небольшим количеством больных в группе доброкачественных новообразований и отсутствием мелких капиллярных гемангиом.

Если за параметр истинноположительных результатов принималась повышенная жесткость образований, то чувствительность, точность, положительная прогностическая значимость в диагностике злокачественных новообразований при компрессионной эластографии составили: 73%, 69%, 94%, а при ARFI эластографии — 74%, 70%, 93% соответственно. Специфичность и отрицательная прогностическая значимость не могла быть вычислена из-за отсутствия истинноотрицательных результатов. При сопоставлении злокачественных и доброкачественных новообразований при ARFI эластографии уровень значимости был недостоверным ($p=0,07$), а при компрессионной эластографии — достоверным ($p=0,05$). Но возможно, что полученные данные обусловлены небольшим количеством больных в группе доброкачественных новообразований и отсутствием мелких капиллярных гемангиом. Использование ARFI эластографии более точно позволяет определить жесткость структуры образований, а в некоторых случаях распространение опухоли в окружающую паренхиму печени. При применении обеих методик чувствительность, точность, положительная прогностическая значимость в диагностике злокачественных новообразований составили: 83,1%, 79,4%, 94,7% соответственно. Показатели информативности были выше, чем если бы использовалась только одна из методик.

Выводы: Таким образом, качественная эластография улучшает определение четких границ новообразования, инфильтрации за пределы опухоли. В нашем анализе методом эластографии было невозможно дифференцировать злокачественные и доброкачественные новообразования. Использование ARFI эластографии более точно позволяет определять жесткость структуры образований. Если используются обе методики качественной эластографии, то они могут дополнять друг друга, с уточнением внутренней структуры очагов. Важным условием проведения эластографии является осмотр непосредственно самого образования и окружающей паренхимы печени для сравнения жесткости, установления распространения опухоли. Представленные данные показывают, что качественная эластография ARFI совместно с компрессионной эластографией улучшают визуализацию злока-

чественных новообразований печени и могут использоваться в качестве дополнительного диагностического инструмента в онкогепатологии.

Диагностическая панель молекулярно-генетических маркёров для выявления наследственной предрасположенности к развитию рака молочной железы и рака яичников

Батенева Е.И.^{1,2}, Трофимов Д.Ю.², Любченко Л.Н.¹

Место работы: ¹ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва;

²ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва

Эл. почта: elena.bateneva@gmail.com

Обоснование: Генетическая предрасположенность является одним из основных факторов риска развития рака молочной железы и рака яичников. Для снижения смертности от этих онкологических заболеваний необходимо внедрение в клиническую практику технологичных методов определения наследственной предрасположенности. Существование популяционных особенностей распределения генетических маркёров обуславливает необходимость создания специфических наборов реагентов.

Задачи: Разработать диагностическую панель, включающую наиболее распространённые клинически значимые молекулярно-генетические маркёры, для выявления наследственной предрасположенности к развитию рака молочной железы и/или рака яичников.

Материалы и методы: Обследованы неотобранные выборки больных раком молочной железы (1091 пациентка), больных раком яичников (302 пациентки), здоровых женщин-доноров крови (591 человек). Материалом служила цельная периферическая кровь, генотипирование проведено методом ПЦР в режиме реального времени с анализом кривых плавления с использованием оригинальных олигонуклеотидов.

Результаты и обсуждение: Получены комплексные данные о частотах мутаций в генах BRCA1 (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, C61G, 2080delA, 2963del10), BRCA2 (6174delT, 1528delAAAA, 9318delAAAA), CHEK2 (1100delC, IVS2+1G>A), NBN (657del5), BLM (Q548X) у больных раком молочной железы, больных раком яичников и здоровых женщин в российской популяции. Разработана, зарегистрирована в МЗ РФ и используется в рутинной практике онкологических центров РФ диагностическая панель для выявления восьми наиболее распространённых в российской популяции мутаций в генах BRCA1 (185delAG, 4153delA, 5382insC, Cys61Gly, 2080delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT) и BRCA2 (6174delT). Частоты встречаемости мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 составили 5,87% и 20,86% в неотобранных группах больных раком молочной железы и раком яичников, соответственно. Частоты встречаемости среднепенетрантных генетических маркёров — мутаций в генах CHEK2 (1100delC, IVS2+1G>A), NBN (657del5) и BLM (Q548X) — составили 2,35% в общей сложности в группе больных. Впервые в России показана высокая частота встречаемости мутации IVS2+1G>A в гене CHEK2 в группах больных раком молочной железы и раком яичников ($p<0,05$).

Выводы: Обоснована целесообразность генетического тестирования всех больных раком яичников для выявле-

ния распространённых в российской популяции мутаций в генах BRCA1 и BRCA2. Выявление молекулярно-генетических маркёров со средней пенетрантностью следует проводить одновременно с анализом генов BRCA1 и BRCA2, учитывая частоту встречаемости сложной гетерозиготности.

Клональная эволюция опухоли молочной железы в процессе неoadъювантной химиотерапии

Литвяков Н.В.^{1,2}, Ибрагимова М.К.¹, Цыганов М.М.^{1,2}, Иваньковская П.В.¹, Слонимская Е.М.¹, Чердынцева Н.В.^{1,2}
Место работы: ¹ ФГБУ НИИ онкологии СО РАМН, Томск, Россия; ² Лаборатория трансляционной молекулярной и клеточной биомедицины Национального исследовательского Томского государственного университета, Томск, Россия

Эл. почта: nvlitv72@yandex.ru

Введение: Соотношение разных клонов опухолевых клеток различающихся набором генетических, биохимических и морфологических признаков в пределах одной опухоли, обуславливает различия вариантов прогрессии, прогноза и чувствительности к терапии. Гетерогенная опухоль рассматривается как динамическая экосистема, клональный состав которой может меняться при химиотерапевтическом воздействии. Химиопрепараты, обладая мутагенным эффектом и воздействуя на опухолевые клетки, могут выступать фактором эволюции опухоли и приводить к возникновению новых генетических нарушений и новых опухолевых клонов [S. Bhatia, et al., 2012, M. Greaves, et al., 2012, D. Shibata, 2012, C. Swanton, 2012]. Различные опухолевые клоны рака молочной железы (РМЖ) могут характеризоваться специфическими структурными хромосомными и числовыми aberrациями, присутствием псевдодиплоидных и анеуплоидных клеточных популяций, которые образовались в результате одного или нескольких циклов клональной экспансии [N. Navin, et al., 2011, C. K. Ng, et al., 2012]. При помощи микроматричного анализа было проведено исследование клональной эволюции опухоли молочной железы в процессе неoadъювантной химиотерапии (НАХТ).

Материалы и методы: В исследование включены 26 больных раком молочной железы. Всем больным проводили неoadъювантную химиотерапию (НАХТ) по схемам FAC или CAH. Эффективность НАХТ оценивали по критериям ВОЗ при помощи УЗИ и маммографии, кроме того оценивалась 5-ти летняя безметастатическая выживаемость больных. ДНК выделяли из биопсийных образцов опухолевой ткани до лечения и операционных образцов этих же больных после НАХТ. Для исследования клональной эволюции опухоли сравнивали генетический ландшафт опухоли каждого пациента до лечения и после НАХТ. Для этого проводили CGH (comparative genome hybridization) -аррау микроматричный анализ ДНК на чипах высокой плотности фирмы Affymetrix (USA) CytoScan™ HD Array. Микроматрица CytoScan HD Array является уникальным инструментом для исследований, поскольку позволяет не только видеть одновременно весь спектр хромосомных нарушений во всех опухолевых клонах (генетический ландшафт), но и производить количественный анализ (CNstate) каждой мозаичной хромосомной aberrации, которая фактически говорит о представленности (в %) мутантного клона с данной аномалией на фоне нормаль-

ной ДНК опухолевой стромы и других мутантных клонов, без данной аномалии.

Результаты: Установлено, что изменение частоты хромосомных аномалий в процессе химиотерапии, изменение представленности опухолевой паренхимы и изменение числа мутантных клонов прямо коррелируют с эффективностью НАХТ (коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,54-0,72$, $p < 0,05$). Можно полагать, что эти параметры могут использоваться для оценки генетической эффективности НАХТ. В отличие от данных инструментального измерения объема опухоли, изменение частоты хромосомных аномалий, опухолевой паренхимы и числа мутантных клонов отражают истинное влияние химиотерапии на опухоль, подобно лекарственному патоморфозу. Однако лекарственный патоморфоз является качественным признаком с большой долей субъективности (человеческий фактор) и большинство пациентов имеют 2 степень патоморфоза, которая является не определенной в отношении прогноза. Изменение частоты хромосомных аномалий, изменение опухолевой паренхимы и числа мутантных клонов отражают изменение генетического ландшафта в процессе химиотерапии. Очень важным является связь этих изменений и особенно числа мутантных клонов, с прогнозом заболевания. В процессе НАХТ у 58% (15/26) больных уменьшалось количество мутантных клонов (вплоть до полной элиминации: 1 случай полной генетической регрессии опухоли), в 19% случаев (5/26) химиотерапия не оказывало никакого влияния на количество мутантных опухолевых клонов, частоту хромосомных аномалий, представленность опухолевой паренхимы и, наконец, 23% (6/26) больных наблюдались случаи появления в процессе НАХТ новых мутантных клонов, строго ассоциированные с отдаленным метастазированием. У 83% (5/6) этих пациентов наблюдаются отдаленные метастазы, у всех остальных больных с элиминацией опухолевых клонов или отсутствием действия химиотерапии на клоны не было гематогенных метастазов в 5-ти летний период наблюдения (по методу Каплана-Майера, $p = 0,00001$ Log-rank test). Интересно, что появившиеся под действием химиопрепаратов новые мутантные опухолевые клоны не имели одинаковых хромосомных нарушений. Мы предполагаем, что именно эти образовавшиеся de novo мутантные опухолевые клоны обладают высокой химиорезистентностью, выходят в кровеносное русло и осуществляют отдаленное метастазирование. Этот вопрос требует дальнейшего прояснения. Важно отметить, что детекция новых клонов в опухоли после НАХТ при помощи микроматрицы CytoScan™ HD Array (Affymetrix, USA) может быть связана не только с истинным их появлением, а также с экспансией выживших минорных клонов, содержание которых в опухоли до лечения было менее 5%, т.е. ниже порога чувствительности микроматрицы. Это отчасти подтверждают результаты нескольких исследований, в которых показано, что опухолевые клетки гематогенных метастазов являются потомками минорных субпопуляций первичной опухоли, выживших после химиотерапии [Keats J.J., et al., 2012, Mullighan C. G., et al., 2008, Ng C. K., et al., 2012].

Заключение: Количественная оценка с помощью CGH-аррау микроматриц изменения опухолевых клонов молочной железы в процессе НАХТ (до и после терапии) может выступать в роли маркера прогноза и ответа на химиотерапию. Использование микроматричного анализа не

только перед проведением НАХТ, но и на ее этапах может оказаться весьма полезным для прогноза отдаленного метастазирования, решения вопроса о продолжении курсов химиотерапии, если происходит элиминация мутантных клонов и при этом не появляются новые клоны, вопроса о смене схемы НАХТ и/или проведении адъювантной химиотерапии при появлении новых клонов. На основании представленных данных можно полагать, что подобные микроматричные исследования могут стать способом количественной и качественной оценки эффективности НАХТ. Работа поддержана грантом РФФИ 13–04–98111 и выполнена в рамках программы повышения конкурентоспособности Национального исследовательского Томского государственного университета.

Формирование групп риска рака молочной железы с учётом отличительных медико-генетических факторов у женщин Алтайского края

Петрова В.Д.^{1,2}, Селезнёва И.А.², Михеева Н.А.¹, Соколова Е.А.², Боярских У.А.³, Кострыкина Н.А.³, Филиппенко М.Л.³, Лазарев А.Ф.^{1,2}

Место работы: Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр» им. Н.Н.Блохина РАМН¹, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул, Российская Федерация² Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия

Эл.почта: valent_04@mail.ru

Актуальность: Эпидемиология рака молочной железы (РМЖ) является наиболее изученной, определены множественные достоверные факторы риска, позволяющие формировать группы риска данной патологии. Доказано, что до 10% РМЖ является генетически обусловленной опухолью. В то же время, несмотря на многочисленные достижения в профилактике и диагностике данной патологии, сохраняются стабильно высокие уровни смертности. Смертность от РМЖ в Алтайском крае в 2013 году составила 28,1 на 100 тысяч населения (‰) (в РФ 2012 г. — 29,8‰). Таким образом, проблема профилактики РМЖ ещё не решена.

Задачи исследования: Изучение и подбор отличительных генетических и негенетических факторов риска «семейного» и sporадического РМЖ для эффективного формирования групп риска данной патологии у женщин Алтайского края.

Материал и методы: Обследованы пациентки — жительницы Алтайского края с «семейной» (700 случаев) и sporадической (852) формой РМЖ в группу пациенток с «семейным» РМЖ включали женщин, имеющих в анамнезе два и более случая РМЖ, случаи РМЖ в возрасте до 40 лет, сочетание РМЖ и рака яичников у пациенток и при наличии мутации BRCA1. Проанализированы негенетические и генетические факторы риска РМЖ.

Результаты: При анализе негенетических факторов риска установлено, что средний возраст пациенток sporадическим РМЖ был выше, чем у женщин с «семейной» формой рака (49,5 против 56,0; $p < 0,05$). Удельный вес пациенток в периоде пременопаузы был, напротив, достоверно выше в группе «семейных» раков (28,8 против 20,1; $p < 0,05$). Фактор наличия доброкачественных новообразований в анамнезе также чаще регистрировали у женщин с генетически обусловленными РМЖ (4,0 про-

тив 0,2 $p < 0,05$). При анализе сопутствующей соматической патологии в группе «семейных» раков чаще регистрировали заболевания печени (8,9 против 5,4, $p < 0,05$), реже — эндокринную патологию (192 против 139, $p < 0,05$). Влияние канцерогенных факторов окружающей среды чаще регистрировали в группе пациенток sporадическим РМЖ. Наличие 3-х и более негенетических факторов повышало степень риска РМЖ до уровня облигатных предраков (80% и выше).

При проведении генетических исследований были обнаружены особенности, характерные для sporадического РМЖ: наличие ассоциации трёх однонуклеотидных замен в гене FGFR2; совокупность делеционных генотипов GSTM1 0/0+GSTT1 0/0, носительство аллеля T (rs1050450) гена GPX1 и совместное носительство генотипов MnSOD CC+GPX1 CC. Обнаружено, что совокупность делеционных генотипов GSTM1 0/0+GSTT1 0/0 чаще встречается в группе женщин, больных sporадическим раком молочной железы (OR=2,03 (1,09–3,83; $p=0,02$)). Было показано, что носительство аллеля T (rs1050450) гена GPX1 является протективным в отношении sporадического рака молочной железы (OR=0.74 (95% CI = 0.58–0.94), $p=0.012$). Совместное носительство генотипов MnSOD CC+GPX1 CC увеличивает риск развития sporадического рака молочной железы в 1,6 раза (OR=1.59 (1.05–2.41), $p=0.0258$).

Заключение: Обнаруженные отличительные особенности негенетических и генетических факторов «семейного» и sporадического РМЖ дают возможность целенаправленно прогнозировать и достоверно формировать группы риска РМЖ и, тем самым, могут значительно повысить эффективность профилактики данной патологии.

Гетерогенность рака молочной железы I-стадии: биологическое и прогностическое значение

Колядина И.В.^{1,2}, Поддубная И.В.^{1,2}, Франк Г.А.¹, Комаев Д.В.², Карсладзе А.И.², Ермилова В.Д.², Вишневская Я.В.²

Место работы: ¹ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, г. Москва, Россия ²ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, г. Москва, Россия
Эл.почта: irinakolyadina@yandex.ru

В ряде исследований изучена прогностическая роль размера первичной опухоли при ранних стадиях рака молочной железы (РМЖ), однако, эти исследования подразделяли исследуемые подгруппы лишь по стадиям болезни, не учитывая гетерогенность самой I стадии, включающей как микрокарциномы (опухоли размером 0–5мм — T1a), так и опухоли 5–10 мм (T1b) и 10–20мм (T1c). Биологические характеристики и прогностическая роль размера опухоли (T1a, T1b и T1c) у больных РМЖ I стадии остаются неизученными, хотя эти факторы являются важными для принятия решения об адъювантной системной терапии.

Цель: изучить гетерогенность рака молочной железы I-стадии, ее биологическую и прогностическую роль для риска дальнейшего прогрессирования и смерти от рака.

Материалы и методы: изучено течение болезни у 1341 пациентки раком молочной железы I-стадии (26–88 лет, медиана возраста — 52 года), получивших радикальное лечение (хирургическое ± адъювантное системное и/или лучевое) с 1985 по 2012гг в РОНЦ им.

Н. Н. Блохина РАМН и Клинике РМАПО. По данным планового морфологического исследования преобладал инфильтративный протоковый рак (81,2%). Умеренно-дифференцированные раки G2 выявлены у 79,3% женщин, высокодифференцированные раки G1 — у 13,8%, а низкодифференцированные G3 — у 6,9% пациенток. Эстроген- позитивные опухоли (ER+) составили 74,1% случаев; прогестерон- позитивные (PR+) — 71,5%; гиперэкспрессия HER2 выявлена в 9,7% случаев. Индекс пролиферативной активности Ki67 трактовался как «высокий» при Ki67>20% (согласно рекомендациям St. Gallen и RUSSCO от 2013г) у 57,9% пациенток и как «низкий» при Ki67 <20% — в 42,1% случаев. На основании данных о рецепторном статусе (ER, PR, HER2 и Ki67) были выделены 5 подтипов опухолей. Преобладал люминальный А подтип (ER+PR±HER2-Ki67<20%) — в 36% случаев; HER2-негативный люминальный В подтип (ER+PR±HER2- Ki67>20%) отмечен у 25,2% женщин; HER2+ люминальный В подтип (ER+PR±HER2+) — в 9,6% случаев; тройной негативный рак (ER-0 PR-0 HER2-0) у 22,9%; не люминальный HER2+ подтип (ER-0 PR-0 HER2+) — отмечен в 6,3% случаев.

В соответствии с размером первичной опухоли мы разделили пациенток на 3 группы: 1) с опухолями 0–5мм (T1a) — 30 случаев (2,2%); 2) с карциномами 5–10мм (T1b) — 199 больных, 14,8%; 3) группу больных с опухолями 10–20мм (T1c) — 1112 случаев, 83%.

Мы сравнили распределение размеров опухолей (T1a, T1b и T1c) в различные годы лечения (<1995г, 1995–2000гг, 2000–2005гг, 2005–2010гг, >2010г), оценили корреляцию клинических и морфологических характеристик и размера опухоли, оценили прогностическое значение гетерогенности рака молочной железы I-стадии. Статистический анализ осуществлен с использованием международной статистической программы SPSS 20.0, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования: При сравнении долей опухолей (T1a, T1b и T1c) среди женщин, получивших лечение в различные временные периоды, нами отмечено прогрессивное увеличение доли «малых» опухолей (T1a и T1b) с течением времени. Так, опухоли 0–5мм (T1a) практически отсутствовали у больных, получивших лечение до 1995года (0,3%) и были диагностированы уже в 4,3% случаев у женщин, получивших лечение позже 2010 г. Доля карцином T1b увеличилась с 8,7% (<1995г) до 22,1% (>2010г). Соответственно, сократилась доля опухолей размером T1c 91% до 73,6% ($p < 0,0001$), что является результатом улучшения уровня инструментальной диагностики.

Нами выявлено, что возраст женщин значимо не коррелировал с размером опухоли ($p > 0,05$), в отличие от гистологического типа, степени анаплазии и иммунофенотипа опухоли ($p < 0,05$). Так, доля протокового рака прогрессивно возрастала с увеличением размера опухоли (при T1a- размере составляла 60%, при T1b-78,4% и при T1c- 82,3%), а доля благоприятных типов опухоли (тубулярный, папиллярный рак) была максимальна (23,3%) при опухолях T1a и составляла всего 5,7% — при опухолях T1c ($p = 0,002$). Доля высокодифференцированных раков G1 при опухолях T1a была максимальна (42,3%) и минимальна — при карциномах T1c (9,9%). Причем, низкодифференцированные раки G3 отсутствовали у пациенток с микрокарциномами T1a и были представлены только

при T1b (6,3%) и T1c размерах опухоли (7,4% случаев), $p < 0,0001$.

Люминальный А подтип преобладал среди женщин с опухолями T1a (66,7%), доля его существенно уменьшалась при опухолях T1b (47,8%) и T1c (31,4%). В противоположность этому доля HER2-негативного люминального В подтипа была минимальна при микрокарциномах T1a (6,7%), возрастала до 20,9% (при T1b опухолях) и 27,3% (при карциномах размером T1c). Аналогичные значимые различия мы отметили у пациенток с тройным негативным раком (при размере опухоли T1a- 13,3%; при T1c- 26,2%), $p = 0,011$. Интересно отметить, что HER2+ не люминальный подтип был представлен только у пациенток с размером опухоли T1b и T1c и отсутствовал у женщин с микрокарциномами T1a.

При медиане наблюдения 79 месяцев дальнейшее прогрессирование болезни выявлено всего у 4,3% женщин с размером опухоли T1a и существенно выше при T1b (14,5%) и T1c-размере опухоли (23,4%), $p = 0,021$. Кроме того, мы выявили важную прогностическую закономерность ($p = 0,049$): с увеличением размера опухоли увеличивается доля пациенток, умерших от дальнейшего прогрессирования заболевания. Так, при микрокарциномах T1a эта доля минимальна (4,3%); при размере опухолей T1b — 9,4%, а при размере опухоли T1c составила уже 15,3%. Лучшие показатели 5 и 10-летней безрецидивной выживаемости отмечены у пациенток с микрокарциномами T1a (100% и 83,3%), у больных с опухолями T1b составили 89,9% и 78,8% и были существенно ниже у женщин при размерах карцином T1c (82,6% и 74,1%), $p = 0,021$. При сравнении показателей 5- и 10-летней общей выживаемости мы не выявили существенных различий между подгруппами: у женщин с опухолями T1a — 92,9% и 74,3%; при опухолях T1b- 96% и 84,8% и у пациенток с T1c- размером опухолей- 93% и 80% соответственно ($p = 0,212$). Однако, при сравнении показателей онкоспецифической выживаемости было подтверждено прогностическое значение размера опухоли для риска смерти от прогрессирования заболевания. Максимальные показатели 5- и 10-летней онкоспецифической выживаемости отмечены для пациенток с микрокарциномами T1a (100% и 95,7%); у больных с опухолями T1b составили уже 96% и 85,8% и были существенно ниже при размерах опухоли T1c (93,7% и 81,5% соответственно), $p = 0,046$.

Выводы: Рак молочной железы I-стадии является гетерогенной группой с благоприятным течением болезни при микрокарциномах размером T1a (0–5мм) и более агрессивном — при опухолях размером T1b (5–10мм) и T1c (10–20мм). Только микрокарциномы T1a имеют благоприятный биологический «портрет» (высокую долю люминальных А раков с низкой степенью злокачественности), что отражается на долгосрочных результатах лечения (минимальная доля рецидивов болезни и смертей от рака и наилучшие показатели отдаленной выживаемости). Биологические характеристики опухолей размером T1b и T1c являются более агрессивными и представлены высокой долей люминального В и тройного негативного иммунофенотипа рака, что существенно ухудшает прогноз болезни. Гетерогенность рака молочной железы I-стадии необходимо учитывать при выборе адъювантных алгоритмов лечения.

Полиморфизмы тимидилатсинтетазы и гена TP 53 в качестве индивидуальных прогностических факторов у больных местно-распространенным раком желудка

Удилова А.А.¹, Залетаев Д.В.^{1,2}, Хоробрых Т.В.¹, Немцова М.В.^{1,2}

Место работы: Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Эл.почта: azia-03@mail.ru

Цель: Поиск индивидуальных прогностических критериев, ассоциированных с клинико-морфологическими характеристиками рака желудка и эффективностью адьювантной химиотерапии у больных, оперированных по поводу местно-распространенного рака желудка.

Задачи. Выявить корреляцию молекулярно-генетических изменений опухоли с эффективностью комбинированного лечения у больных местно-распространенным раком желудка.

Материалы и методы: Исследовали 80 больных местно-распространенным раком желудка, находившихся на лечении с 2009 г. по 2011 г. в КФХ им. Н. Н. Бурденко ПМГМУ им. И. М. Сеченова. 32 больным выполнено только радикальное оперативное лечение. 58 в послеоперационном периоде проведена адьювантная химиотерапия. У всех больных в операционных образцах проведено исследование полиморфизмов гена TYMS, кодирующего фермент тимидилатсинтетазу, расположенных в 5' «(R2/R3 и G>C) и 3'» (делеция 6 нуклеотидов) нетранслируемой области, а также исследовали полиморфизмы гена TP53: замена Arg > Pro в 72 кодоне и инсерция 16 нуклеотидов в 3 интроне. Медиана наблюдения за больными составила 37 месяцев.

Результаты и обсуждение: При изучении взаимосвязи между полиморфизмами гена TYMS и клинико-морфологическими характеристиками опухоли у 80 больных выявлено, что в группе с генотипом 2R/2R достоверно чаще ($p=0,047$) выявляли метастатическое поражение региональных лимфоузлов. Среди больных с генотипом A-6/A-6 достоверно чаще встречается интестинальный тип рака желудка ($p=0.0375$), а также высоко — и умеренно дифференцированная аденокарцинома ($p=0.033$). Среди 58 больных, которым проводилась химиотерапия в послеоперационном периоде, смешанный полиморфизм 3G/3G достоверно чаще встречается ($p=0.024$) в группе пациентов, у которых в течение первых 3-х лет после операции возник рецидив заболевания, а генотип 2G/3C достоверно чаще встречается ($p=0.023$) у пациентов, у которых отсутствовал рецидив заболевания. Генотип 3G/3G относится к неблагоприятным генотипам с высоким уровнем экспрессии ТС, что связано с худшим ответом на адьювантную химиотерапию. и, соответственно, худшим прогнозом, в то время как генотип 2G/3C связан с низким уровнем экспрессии и с лучшим прогнозом. При изучении полиморфизмов гена TP 53 у 58 больных, подвергшихся комбинированной терапии, выявлено, что полиморфизм Pro/Pro достоверно чаще определяется в группе больных, у которых в течение 3-х лет после операции на фоне адьювантной химиотерапии возник рецидив опухоли ($p= 0.031$). В то время как полиморфизм Arg/Pro чаще встречается у больных с отсутствием рецидива заболевания ($p= 0.054$). Гомозиготы Pro/Pro имеют худший прогноз, по сравнению с другими генотипами и, соответственно, у таких боль-

ных отмечается худшая эффективность адьювантной химиотерапии.

Выводы: Полиморфизмы гена TYMS и гена TP53 могут использоваться в качестве индивидуальных факторов прогноза и оценки эффективности адьювантного лечения больных местно-распространенным раком желудка, а также для персонального подбора схем химиотерапии у больных раком желудка.

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

Козлова Л.С., Франциянц Е.М., Атмачиди Д.П., Горбунова Т.А.

Место работы: ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Эл.почта: super.gormon@yandex.ru

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

Материалы и методы: В ликворе 42 больных злокачественными глиомами (28 мужчин, 14 женщин, 28–56 лет, T 2–3NxMo) определяли α -2M и α -1ПИ до ЛИХТ (фон), а также на 7 сутки, через 1 и 2 месяца послеоперационного периода. Содержание ЛИХТ-1:0,2 мг карбоплатина вносили в контейнер из гемостатической губки, производили гемостаз и помещали в ложе удалённой опухоли (22 больных). Содержание ЛИХТ-2: интраоперационно, через резервуар Оттава в ложе удалённой опухоли вводили 0,4 мг цисплатина и 15 мг метотрексата, повторяли ещё 2 раза с интервалом в 1 месяц (20 больных). Взятие ликвора производили люмбальной пункцией на 6–7 день после введения препаратов, общепринятым методом с целью снижения внутричерепного давления, получив предварительно согласие больных. Определение эндогенных ингибиторов осуществляли методом иммуоферментного анализа на стандартных тест-наборах. Контролем служил ликвор 9 больных (6 мужчин 3 женщины, 23–52 лет) у которых исключён воспалительный и/или злокачественный процесс в мозге. Статистическую обработку полученных цифровых данных проводили при помощи пакета сертифицированных прикладных программ Statistica v. 7 и Microsoft Excel XP. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты: Злокачественные глиомы локализовались в больших полушариях головного мозга. Гендерные и возрастные различия в содержании эндогенных ингибиторов не установлены в ликворе, как контрольной группы, так и группы больных, имеющих злокачественную глиому. В ликворе контрольной группы обнаружены следы α -2M и α -1ПИ, в среднем — по $0,06 \pm 0,001$ мг/л. При злокачественной глиоме количество α -2M и α -1ПИ в ликворе до начала лечения (фон) было увеличено в 9 раз и в 1,8 раза, соответственно, сравнительно с контрольной группой. На 7 сутки после ЛИХТ-1 и ЛИХТ-2 количество α -2M у всех больных оставалось выше, чем в контрольном ликворе, но было ниже данных до лечения (рис. 1, $p<0,01$). Отмечалось различное течение послеоперационного периода: у ряда больных сохранялась повышенная температура тела, головные боли, головокружения, небольшой неврологический дефицит. В связи с этим, больные разделены на группы: 1 — после ЛИХТ-1 и 3 — после

ЛИХТ-2 — неблагоприятное течение; 2 — после ЛИХТ-1 и 4 — после ЛИХТ-2 — благоприятное течение. В группах 1 и 3 с неблагоприятным течением послеоперационного периода α -2М при обоих видах терапии был ниже, чем в группах 2 и 4 с благоприятным послеоперационным периодом ($p < 0,01$). Через 1 месяц после ЛИХТ-1 и ЛИХТ-2 α -2М практически не изменился, сравнительно с 7 сутками, но после ЛИХТ-2 содержание α -2М было достоверно ниже, чем после ЛИХТ-1 ($p < 0,01$ во всех случаях). Через 2 месяца после ЛИХТ-1 в 22,7% случаев из 22 больных наблюдали продолженный рост опухоли с летальным исходом, у остальных — активность α -2М оставалась высокой. Через 2 месяца после ЛИХТ-2 количество α -2М в ликворе больных снижалось, относительно предыдущего периода и фона ($p < 0,01$ во всех случаях), оставаясь достоверно выше данных контрольного ликвора, летальных исходов в этот период не зарегистрировано. Содержание α -1ПИ на 7 сутки после ЛИХТ-1 и ЛИХТ-2 в группах 1 и 3 (с отрицательной динамикой) было выше, чем в группах 2 и 4 (с положительной динамикой), фона и контрольного ликвора (рис. 2, $p < 0,01$ во всех случаях). Через 1 месяц α -1ПИ в ликворе больных 1 и 3 групп (ЛИХТ-1 и ЛИХТ-2) оставался на уровне фона. У больных 2 группы (ЛИХТ-1) α -1ПИ практически соответствовал данным контрольного ликвора, а в ликворе 4 группы (ЛИХТ-2) в этот срок отмечалось возрастание α -1ПИ на 31,0% (рис.2, $p < 0,01$). Через 2 месяца α -1ПИ в ликворе больных 1 группы (после ЛИХТ-1) оставался выше контроля на 39,1%, в 3 группе (после ЛИХТ-2) он был ниже контроля на 23,2%, а во 2 и 4 группах — соответствовал условной норме контрольной группы ($p < 0,01$). Антибластическая терапия является одним из наиболее перспективных направлений в комплексном лечении злокачественных глиом головного мозга.

Сравнительный анализ изменений универсальных ингибиторов ликвора во 2 (ЛИХТ-1) и 4 (ЛИХТ-2) группах пациентов, а также сопоставление этих данных с отдельными симптомами и тяжестью состояния больных выявили закономерную связь с клинической картиной: состояние больных постепенно улучшалось. Динамика α -2М у больных после ЛИХТ-1 и ЛИХТ-2 при тяжёлом и благоприятном течении послеоперационного периода была сходной, но амплитуда изменений была разной. Динамика α -1ПИ в ликворе больных после ЛИХТ-1 и ЛИХТ-2 различалась при тяжёлом и благоприятном течении послеоперационного периода. Достоверные различия амплитуды и динамики определяемых ингибиторов могли быть связаны с различными ритмом и интенсивностью воздействия применяемых видов терапии. Однократное воздействие ЛИХТ-1, очевидно, оказывалось недостаточным для подавления токсического влияния остаточных фрагментов опухоли в 1 и 2 месяца после её удаления. Возрастание количества ингибиторов к концу 2 месяца, при тяжёлом течении послеоперационного периода наблюдения после ЛИХТ-1, могло свидетельствовать о развитии локального воспаления или продолженном росте опухоли. Трёхкратное воздействие ЛИХТ-2 могло обеспечить прекращение секреции модифицированных опухолью белков, что стимулировало выработку эндогенных ингибиторов. Истощение α -1ПИ у больных с тяжёлым течением послеоперационного периода после ЛИХТ-2 может свидетельствовать о недостаточной выработке эндогенного белка при отсутствии ингибитора опухолевого происхождения или модификации его свойств опухолью.

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

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

Полиморфизмы гена TP53 и аллельный дисбаланс локуса 17p13.1 в качестве индивидуальных прогностических критериев при раке желудка

Удилова А.А.¹, Немцова М.В.^{1,2}, Залетаев Д.В.^{1,2}, Хоробрых Т.В.¹.

Место работы: Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия.¹ Медико-генетический научный центр РАМН, Москва, Россия²

Эл. почта: azia-03@mail.ru

Цель: Поиск индивидуальных прогностических критериев, ассоциированных с клинико-морфологическими характеристиками рака желудка, а также эффективностью адьювантной химиотерапии у больных местно-распространенным раком желудка. Материалы и методы: Исследовали 58 больных местно-распространенным раком желудка, находившихся на лечении в КФХ им. Н. Н. Бурденко ПМГМУ им. И. М. Сеченова. Всем больным проведено комбинированное лечение: радикальное хирургическое лечение по поводу рака желудка, а также в послеоперационном периоде адьювантная химиотерапия. 37 пациентов получали только фторхинолоны (5- фторурацил или кселоду); 21 пациент — фторхинолоны (5 фторурацил или кселоду) в сочетании с препаратами платины (оксалиплатин или карбоплатин). Медиана наблюдения за больными составила 37 месяцев. У всех больных исследовали полиморфизмы гена TP53: замена Arg > Pro в 72 кодоне гена (rs1042522) и инсерция 16 нуклеотидов в 3 интроне (rs17878362). В операционных образцах исследовали аллельный дисбаланс локуса 17p13.1, в котором локализован ген TP53.

Результаты: При изучении rs1042522 и rs17878362 выявлено, что полиморфизм Pro/Pro достоверно чаще определяется в группе больных, у которых в течение 3 –х лет после операции на фоне адьювантной химиотерапии возник рецидив опухоли ($p = 0.031$). В то время как полиморфизм Arg/Pro чаще встречается у больных с отсутствием рецидива заболевания ($p = 0.054$). При исследовании аллельного дисбаланса локуса 17p13.1 выявлено, в группе с отсутствием рецидива заболевания в течение 3 –х лет после операции, делеции гена TP53 в опухоли встречались достоверно чаще ($p = 0.024$). Таким образом, аллельный дисбаланс локуса 17p13.1 в опухоли является маркером более благоприятного течения РЖ.

Выводы: Генотипирование больных по полиморфизму rs1042522 гена TP53 можно использовать для персонального подбора схем химиотерапии у больных раком желудка и оценки эффективности адьювантного лечения больных местно-распространенным раком желудка. Аллельный дисбаланс локуса 17p13.1, определенный в опухолевом материале, является фактором благоприятного прогноза при РЖ.

МикроРНК в канцерогенезе опухолей гортани

Екатерина Геннадьевна Никитина, Ольга Владимировна Черемисина, Людмила Николаевна Уразова

Место работы: ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск
Эл. почта: ekatarinanikitina@gmail.com

Развитие злокачественной патологии носит многоступенчатый и зачастую растянутый во времени характер. Известно, что прежде, чем опухоль приобретает свойства злокачественной, эпителий гортани претерпевает ряд изменений, которые интерпретируются как предопухолевые. По мере накопления генетических нарушений в клетках и приобретения свойств опухолевой, патология классифицируется как легкая, средняя и тяжелая (или рак *in situ*) дисплазия. Данные литературы свидетельствуют, что в зависимости от степени дисплазии злокачественную трансформацию претерпевают от 2% до 74% случаев (Sampedro A, et al, 1994; Weller MD, et al, 2012). Обнаружение молекулярных маркеров, участвующих в процессе трансформации и отвечающих за малигнизацию ткани, в настоящее время является приоритетным направлением. Результаты подобных исследований позволят не только раскрыть фундаментальные аспекты злокачественной трансформации, но и могут быть использованы в клинической практике для уточнения диагноза и прогнозирования развития злокачественной патологии, т.е. могут быть использованы для раннего обнаружения рака и последующего мониторинга заболевания.

Цель исследования: анализ вовлеченности микроРНК в канцерогенез опухолей гортани.

Материалы и методы: в работе был использован парный биопсийный материал (патологически измененная и условно-нормальная ткань) пациентов с предопухолевыми заболеваниями, группу которых составили как лица без диспластических изменений ($n=15$), так и с дисплазиями 2–3 степени ($n=10$). Уровень экспрессии микроРНК в ткани рассчитан согласно методу Pfaffl, в качестве гена-рефери выбрана микроРНК-103. Статистическая обработка данных произведена с использованием пакета программ Statistica 8.0.

Результаты: анализ уровня экспрессии микроРНК-18a, -21, -155, -200a, -200c, -205, -221 и -494 в 25 парных образцах, полученных от пациентов с предопухолевыми заболеваниями, показал aberrантную экспрессию некоторых микроРНК. Выявлена тенденция к снижению экспрессии микроРНК-200a, -205 и -221 в патологически измененной ткани относительно прилежащей условно-нормальной. Для других же микроРНК показано повышение экспрессии по мере утяжеления диагноза. Так, при развитии дисплазии, в результате накопления нарушений на генетическом уровне, наблюдается гиперэкспрессия онкогенной микроРНК-21 ($p=0,004$), однако среди пациентов без диспластических изменений показатель экспрессии этой молекулы имеет значительный разброс, что затрудняет определение ее диагностической ценности. Причем для микроРНК-21, а также -155 и -200c выявлена положительная корреляция с диагнозом пациента ($r=0,41$, $p=0,039$; $r=0,42$, $p=0,037$; $r=0,46$, $p=0,018$, соответственно).

В клинической практике существенным моментом для отнесения пациента к группе риска развития злокачественной патологии является разделение на подгруппы лиц без диспластических изменений и с дисплазией 2–3 степени, поэтому были объединены подгруппы с Д2 и Д3, что обоснованно с точки зрения гистологической стратификации

диагноза. Выявлено, что для микроРНК-155 и -200c показана значимая гиперэкспрессия среди больных с Д2 и Д3 в сравнении с пациентами первой подгруппы (15vs10, $p=0,045$ и $p=0,020$, соответственно).

Заключение: полученные данные свидетельствуют, что по мере утяжеления диагноза происходит накопление нарушений на молекулярном уровне, в т.ч. с участием некоторых микроРНК, что дает основание судить о вовлеченности микроРНК в процесс малигнизации клеток и развитие рака гортани. Результаты позволяют предположить о перспективности проведения дальнейших исследований относительно роли этих микроРНК и определения их диагностической и прогностической ценности.

Литий как фактор сопряжения нарушений минерального и углеводного гомеостаза при злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей

Ерлыкина Е.И., Обухова Л.М., Алясова А.В.а, Горшкова Т.Н., Французова В.П.

Место работы: ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия
Эл. почта: ObuhovaLM@yandex.ru

Влияние процессов метаболизма углеводов и минерального обмена на малигнизацию клеток было наглядно показано в ряде работ (Aiba, 1999; Khuri 2000). Целью данного исследования стал анализ молекулярных механизмов взаимосвязи углеводного и минерального гомеостаза с процессами канцерогенеза.

Материалы и методы: Изучена плазма крови 73 больных злокачественными новообразованиями эпителиальных тканей, ранее не подвергавшихся противоопухолевому лечению, и плазма крови 31 практически здоровых лиц. Определение концентрации глюкозы, гликированного гемоглобина, макроэлементов (Na, K, P, Ca, Cl, Mg) проводили на анализаторе «КонеЛаб 20/20i» (Финляндия). Содержание С-пептида, иммунореактивного инсулина оценивали методом иммунохемилюминисценции на анализаторе «Liaison» (Италия). Биохимические параметры плазмы крови оценивали на анализаторах «КонеЛаб 20/20i» (Финляндия) и «Liaison» (Италия). Анализ уровня микроэлементов осуществляли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой на спектрометре iCAP6300Duo (Thermo Scientific, США). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ BIOSTAT.

Результаты и Выводы: При злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей выявлено некоторое повышение толерантности к глюкозе. Рост содержания суммарного иммунореактивного инсулина при отсутствии значимых различий по С-пептиду может быть связан с повреждением механизма трансдукции инсулинового сигнала, а также нарушением его метаболизма. Концентрация глюкозы крови в исследуемой группе пациентов находилась на верхней границе нормы или превышала ее, что обусловило статистически достоверную взаимосвязь ($r=0,513$) опухолевого процесса с уровнем этого углевода. Выявленные значимые корреляции наличия канцерогенеза с содержанием гликированного гемоглобина ($r=0,425$) и иммунореактивного инсулина ($r=0,563$)

также свидетельствуют о связи нарушений углеводного обмена с малигнизацией клеток.

При канцерогенезе в плазме крови обнаружено значимое снижение уровня Na, увеличение содержания K и P по сравнению с показателями практически здоровых людей. Анализ уровня микроэлементов в плазме крови показал снижение концентрации Cu, Fe, Li (в 3–7 раз), рост содержания Sr. Особый интерес представляют выявленные изменения концентрации Li. Литий оказывает множественные эффекты на жизнедеятельность клеток, влияя на ряд элементов систем мессенджеров: G-белки, протеинкиназы, аденилатциклазы, инозитолтрифосфат, 3β киназу гликогенсинтазы. (Williams, Harwood, 2000; Karlović, Buljan, 2008). Поскольку малигнизированные клетки более чувствительны к TRAIL-индуцированному апоптозу (Wu, Lippman, 2011) и под действием солей лития наблюдается активация каскада каспаз данного сигнального пути (Lan et al, 2013), обнаруженное в нашем исследовании снижение концентрации лития в плазме крови в несколько раз уже на начальных стадиях злокачественных новообразований, может являться одним из патогенетических механизмов канцерогенеза. С другой стороны, именно литий может оказаться тем сопрягающим элементом между процессами канцерогенеза и выявленным нарушением углеводного обмена, о чем свидетельствует способность этого металла ингибировать высвобождение инсулина при повышении концентрации глюкозы (Fontela et al, 1987).

Таким образом, нарушение минерального гомеостаза является значимым звеном в дезинтеграции метаболических процессов при канцерогенезе.

Особенности экспрессии маркеров эпителиально-мезенхимального перехода и метастатического потенциала случаев базальноподобного рака молочной железы

Засадкевич Ю.М., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. (г. Екатеринбург, Россия)

Место работы: ГБУЗСО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

Эл.почта: yulkat@bk.ru

Кадгерин — молекулы клеточной адгезии, обеспечивающие гомофильную и гетерофильную связи между клетками, а также участвующие в передаче сигналов посредством связи с α -, β -, p120-катенинами. Переключение кадгеринов с E- на N-кадгерин стимулирует эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и приводит к инвазии клеток и метастазированию. ЭМП является финальной стадией опухолевой дедифференцировки и запускается рядом сигнальных механизмов, ответственных за адгезию и пролиферацию опухолевых клеток. Молекулярными маркерами ЭМП являются снижение экспрессии E-кадгерина, повышение экспрессии N-кадгерина и виментина опухолевыми клетками. Повышенная экспрессия P-кадгерина также способствует реализации ЭМП через активацию Snail. Экспрессия VE-кадгерина опухолевыми клетками увеличивается во время ЭМП.

Цель: Изучить экспрессию маркеров эпителиально-мезенхимального перехода и метастатического потенциала случаев базальноподобного рака молочной железы.

Материалы и методы: Экспрессию рецепторов на клетках карциномы молочной железы определяли при помощи иммуногистохимического метода с использованием моно- и поликлональных специфических антител. Все им-

муногистохимические реакции осуществлялись в автоматизированной системе «DAKO» (Дания), с использованием буфера Dako Wash Buffer, системы визуализации Dako EnVision+Dual Link System-HRP, хромогена Dako Liquid DAB+ Substrate Chromogen System фирмы (DAKO, Дания). Оценку реакции осуществляли на микроскопе «Zeiss Ymager M» (Германия). Нами была изучена экспрессия E-кадгерина, N-кадгерина, P-кадгерина и VE-кадгерина при базальноподобном подтипе рака молочной железы. Кроме того с помощью моноклональных антител Monoclonal Mouse Anti-Swine Vimentin и моноклональных антител Mouse Anti-Human Ki-67 Antigen фирмы (DAKO, Дания) изучалась экспрессия Vimentin и Ki67. В исследуемую группу вошли 50 соответствующих случаев.

Результаты: Обнаружено наличие коэкспрессии E-кадгерина и P-кадгерина во всех случаях. Экспрессия N-кадгерина определялась в 14% случаев. VE-кадгерин экспрессировали 20% опухолевых клеток. Дополнительно исследовали экспрессию виментина, которая определялась в 93% случаев. Базальноподобный рак молочной железы встречался в 17% от общего числа всех исследованных случаев. В результате исследования группы базальноподобного рака молочной железы, было выявлено, что средний индекс пролиферативной активности составил $70.0 \pm 0.8\%$. Положительная экспрессия Vimentin определялась в 75% случаев. Выявлена сильная положительная корреляционная связь между уровнем пролиферативной активности и экспрессией Vimentin, $r=0,86$ ($p<0,05$).

Заключение: появление экспрессии виментина и N-кадгерина свидетельствуют о приобретении опухолевыми клетками свойств мезенхимальных клеток, что является необходимым этапом для интравазации. Выявление VE-кадгерина в опухолевых клетках (в норме экспрессируемого в эндотелиальных тканях) свидетельствует о способности адгезии с эндотелиоцитами, что также имеет значение при первом этапе метастазирования.

Базальноподобный рак молочной железы отличается высокой пролиферативной активностью опухолевых клеток, а также высокой долей случаев с положительной экспрессией Vimentin, свидетельствующей о реализации ЭМП, что является одним из механизмов, обеспечивающим опухолям данной группы высокий метастатический потенциал. Высокая частота положительной экспрессии Vimentin делает его потенциальным биомаркером данного типа опухоли молочной железы.

Применение тестов на основе технологии пиросеквенирования в онкологии

Дрибноходова О.П., Миронов К.О., Дунаева Е.А., Шунулин Г.А.

Место работы: ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Эл.почта: Dribnokhodova@pcr.ru

Пиросеквенирование — метод секвенирования ДНК, основанный на детекции пирофосфата, высвобождающегося при синтезе двухцепочечной ДНК на матрице одноцепочечной ДНК. Этот метод позволяет с высокой точностью определять соотношения анализируемых аллелей в образце в количественном формате, что позволяет использовать его для исследования как генетических полиморфизмов (однонуклеотидных полиморфизмов — SNP, делеций и инсерций), так и соматических мутаций.

Соматические мутации в генах сигнального пути рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) встречаются с высокой частотой при различных онкологических заболеваниях. Определение мутаций в 12, 13 и 15 кодонах гена KRAS и в 15 экзоне гена BRAF позволяет предсказывать эффективность применения моноклональных антител и ингибиторов EGFR и BRAF. Разработанная нами методика, реализованная с помощью системы генетического анализа «PyroMark Q24» («Qiagen», Германия), позволяет однозначным образом определять нуклеотидную последовательность 12–15 кодонов гена KRAS и 592–601 кодонов гена BRAF и выявлять все мутации, описанные в этих локусах (www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic/). Предел детекции составляет 3% для мутаций в гене KRAS (G12C, G12D, G13D) и мутаций 600 кодона гена BRAF (V600E, V600K, V600M, V600R), 5–7% для мутаций D594G (5%) и D594V (7%) и 15% для K601N гена BRAF.

Соматическая мутация V617F в гене JAK2 выявляется в большинстве случаев Ph-негативных хронических миелопролиферативных заболеваний (до 90–95% при истинной полицитемии). Количественное определение мутантного аллеля может использоваться для уточнения диагноза, прогнозирования течения заболевания, выбора оптимального лечения и мониторинга эффективности терапии. Методика для количественной оценки мутации V617F в гене JAK2 с использованием системы генетического анализа «PyroMark Q24» позволяет с высокой точностью определять долю мутантного аллеля (коэффициент корреляции Спирмена между ожидаемой и измеренной аллельной нагрузкой 0,999), предел детекции методики составил 7%. Зависимость ожидаемой доли мутантного аллеля в образце от детектируемого значения описывается уравнением прямой со следующими коэффициентами регрессии: $y=0,97x-1,32$.

Анализ генетических полиморфизмов в генах, участвующих в транспортировке и метаболизме лекарственных препаратов, а также в генах, кодирующих молекулы-мишени препаратов, позволяет прогнозировать ответ организма на назначение различных лекарственных препаратов или их сочетаний, предсказывать эффективность и безопасность лечения. Набор реагентов «АмплиСенс® Пироскрин» (ФСР 2012/13246) включает 7 профилей генетического исследования, позволяющих определять 34 SNP в 14 генах первой и второй фаз биотрансформации и генах белков-транспортёров. Определение этих полиморфизмов направлено на оценку индивидуальных фармакогенетических особенностей организма с целью подбора наиболее эффективной и безопасной лекарственной терапии.

Разработанный при создании набора реагентов «АмплиСенс® Пироскрин» универсальный протокол исследования генетических локусов может быть использован для создания методик выявления и количественного анализа соматических мутаций в других онкогенах, а также для расширения спектра анализируемых генетических полиморфизмов.

Полиморфизм гена фактора некроза опухолей TNF влияет на выраженность депрессии среди операбельных больных РМЖ

Маливанова Т.Ф., Ткаченко Г.А., Родионова М.В., Мазуренко Н.Н. Воротников И.К.

Место работы: ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Эл.почта: tmalivanova@yandex.ru

Цель работы: Исследования последних нескольких лет говорят о тесной связи социо-психологической и физиологической адаптации, значительную роль в которой играет фактор некроза опухоли TNF. Это многофункциональный цитокин, который способен вызывать как апоптоз, так и пролиферацию клеток различных тканей в зависимости от физиологического контекста. TNF секретируется, в основном, моноцитами и макрофагами, а его продукция микроглией контролирует гомеостаз в ЦНС. TNF играет важную роль в канцерогенезе на всех его этапах и ассоциирован с рядом онкологических заболеваний. В то же время показана его ассоциация с депрессией, которая в свою очередь повышает смертность онкологических больных. Известно, что полиморфизм гена TNF способен влиять на продукцию этого цитокина: одно-нуклеотидная замена в сайте –308 (G>A) TNF увеличивает, а в сайте –238 (G>A) TNF — снижает уровень транскрипции. Ранее нами была обнаружена зависимость общей выживаемости больных РМЖ от этих полиморфизмов. Целью работы было оценить влияние полиморфизма гена TNF на выраженность депрессии у российских больных РМЖ.

Материалы и методы: В исследование было включено 63 первичных больных РМЖ, получавших оперативное лечение в отделении опухолей молочной железы НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Средний возраст составил 58,5 (от 30 до 76) лет. Среди них 27,6% были в возрасте <50 лет; 80,0% РЭ+; 22,0% HER2/neu+; по стадиям заболевания I — 29,3%, II — 50,0%, III стадия — 20,7%. Уровень тревоги (Т) и депрессии пациентов (Д) оценивался в баллах по результатам тестирования по шкале HADS, проводившегося в день госпитализации. Для сравнительного анализа использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Для проведения генетического анализа препараты ДНК получали из лейкоцитов периферической крови больных РМЖ. Определение полиморфизмов — 308 (G/A) TNF и –238 (G/A) TNF проводили методами сайт-специфической ПЦР и ПЦР-ПДРФ, соответственно. Для сравнения частоты генотипов в отдельных группах использовали точный критерий Фишера.

Результаты: Аллель –238 (A) TNF был выявлен у 6 больных (9,5%), аллель –308 (A) TNF — у 16 больных РМЖ (25,4%), что не отличается от полученных нами ранее данных для больных РМЖ и женщин без онкологических заболеваний. По результатам генотипирования были выделены следующие группы: 1) носители аллеля –238 (A) TNF (n=6), 2) носители аллеля –308 (A) TNF (n=16), 3) не имеющие таких аллелей (n=42). Одна пациентка была носителем альтернативных (A) аллелей по двум исследуемым сайтам и была отнесена как к 1, так и к 2 группе. Выделенные генетические группы не имели статистически значимых отличий по основным клиническим характеристикам (возрасту, стадии заболевания, рецепторному статусу и гиперэкспрессии HER2/neu). В трех выделенных группах также не обнаружено отличий в показателях уровня тревожности (Т 1=10,5±2,2; Т 2=9,3±0,7; Т 3=8,8±0,5; p≥0,05). В то же время, выраженность депрессии была достоверно выше в группе 1 по сравнению с группой 3 (Д1=9,5±1,2 и Д3=5,0±0,5, соответственно; p< 0,01), но не достигла статистически значимых величин при

сравнении с группой 2 ($D2 = 5,9 \pm 0,9$; $p \geq 0,05$), что коррелирует с обнаруженным ранее снижением общей выживаемости носителей аллеля -238 (A) TNF больных РМЖ (Маливанова Т. с соавт., 2013).

Заключение: Таким образом, носительство аллеля -238 (A) TNF (пациенты группы 1) сопровождается повышением уровня выраженности депрессии. Дальнейшее наблюдение, а также расширение исследуемой выборки, позволит оценить прогностическую значимость этих маркеров для РМЖ.

Роль молекулярно-генетического исследования при раке молочной железы

Снигирева Г.П., Агаджанян А.В., Новицкая Н.Н., Новикова Е.И., Румянцева В.А., Тельшева Е.Н., Хазинс Е.Д.

Место работы: ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава РФ, Москва

Эл.почта: snigiryova@rncrr.rusni_gal@mail.ru

Одной из актуальных проблем современной медицины является ранняя диагностика онкологической патологии и персонализированный выбор тактики лечения больных. Тестирование рака молочной железы (РМЖ) на молекулярные нарушения, ассоциированные с наследственной формой заболевания, позволяет более дифференцированно подходить к выбору оптимальной тактики хирургического и лекарственного лечения, а также профилактике онкопатологии у родственников.

Целью данной работы явилась разработка алгоритма молекулярно-генетического обследования лиц с доброкачественной и злокачественной патологией молочной железы для выявления наследственной формы заболевания.

Материалы и методы: Комплексное молекулярно-генетическое обследование пациентов включало: 1) сбор и анализ информации о наличии в семье родственников с онкопатологией; 2) анализ мутации в «горячих точках» генов BRCA1/2 методом аллель-специфичной ПЦР с последующим секвенированием по Сенгеру в случае положительного результата; 3) анализ мутаций в 94 генах методом секвенирования «нового поколения» (NGS); 4) медико-генетическую консультацию «носителей» мутаций.

Результаты: Разработанный алгоритм комплексного молекулярно-генетического обследования успешно применяется в клинике РНЦРР. К настоящему времени обследовано более 3000 пациенток с доброкачественными и злокачественными заболеваниями молочной железы. Примерно у 12% обследованных были выявлены наследственные мутации в «горячих точках» генов BRCA1/2 методом аллель-специфичной ПЦР. 108 пациентов с диагнозом рак молочной железы и клиническими признаками наследственного заболевания в возрасте от 30 до 50 лет были отобраны для исследования молекулярно-генетических нарушений в 94 генах методом секвенирования «нового поколения» (NGS). Для каждой пациентки было получено порядка 300 генетических вариантов в 94 генах, ассоциированных с повышенным риском возникновения онкологической патологии. При анализе генетических вариантов в генах предрасположенности к РМЖ (BRCA1, BRCA2, RAD51, TP53, STK11, NBN, PTEN, CHEK2, PALB2, BRIP1, ATM, MLH1, MSH2, MSH6) у 31% пациенток были выявлены клинически значимые мутации в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBS1, ATM, PALB2. Одним из интересных фактов является обнаружение

у 7 пациенток двух патогенных мутации в генах, ассоциированных с повышенным риском развития РМЖ, что в свою очередь, может значительно увеличивать риск развития онкологической патологии.

Заключение: Разработанный на основе патогенетического подхода алгоритм обследования лиц с доброкачественной и злокачественной патологией молочной железы позволит существенно улучшить раннюю диагностику и терапию РМЖ.

Микроматричное исследование связи генного полиморфизма и изменение экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости в опухоли молочной железы при проведении неoadъювантной химиотерапии

Цыганов М.М.^{1,2}, Литвяков Н.В.^{1,2}, Дерюшева И.В.³, Слонимская Е.М.^{1,3}, Чердынцева Н.В.^{1,2,3}

¹ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск, Россия

²Лаборатория трансляционной молекулярной и клеточной биомедицины Национального исследовательского Томского государственного университета, г. Томск, Россия

³ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Эл.почта: TsyganovMM@yandex.ru

Актуальность: Ранее нами было показано, что эффект неoadъювантной химиотерапии (НХТ) связан с изменением экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) в опухоли молочной железы (РМЖ). Непосредственный эффект НХТ отсутствует при повышении экспрессии генов МЛУ и отмечается при снижении их экспрессии в процессе НХТ [Litviakov N. et al., 2013]. Хорошо известно, что одним из факторов, определяющим на индивидуальном уровне вариабельность экспрессии генов, в том числе и генов множественной лекарственной устойчивости, является нормальная генетическая изменчивость, обусловленная генным полиморфизмом (SNP — Single Nucleotide Polymorphism). В этой связи, целью работы явилось широкогеномное исследование ассоциации полиморфизмов с изменением экспрессии генов МЛУ в опухоли молочной железы при проведении НХТ.

Материал и методы: В исследование были включены 69 больных РМЖ. Все пациенты получали 2–4 курса НХТ (FAC, CAX). ДНК выделяли из 69 биопсийных образцов опухолевой ткани до лечения. Тотальную РНК выделяли из 69 парных образцов до лечения и операционных образцов после НХТ. Концентрацию и чистоту выделения ДНК и РНК оценивали на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, USA). Целостность ДНК и РНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, USA). Целостность РНК оценивалась по показателю RIN, который составил 5,6–7,6. Оценку экспрессии генов МЛУ: ABCB1, ABCC1, ABCC2, ABCC5, ABCG1, ABCG2, GSTP1 и MVP проводили при помощи qRT-PCR. Относительная экспрессия МЛУ была оценена с помощью метода Pfaffl. В качестве гена-референта использовали ген «домашнего хозяйства» фермента GAPDH (glyceraldehydes-3-phosphate dehydrogenase). В качестве конечного результата изменения экспрессии генов МЛУ использовалось логарифмически трансформированное, по основанию e, отношение уровня экспрес-

сии после НХТ и до лечения, нормализованное значение. Отрицательное значение свидетельствовало о снижении экспрессии гена, положительное — повышении в процессе лечения. Широкогеномное исследование полиморфизмов проводили при помощи микроматрицы высокой плотности CytoScan HD Array (Affymetrix, USA) по 750 000 полиморфизмам для каждого больного.

Результаты: Анализ ассоциации изменения экспрессии с SNP проводился с использованием программы «R». Из 750 тысяч SNP, в первую очередь, были исключены мономорфные полиморфизмы, далее SNP с частотами генотипов, не соответствующими ожидаемым при соблюдении равновесия Харди-Вайнберга, и SNP с частотой редкого аллеля менее 3%. В итоге осталось 500 тысяч полиморфизмов.

Расчёт уровня значимости различий был сделан для рецессивной генотипической модели — редкий генотип против гетерозиготного+частый генотипы. Редким аллелем считается тот, у которого частота ниже в контрольной группе. Рецессивная генотипическая модель была выбрана согласно информационному критерию Акаике. Для коррекции уровней значимости на множественные сравнения использовалась поправка Бонферонни.

В результате биоинформатического анализа были установлены 24 SNP: RUNX3 rs4649067, RGS18 rs12038249, LOC100652834 rs72744325, LOC727982 rs4561675, LOC727982rs13387924, LOC727982rs2015335, LOC727982 rs17019777, LOC727982 rs825939, LOC727982 rs825938, LOC727982 rs825936, LOC727982 rs2592087, SLC1A3 rs12656269, SLC1A3 rs34139494, NIPBL rs292196, NIPBL rs292180, C5orf42 rs6861906, SLIT3 rs11955511, CREB5 rs12374788, CREB5 rs17715204, CREB5 rs17642676, CREB5 rs17715746, SLC1A2 rs61882292, SENP1 A>T, LINC00593 rs12901014; статистически значимо ($p \sim 0,0065$) с учетом поправки Бонферонни, связанные с изменением экспрессии всех генов множественной лекарственной устойчивости, кроме ABCG5.

В 100% случаях у носителей редкого генотипа всех представленных полиморфизмов отмечается снижение экспрессии всех генов лекарственной устойчивости. Причем средний уровень снижения экспрессии, в данном случае, составляет $-9,57577 \pm 0,80477$ (Mean \pm SE). У 9 из 67 (13%) носителей гетерозиготного или частого генотипов исследуемых SNP наблюдается повышение экспрессии всех генов МЛУ, в 22% случаев (15/67) их снижение. Для остальных 43 пациентов характерна разнонаправленная экспрессия, причем снижение экспрессии большинства генов (4 и более) отмечается у 44% пациентов (19/43), повышение экспрессии в процессе НХТ в 24 случаях (56%).

В случае однонаправленного повышения и/или снижения экспрессии генов МЛУ, у носителей частого или гетерозиготного генотипов, среднее значение изменения экспрессии составляет $1,31954 \pm 0,25236$ и $-0,93205 \pm 0,17278$, соответственно.

При разнонаправленном изменении экспрессии у 19 исследованных пациентов снижение экспрессии составляет $-1,50385 \pm 0,25363$, а средний уровень повышения экспрессии у остальных 24 больных $1,26203 \pm 0,21152$.

Заключение: В результате проведенного исследования, были идентифицированы полиморфные локусы и новые гены, ассоциированные с изменением экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости в процессе неoadъювантной химиотерапии. У носителей редких

генотипов идентифицированных полиморфизмов не формируется фенотип множественной лекарственной устойчивости в опухоли и 93% этих больных имеют клинический ответ на НХТ. Эти данные показывают перспективность дальнейшего исследования (валидации) использования выявленных SNP для прогнозирования ответа на НХТ, до начала лечения.

Определение ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов в генах FGFR2, LSP1, хромосомных локусах 2q35, 5q11, 8q24, 16q12 с развитием рака молочной железы в российской популяции

Батенева Е.И.^{1,2}, Мещеряков А.А.¹, Кадочникова В.В.², Трофимов Д.Ю.², Рагимов А.А.³, Любченко Л.Н.¹

Место работы: ¹ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва; ²ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва; ³Российский Научный Центр Хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва
Эл. почта: elena.bateneva@gmail.com

Цель: При проведении полногеномных ассоциативных исследований выявлено множество однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с незначительным повышением риска развития рака молочной железы. В распределении этих аллелей существуют популяционные отличия, что обуславливает необходимость валидации ассоциаций. Целью данного исследования являлось определение частот встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов rs2981582 (FGFR2), rs3817198 (LSP1), rs889312 (5q11), rs13281615 (8q24), rs13387042 (2q35), rs3803662 (16q12) в неотобранной выборке больных раком молочной железы и у здоровых женщин в российской популяции, оценка силы ассоциаций указанных полиморфизмов с развитием рака молочной железы.

Материалы и методы: Обследованы неотобранные группы больных раком молочной железы (963 пациентки), здоровых женщин-доноров крови (591 человек). Материалом служила цельная периферическая кровь, генотипирование проведено методом ПЦР в режиме реального времени с анализом кривых плавления с использованием оригинальных олигонуклеотидов.

Результаты: Достоверные ассоциации с развитием рака молочной железы выявлены для полиморфизмов rs2981582 в гене FGFR2 (OR=1.26; 95% CI, 1.11–1.41; $p=0.003$), rs13387042 в локусе 2q35 (OR=0.84; 95% CI, 0.69–0.98; $p=0.02$) и rs3803662 в локусе 16q12 (OR=1.30; 95% CI, 1.14–1.45; $p=0.002$).

Заключение: Подтверждены ассоциации идентифицированных ранее низкопенетрантных однонуклеотидных полиморфизмов rs2981582 в гене FGFR2, rs13387042 в локусе 2q35 и rs3803662 в локусе 16q12 с развитием рака молочной железы в российской популяции. Эти данные могут быть использованы для дальнейших исследований и детального изучения ассоциаций в различных группах больных раком молочной железы. Для однонуклеотидных полиморфизмов rs3817198 в гене LSP1, rs889312 в локусе 5q11 и rs13281615 в локусе 8q24 ассоциации с развитием рака молочной железы в данном исследовании не подтверждены, что, вероятно, связано с их более низкой пенетрантностью.

К вопросу о чувствительности сывороточного опухолевого маркера HE 4 для диагностики рака яичников

Кацюба М.С.^{1,2}, Хасанов Р.Ш.^{1,2,3}, Усманова Г.А.², Ахметзянова А.Ф.², Панов А.В.^{1,2}, Кобзева И.Г.¹

Место работы: ¹ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Казань ²ГАУЗ «Республиканский клинический онкодиспансер» МЗ РТ, г. Казань ³Приволжский филиал РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, г. Казань

Эл.почта: mkatsuba@mail.ru

Цель исследования: — изучение распределения сывороточной концентрации опухолевого маркера HE 4 у пациенток с раком яичников к моменту установления диагноза, а также оценка чувствительности этого маркера для диагностики рака яичников.

Материалы и методы: Мы подвергли ретроспективному анализу все случаи рака яичников, взятые на учет в Республике Татарстан с 1 января по 31 декабря 2013г, в которых до начала противоопухолевого лечения была определена сывороточная концентрация опухолевых маркеров HE4 и CA125. Всего в изучаемую группу вошло 109 пациенток. Сывороточная концентрация HE 4 определялась методом иммуноферментного анализа HE 4 EIA (CanAg, Fujirebio Diagnostics). Чувствительность этого маркера для диагностики рака яичников вычислялась исходя из дискриминационного уровня 150 пмоль/л, указанного в инструкции производителя. Сывороточную концентрацию CA125 определяли методом хемилюминесцентного иммунологического анализа на микрочастицах (CMIA) на анализаторе Abbott Architect i2000SR (Abbot Diagnostics, Abbot Park, IL). При вычислении чувствительности CA125 исходили из международного дискриминационного уровня 35 Ед/л.

Результаты: Возраст пациенток был в интервале от 21 до 86 лет. Средний возраст составил 61,6 года. Диагноз был верифицирован морфологически во всех случаях. Всего зарегистрировано 6 (5%) пограничных опухолей (3 серозных и 3 муцинозных), 39 (36%) серозных аденокарцином, 14 (13%) муцинозных, 15 (14%) эндометриодных и 2 (2%) светлоклеточные аденокарциномы, а также 2 (2%) стромальных злокачественных смешанных опухоли. В 31 случае (28%) морфологическое заключение не содержало указания на принадлежность к конкретному гистологическому варианту. Первая стадия заболевания зарегистрирована у 21 (19%) пациентки, вторая — у 16 (15%), третья — у 52 (48%), четвертая у 20 (18%) пациентки. Из 6 пограничных опухолей 5 были в I стадии и одна во второй.

Среднее значение концентрации HE4 (\pm стандартная ошибка среднего) составило 492,7 (\pm 30,4) пмоль/л, минимальное — 33,7 пмоль/л, максимальное 904 пмоль/л. При этом, при I стадии средняя концентрация оказалась равной 144,2 пмоль/л, при II стадии — 263 пмоль/л, при III стадии — 458,2 пмоль/л, при IV стадии — 658 пмоль/л. Минимальная концентрация при I, II, III, IV стадиях равнялась соответственно 33,7; 64,7; 73,5 и 171,8 пмоль/л.

С учетом дискриминационного уровня 150 пмоль/л чувствительность HE 4 для диагностики рака яичников (после исключения пограничных опухолей) составила 71,8% (95%ДИ: 66,4–77,3%), а для объединенной группы, включающей как инвазивный рак, так и пограничные опухоли 68,8% (95%ДИ: 62,9–74,7%). Однако, для I–II стадии чув-

ствительность оказалась значительно ниже — 44,7% для инвазивного рака и 35,3% при объединении рака и пограничных опухолей. Чувствительность традиционного маркера CA125 для диагностики инвазивного рака и при объединении его с пограничными опухолями равнялась соответственно 91,3% и 89% для всей группы и 78,1% и 78,4% для I–II стадий. Интересно, что из 34 пациенток с концентрацией HE 4 меньше 150 пмоль/л у 27 концентрация CA125 превышала 40 Ед/л, а из 12 пациенток с концентрацией CA125 меньше 35 Ед/л у 5 концентрация HE 4 превышала 150 пмоль/л. Таким образом, чувствительность комбинации двух изучаемых маркеров составила 93,6%.

Заключение: Опухолевый маркер HE 4 удачно дополняет традиционный маркер рака яичников CA125, несмотря на то, что несколько уступает ему по чувствительности. Необходимы дальнейшие исследования по уточнению чувствительности маркера HE 4 при I и II стадиях, а также с учетом различных морфологических вариантов рака и пограничных опухолей яичников.

Уровень эстрогенов и их метаболитов в инфицированной ткани яичников у женщин больных раком тела матки

Моисеенко Т.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Комарова Е.Ф., Вовкочина М.А.

Место работы: ФГБУ «РНИОИ» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону

Эл.почта: super.gormon@yandex.ru

Цель: Изучить влияние инфекционных агентов на локальный гормональный статус ткани яичников при злокачественной опухоли матки.

Материалы и методы: Исследовали 67 образцов ткани яичников, у больных раком тела матки T1–2N0M0. Средний возраст 53,4 \pm 3,2 года. Уровень показателей эстрогена (Е 1), эстрадиола (Е 2), эстриола (Е 3), соотношение метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ и 16-ОНЕ, определяли в 10% гомогенатах, методом ИФА с использованием стандартных тест-систем (фирма ХЕМА). В качестве контроля использовали интактную ткань яичников без Ig G к инфекционным агентам. Для определения ЦМВ, ВПГ и хламидийной инфекции в ткани яичников был использован метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica 8,0. Во всех случаях получено письменное добровольное информированное согласие больных.

Результаты: Из 67 образцов ткани яичников 35,8% были заражены комплексом сочетанных инфекций — хламидии+ВПГ+ЦМВ; 32,8% — только ВПГ; 11,9% ЦМВ+ВПГ и 11,9% самостоятельным ЦМВ. Только 7,6% образцов яичников оказались интактными. Результаты исследования свидетельствуют о повышении в 1,6–3,5 раза концентрации Е 1 и снижении Е 2 в 7,3–16,4 раза в инфицированных яичниках, по сравнению с тканями без инфекций. При расчете коэффициента Е 1/Е 2 было установлено, что максимальное превалирование Е 1 — в 25–28,8 раз по сравнению с неинфицированной тканью, наблюдалось при ВПГ и его сочетании с ЦМВ. В остальных случаях — при самостоятельном ЦМВ и сочетании с хламидиями, соотношение Е 1/Е 2 возросло в 15–16 раз. Соотношение метаболитов эстрогена 2ОНЕ/16ОНЕ в инфицированной ткани яичников было снижено в среднем в 1,5 раз по сравнению с интактными образцами.

Заключение: В ткани яичников пораженной инфекциями меняется соотношение E 1/E 2 в сторону преобладания E 1 и снижается соотношение метаболитов эстрогенов в сторону превалирования агрессивных 16ОНЕ.

Сравнительный анализ информативности методов морфологической верификации опухолей панкреатодуоденальной зоны

Алексейцев А.В., Мейлах Б.Л.

МАУ ГКБ № 40 г. Екатеринбург.

Цель работы: изучить информативность и дать сравнительный анализ таких методов морфологической диагностики при опухолевом поражении панкреатодуоденальной зоны как чресфистульная эндобилиарная биопсия под рентгенологическим контролем и транскутанная аспирационная тонкоигольная биопсия под ультразвуковым контролем.

Материалы и методы: Для проведения исследования было сформировано две клинические группы пациентов. Группу № 1 составили 44 пациента, с диагнозом рак панкреатодуоденальной зоны, осложнённый механической желтухой. Данным пациентам с целью билиарной декомпрессии выполнялась чрескожная чреспечёночная холангиостомия, а морфологическая верификация процесса осуществлялась путём разработанной нами методики — чресфистульной щипцовой эндобилиарной биопсии под рентгенологической визуализацией (заявка на изобретение 2012151162/14). Среди больных данной группы 45% были представителями мужского пола, 55% — женского. По локализации опухолевого процесса пациенты распределились следующим образом: 66% поражение головки поджелудочной железы, 13,6% рак БДС, 11,4% рак общего желчного протока, 9% — опухоль Клацкина. У 2% пациентов выявлена вторая стадия опухолевого процесса, у 45% — третья, у 53% — четвёртая.

Группу № 2 составили 55 пациентов с аналогичным диагнозом. Всем больным данной группы также выполнялись различные варианты билиарной декомпрессии, однако морфологическая верификация опухолевого поражения осуществлялась путём транскутанной аспирационной биопсии под ультрасонографической навигацией. Данную группу составили 40% мужчин и 60% женщин. 71,3% и мели поражение головки поджелудочной железы, 11% — рак БДС, 5% -рак холедоха, 12,7% — опухоль Клацкина. У 3% пациентов выявлена вторая стадия опухолевого процесса, у 40% — третья, у 57% — четвёртая.

Результаты: Как указывалось выше, всем пациентам, представленным в обеих группах, осуществлялась морфологическая верификация опухолевого процесса. Так в группе № 1 было выполнено 58 биопсий. Подтвердить злокачественный характер поражения удалось у 29 из 44 (66%) больных, при этом 30 пациентам исследование проводилось однократно, 14 больным биопсию выполнили дважды.

В группе № 2 было выполнено 61 исследование. 50 пациентам биопсия выполнялась однократно, 4 пациентам — двукратно, 1 больному — трёхкратно. Верифицировать опухоль удалось у 39 (71%) пациентов.

В группе № 1 чувствительность составила 50%, специфичность — 89%. В группе № 2 — чувствительность составила 64%.

При локализации в области головки поджелудочной железы чувствительность исследования в первой груп-

пе пациентов составила 43%, при поражении холедоха — 56%, БДС — 57%, при опухоли Клацкина — 80%. В группе № 2 при данных локализациях процесса чувствительность биопсии составила 77%, 50%, 66%, 11% соответственно.

Выводы:

1. Для морфологической верификации опухолевого процесса панкреатодуоденальной зоны, осложнённого обструкцией желчных протоков успешно могут применяться как транскутанная аспирационная тонкоигольная биопсия под ультразвуковым наведением, так и антеградная чресфистульная эндобилиарная щипцовая биопсия.
2. Чувствительность транскутанной тонкоигольной биопсии и чресфистульной эндобилиарной биопсии не имеют статистически значимых различий и составляют 64% и 50% соответственно.
3. Транскутанная аспирационная биопсия наиболее информативна при поражении головки поджелудочной железы и менее — при опухоли Клацкина (чувствительность 77% и 11% соответственно). Чресфистульная антеградная биопсия имеет показатели чувствительности при данных локализациях 43% и 80% соответственно.

Жидкостная цитология в диагностике рака мочевого пузыря

Леонов М.Г.¹, Шелякина Т.В.², Тхаганко А.А.¹, Ершова Я.Х.-Б.¹, Беляева С.А.¹

Место работы: ¹ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» ²Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

Эл.почта: novonko@yandex.ru

Диагностическая ценность традиционного цитологического исследования в диагностике рака мочевого пузыря (РМП) невелика и составляет не более 40–54%.

Цель исследования: — повышение диагностических возможностей цитологической диагностики РМП и его рецидивов.

Материалы и методы: За период 2011–2013 гг. в исследование включено 323 человека, из них 150 пациентов с подозрением на РМП и 173 больных РМП после проведенного комбинированного или комплексного лечения с выполнением различных вариантов органосохраняющих операций.

После выполнения цистоскопии получали спиртовый смыв мочевого пузыря, делили его на две порции, первую исследовали традиционным цитологическим методом, другую — методом жидкостной цитологии (ЖЦ). При выполнении ЖЦ полученный смыв центрифугировали, к осадку добавляли питательную среду 199 для получения клеточной суспензии. Клеточную суспензию центрифугировали в цитофуге. Полученные монослойные tospin-препараты фиксировали по Май-Грюнвальду и окрашивали по методу Романовского-Гимза.

Для оценки эффективности метода ЖЦ проводили сопоставление результатов ЖЦ и традиционного цитологического исследования.

Результаты и их обсуждение: В результате проведенного исследования в сравниваемых группах обнаружена существенная разница в диагностике РМП и его рецидивов после проведенного лечения.

В первой группе из 150 обследуемых традиционным цитологическим методом РМП диагностирован у 89 (59,3%) больных, а методом ЖЦ — у 118 (76,9%). Выявляемость РМП при использовании ЖЦ больше на 32,6%, чем при традиционном цитологическом исследовании ($p < 0,05$). Во второй группе из 173 больных рецидив заболевания диагностирован в 54 (31,2%) случаях, а при использовании ЖЦ — 70 (40,4%). Диагностическая ценность ЖЦ на 29,6% выше ($p < 0,05$), чем при обычном цитологическом методе.

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

Кроме того, ЖЦ с использованием питательной среды 199, в отличие от традиционного метода, значительно повышает чувствительность цитологического исследования за счет получения монослойных tosrin-препаратов, которые характеризуются равномерным, тонкослойным (монослойным) распределением клеточного материала на небольшом участке предметного стекла, хорошей визуализацией деталей ядра и цитоплазмы, значительным снижением числа элементов воспаления, эритроцитов, слизи, бактерий, кристаллов мочевых солей, артефактов, сокращает время и повышает производительность исследования.

Таким образом, использование метода ЖЦ в онкологии, урологии, клинической лабораторной диагностики значительно повышает чувствительность метода цитологического исследования в диагностике опухолей мочевого пузыря.

Зависимость степени злокачественности гастроинтестинальных стромальных опухолей от генетического профиля опухоли

Авторы: Демидова И.А.

Место работы: ГАУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ»

Эл. почта: ilyagagarin@gmail.com

Введение: Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) в большинстве случаев имеют чрезвычайно плохой прогноз, однако генетические механизмы, ответственные за злокачественный потенциал опухоли известны не до конца.

Цели и задачи: Целью данного исследования было определение типа и частоты мутаций в генах KIT и PDGFRA, а так же частоты потерь гетерозиготности (ЛОН) локусов хромосом 3, 9, 13, 17 и 22 и установления возможной зависимости степени злокачественности ГИСО различной локализации от изучаемых генетических нарушений.

Материалы и методы: В исследование было включено 39 человек (13 мужчин и 26 женщин) с ГИСО различной локализации. Средний возраст больных составил 60 лет (56 лет у мужчин и 62 года для женщин). В 56,4% случаев опухоль локализовалась в желудке, в 20,5% случаев в тонкой кишке. Остальной материал был получен из опухолей других отделов ЖКТ. Диагноз ГИСО устанавливался на основе гистологических и иммуногистохимических исследований, проведенных в отделении патологической анатомии ГБУЗ МГОБ 62 ДЗМ.

Образцы опухолевой ДНК были проанализированы на наличие мутаций в генах KIT (экзоны 9,11,13 и 17) и PDGFRA (экзоны 12 и 18) с помощью ПЦР с высокоразрешающим плавлением и секвенирования по Сэнгеру.

Двенадцать микросателлитных локусов на 3, 9, 13, 17 и 22 хромосомах, связанных с контролем клеточного цикла или поддержания клеточного микроокружения (D22S683, D22S446, D22S685, D22S689, D22S445, D13S262, D22S425, D9S162, D17S804, D17S796, D3S1286, D17S520) были проанализированы на потерю гетерозиготности в опухолевой ДНК методом фрагментного анализа. ПЦР с высокоразрешающим плавлением проводился на приборе CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA), секвенирование и фрагментный анализ на приборе ABI 3500 Series Genetic Analyzer (Life Technologies, USA).

Результаты: Генетический анализ удалось провести для всех 39 образцов (22 опухоли желудка (56,4%) и 8 — тонкой кишки (20,5%)). Мутации в гене KIT (32/39, 82,1%) и мутации в гене PDGFRA (2/39, 5,1%) были выявлены в 34 образцах опухолевой ДНК. 85,3% (29/34) из них локализовались в 11 экзоне гена KIT, из которых 68,9% (20/29) были представлены делециями, 27,6% (8/29) — точечными мутациями, в 1 случае (3,5%) была выявлена дупликация. Мутации в 9 экзоне гена KIT обнаруживались в 8,8% (3/34) образцов и являлись типичной дупликацией 2 аминокислот. Мутаций в 13 и 17 экзонах гена KIT обнаружено не было. Мутация в 12 экзоне гена PDGFRA была обнаружена только в 1 образце, так же как и мутация в 18 экзоне этого гена (2%).

Степень злокачественности ГИСО была оценена согласно критериям, предложенным С. Fletcher и М. Miettinen (2002 г). Всего было выявлено 6 опухолей с низкой степенью, 9 со средней степенью и 24 с высокой степенью злокачественности. Опухолей с «очень» низкой степенью злокачественности выявлено не было.

Анализ ЛОН был проведен на 39 парах опухолевой и нормальной ткани. Для более детального анализа все образцы были разделены на две группы, в первую вошли образцы с малым количеством потерь локусов (0–2), а во вторую — с большим количеством потерь (более 2). ЛОН 0–2 локусов (низкой степени) обнаруживалась в 25,6% (10/39) опухолей, в то время как 74,4% ГИСО содержало ЛОН более чем 2 локусов (высокой степени).

Далее проводилась оценка корреляции степени ЛОН и степени злокачественности ГИСО. Потери на хромосомах 3q, 9p и 13q наблюдались не более чем по одному локусу для всех трёх степеней злокачественности ГИСО. Потери на 17q были более значительны (до 3), однако, достоверной корреляции количества потерь и степени злокачественности не обнаруживалось. Статистически достоверная тенденция к увеличению потерь с ростом степени злокачественности заболевания была выявлена только для локусов на 22q. Так в группе низкой степени злокачественности количество образцов с малым количеством потерь на 22q составило 83,3% (5/6) в сравнении с 41,2% в группе высокой степени злокачественности ($p = 0,0504$, $OR = 1,6195$, $DI95 = 0,9999–1,9768$).

При анализе частоты встречаемости более агрессивной мутации в 11 экзоне гена KIT, затрагивающий 557 кодон, было обнаружено, что наибольшее число таких замен 80% (8/10) встречались в опухолях с высокой степенью злокачественности. При этом 75% (6/8) из них имели ЛОН более 2 локусов на 22q, хотя малый размер группы не позволил достигнуть статистической достоверности.

Выводы: В подавляющем большинстве исследованных образцов ГИСО были обнаружены мутации генов KIT или PDGFRA и ЛОН большого количества локусов на ана-

лизируемых хромосомах. Частота аллельных потерь 22q достоверно коррелировала с высокой степенью злокачественности опухоли. Для более детальной оценки связи LOH и степени агрессивности ГИСО необходимо изучение онкогенов, ассоциированных с микросателлитами, которые делецируются при LOH.

Оценка степени гетерогенности уровня экспрессии генов ERCC1 и VEGF-A у пациентов с немелкоклеточным раком легкого

Смирнов С.Ю., Бабенко А.С., Пашкевич А.М., Смолякова Р.М.

Место работы: РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь
Эл.почта: rustledeath24@mail.ru

Для солидных опухолей человека характерна высокая степень гетерогенности на различных уровнях, включая морфологию, экспрессию генов, генотип, а также метастатический и пролиферативный потенциал. Фенотипическая и генетическая гетерогенность играет важную роль в процессах неоплазии, опухолевой прогрессии и развитии химиотерапевтической резистентности. Особое внимание в последнее время уделяется генетической гетерогенности, суть которой состоит в наличии альтернативных клонов гистологически однородной ткани опухоли, характеризующихся различными профилями экспрессии молекулярных маркеров. В настоящее время анализ экспрессии генов ERCC1 (Excision repair cross-complementation group 1) и VEGF-A (Vascular endothelial growth factor A) широко используется в молекулярной диагностике онкологических заболеваний, поскольку коррелирует с показателями общей выживаемости и эффективности химиотерапии. Однако степень корреляции данных показателе в различных работах отличается или отсутствует, что в ряде случаев обусловлено гетерогенностью опухолевой ткани. Целью настоящей работы является оценка степени генетической гетерогенности образцов опухолевой ткани немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) по критерию экспрессии гена ERCC1 и VEGF-A.

Материалы и методы: Материалом исследования послужили 40 образцов опухолевой ткани пациентов с немелкоклеточным раком легкого I–IIIА стадии. Диагноз установлен на основании классификации ВОЗ и подтвержден патологами РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова. Ни один из пациентов не получал лучевую терапию или химиотерапию до операции. От каждого образца ткани в исследование было взято 3 случайных среза по 20 мг ткани. Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом ПЦР в режиме «реального времени». В качестве референсного гена использовали RNA18S5. Оценка экспрессии генов ERCC1 и VEGF-A проведена с использованием метода –2DDCt. Для получения значений Ср использовали метод максимума второй производной кривых флуоресценции образцов. В качестве контроля использовались образцы нормальной ткани легкого 39 пациентов. **Результаты:** Количественные данные ПЦР получены для всех образцов НМРЛ. После проведения нормализации количественных данных ПЦР в режиме «реального времени» ($\Delta\text{Cp} = \text{Срмишени} - \text{Срреференса}$), средние значения ΔCp для ERCC1 и VEGF-A составили $15,16 \pm 2,62$ отн.ед. и $18,49 \pm 3,81$ отн.ед., медиана 15,0 отн.ед. и 18,33 отн.ед. соответственно.

Все значения ΔCp в дальнейшем анализировали относительно данных об уровне экспрессии генов ERCC1 и VEGF-A, полученных для нормальной ткани легкого. Средние значения ΔCp для генов ERCC1 и VEGF-A в нормальной ткани легкого составили $15,28 \pm 2,07$ отн.ед., и $20,56 \pm 2,09$ отн.ед., медиана 16,0 отн.ед. и 21,0 отн.ед. соответственно. Коэффициент вариации относительного уровня экспрессии ($2 - \Delta\Delta\text{Cp}$) для трех срезов одного образца составил от 5,93 до 124,96% для гена ERCC1 и от 0 до 132,8% для гена VEGF-A. Среднее значение CV составило $61,52\% \pm 33,05\%$ (медиана 57,56%) для ERCC1 и $70,98\% \pm 35,03\%$ (медиана 60,65%) для VEGF-A.

Гетерогенность по диагностическим уровням экспрессии (гипер-, гипо- или нормальный уровень экспрессии) внутри одного образца при анализе трех срезов выявлена в 80% случаев по гену ERCC1 и в 53% случаев по гену VEGF-A. В результате статистической обработки данных с помощью углового критерия Фишера, установлено статистически значимое различие по частоте встречаемости явления гетерогенности диагностически значимого уровня экспрессии гена ERCC1 и VEGF-A ($p < 0,01$).

Выводы: Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что внутриопуховая экспрессия ERCC1 и VEGF-A при НМРЛ является гетерогенной, с различной частотой встречаемости генетической гетерогенности для исследованных генов. Значения коэффициентов вариации относительных уровней экспрессии ERCC1 и VEGF-A, непосредственно использующихся в диагностике, для трех срезов одного образца у большинства пациентов превышают 33%, ($p < 0,05$) что указывает на неоднородность выборки.

Таким образом, для получения точных данных об относительном уровне экспрессии генов VEGF-A и ERCC1, особенно в области пограничных значений, необходим анализ множественных срезов одного образца. Для установления более точного профиля экспрессии гена ERCC1 при НМРЛ необходимо большее число срезов, чем для VEGF-A, в связи с повышенной гетерогенностью экспрессии ERCC1 в опухоли.

Клинико-морфологические особенности рака легкого при туберкулёзе

Александров Б.О., Аветисян А.О., д.м.н. проф. Орлова Р.В.
Место работы: Санкт-Петербургский Государственный Университет медицинский факультет.
Эл.почта: Alexandrovboris@live.ru

На сегодняшний день определены стандарты лечения таких заболеваний как рак легкого и туберкулез. Но в связи с увеличением встречаемости сочетанного поражения указанными заболеваниями врачи-онкологи и фтизиатры чаще задаются вопросом об их взаимном влиянии. Диагностика и лечение сочетанных поражений раком легкого и туберкулезом также вызывает трудности.

Цель исследования: Выявить клинико-морфологические особенности течения рака легкого при сочетанном туберкулезном поражении для повышения эффективности диагностики и лечения данной категории больных.

Методы исследования: Исследование проводилось на базе СПбГУЗ «Городской Клинический Онкологический Диспансер» и СПбГУЗ «НИИ Фтизиопульмонологии».

Для анализа было выделено 2 основные группы пациентов. 40 (61,5%) пациентов, у которых клинически и гистологически установлен диагноз рак легкого и на момент

постановки диагноза или в процессе наблюдения не было выявлено туберкулезного поражения и 25 пациентов (38,5%), у которых клинически и гистологически был диагностирован рак легкого и туберкулез. Диагноз в обеих группах ставился на основании клинических, лучевых, и гистологических методов исследования.

Наличие экспрессии мутированного EGFR определялось ПЦР, у пациентов с аденокарциномой легкого и аденосквамозным раком при наличии туберкулеза.

Результаты исследования: Встречаемость в обеих группах, следующих симптомов: кашель, кровохарканье или наличие легочного кровотечения, боль, лихорадка, усталость, потливость по ночам, потеря аппетита и веса сравнима.

При использовании лучевых методов диагностики заподозрить наличие сопутствующего туберкулеза на фоне рака легкого удавалось лишь в тех случаях, когда локализации очагов рака легкого и туберкулеза не совпадали, что наблюдалось лишь у 7 пациентов (28%) нашей выборки.

При исследовании функции дыхания группы пациентов с диагнозом рак легкого при отсутствии туберкулеза, показатели жизненной емкости легких составляли в среднем 83,8%; группы с диагнозом рак легкого при сопутствующем туберкулезе, показатели жизненной ёмкости составляли в среднем 84,6%.

При проведении бактериоскопии мокроты с использованием световой микроскопии с окраской по Цилю–Нильсену, в группе пациентов с диагнозом рак легкого и туберкулез, положительный результат наблюдался у 4 пациентов (16%), при применении диаскинтеста положительные результаты обнаруживались лишь в 44% случаев, то есть у 11 пациентов, при проведении гистологического исследования микобактерия туберкулеза определялась в 100% при условии совпадения локализации поражения, то есть в 18. При анализе гистологических заключений 40 пациентов с диагнозом рак легкого без туберкулеза опухоль представлена в 16 случаях (40%) плоскоклеточным раком легкого, в 13 (32,5%) аденокарциномой легкого, в 7 (17,5%) крупноклеточным раком легкого, в 3 (7,5%) аденосквамозным раком легкого и в одном случае (2,5%) типичным карциномой легкого.

В группе пациентов с диагнозом рак легкого и туберкулез был в 12ти случаях (52%) верифицирован плоскоклеточный рак легкого, в 6ти (24%) аденокарцинома легкого, в 2х (8%) аденосквамозный рак легкого, в 2х (8%) крупноклеточный рак легкого, в 1 (4%) эпидермоидный рак легкого и в 1 (4%) типичный карциномой легкого.

Анализ на наличие мутации EGFR в 18–21-м экзонах выявил мутации у 5ти больных с НМРЛ и туберкулезом (5/7; 71,4%). В 4х случаях гистологическим типом рака легкого с мутацией EGFR являлась аденокарцинома. В одном случае — аденосквамозный рак легкого.

В одном случае мутация определялась в 21 экзоне и в 4х случаях в 19 экзоне гена EGFR.

Мутация в 21 экзоне EGFR была представлена точечной аминокислотной заменой Leu858Arg. Мутация в 19ом экзоне была представлена в 3х случаях делецией типа del 746E — A750 и в одном случае делецией типа del 747L–T751.

Вывод: Полученные данные свидетельствуют о том, о том, что значимого различия во встречаемости и выраженности симптомов рака легкого и рака легкого при сочетанном туберкулезе не обнаружено. Наличие или отсутствие изменений в клиническом анализе крови, или данных лучевых методов исследования не позволяют до-

стоверно судить об отсутствии туберкулезного процесса на фоне рака легкого.

Исследование функции внешнего дыхания не может являться диагностическим критерием для исключения как первичного туберкулеза при раке легкого, так и реактивации туберкулеза на фоне онкологического процесса

Исходя из эффективности микроскопии мокроты, диаскинтеста и гистологического исследования биоптатов при определении микобактерии туберкулеза, можно говорить о необходимости расширения показаний для гистологической верификации диагноза, как при раке легкого, так и при туберкулезе. В связи с недостаточной эффективностью микроскопии мокроты и диаскинтеста. Исходя из нашего исследования при сочетанном туберкулезе наиболее частым гистологическим типом рака легкого является плоскоклеточный рак (52%) и вне зависимости от наличия туберкулеза чаще поражается верхняя доля правого легкого.

В группе пациентов с аденокарциномой и аденосквамозным раком легкого при сопутствующем туберкулезе наблюдалось увеличение встречаемости мутации EGFR по сравнению с данными литературы (71,4%/17%). При подтверждении данной тенденции на большей выборке пациентов, можно расценивать наличие сопутствующего туберкулеза как предиктивный фактор лечения рака лёгкого.

Значение иммуноцитохимического метода при диагностике первичных и метастатических опухолей в плевральной жидкости

Григорук О.Г.¹, Дударенко С.В.², Лазарев А.Ф.¹

Место работы: ¹Алтайский филиал Российского онкологического центра им. Н. Н. Блохина, Барнаул, ²Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им А. М. Никифорова МЧС России, г. Санкт-Петербург

Эл.почта: cytolakod@rambler.ru

Цель работы: оценить возможности цитологической диагностики патологических процессов в плевральной полости при световой микроскопии и использовании иммуноцитохимического метода.

Материал и методы: Оценены результаты цитологического исследования патологических процессов в плевральной жидкости у пациентов, находившихся на лечении в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» за 9 лет. Препараты для цитологического исследования готовили жидкостным методом, окрашивали по Паппенгейму. С целью уточнения первичного очага метастазирования в плевральной жидкости, диагностики эпителиоидной мезотелиомы плевры, исключения рака при паранеопластических плевритах, подтверждения «реактивного» плеврита, использовали иммуноцитохимические методики с набором маркёров из 32 антител. Оценивали клеточные признаки при световой микроскопии и иммуноцитохимическом исследовании. Статистический анализ проводили на персональном компьютере с использованием программы \»Statistica Microsoft Windows\» версия 10.0, применяли дискриминантный анализ.

Результаты и обсуждение: Злокачественная опухоль в плевральной жидкости установлена у 913 пациентов. 493 (54,0%) пациента имели в анамнезе онкологическое заболевание, диагностировать метастатический про-

цесс данных пациентов было относительно несложно. 420 (46,0%) больных обратились в медицинское учреждение впервые, из них с использованием клинических и инструментальных обследований у 181 (43,1%) больного первичная опухоль установлена достаточно быстро. У 239 (56,9%) пациентов установить первичный очаг злокачественной опухоли было сложно, в этих случаях было необходимо проводить иммуноцитохимические исследования. Кроме этого, у 127 пациентов клеточный состав был сомнительным по принадлежности к числу опухолевых.

Всего проведено 4561 иммуноцитохимических исследований у 366 больных. Использование иммуноцитохимических реакций позволило исключить злокачественный процесс в плевральной жидкости в сомнительных случаях интерпретации клеток при световой микроскопии у 127 (34,7%) больных. Метастаз эпителиальной опухоли в плевральной жидкости с применением иммуноцитохимического метода установлен у 117 (32,0%) пациентов, эпителиоидная мезотелиома диагностирована у 97 (26,5%) больных. Неэпителиальные опухоли диагностированы в плевральной жидкости с применением иммуноцитохимического метода у 25 (6,8%) больных, в числе которых 23 неходжкинских лимфомы и 2 эпителиоидноклеточной меланомы.

С помощью дискриминантного анализа определены доли правильной цитологической диагностики при световой микроскопии в% от числа наблюдений: при эпителиоидной мезотелиоме она составляет лишь 54,00%; при аденогенном раке лёгкого 37,97%, плоскоклеточном и мелкоклеточном раке лёгкого 86,14% и 79,89%; раке молочной железы 91,94%; серозном раке яичника 70,31%; аденокарциноме желудка 28,12%; светлоклеточном раке почки 90,04%; ацинарном раке предстательной железы 42,55%; неходжкинской лимфоме 7,94%; при паранеопластическом и реактивном плевритах 55,00 и 50,00%. Таким образом, возможности световой микроскопии диагностики патологических процессов в плевральной жидкости составляют $65,87 \pm 25,74\%$.

С помощью дискриминантного анализа также определены доли правильной цитологической диагностики при использовании иммуноцитохимического метода в% от числа наблюдений: при эпителиоидной мезотелиоме она составляет 93,28%; при аденогенном раке лёгкого 86,43%, плоскоклеточном и мелкоклеточном раке лёгкого 99,18% и 87,63%; раке молочной железы 98,81%; серозном раке яичника 85,63%; аденокарциноме желудка 83,65%; неходжкинской лимфоме 93,80%; при паранеопластическом и реактивном плевритах 99,99 и 99,99%. Следует отметить, что при светлоклеточном раке почки и ацинарном раке предстательной железы использование иммуноцитохимического метода диагностики не позволило увеличить точность цитологической диагностики. Таким образом, возможности использования иммуноцитохимических методик при диагностике патологических процессов в плевральной жидкости с использованием дискриминантного анализа составляют $91,76 \pm 6,43\%$.

Выводы: Применение иммуноцитохимических исследований позволило увеличить доли точной цитологической диагностики заболеваний в плевральной полости по данным дискриминантного анализа с $65,87 \pm 25,74\%$ при световой микроскопии до $91,76 \pm 6,43\%$ с использованием иммуноцитохимических исследований.

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

Розенко Л.Я., Непомнящая Е.М., Тодоров С.С., Гусарева М.А., Франциянц Е.М. Комарова Е.Ф., Крохмаль Ю.Н., Донская А.К.

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону
Эл.почта: super.gormon@yandex.ru

Цель: Исследовать морфологический ответ опухоли на воздействие, включающее проведение сонодинамической химиотерапии при дистанционной гамматерапии (ДГТ) рака слизистой полости рта (РСРР).

Материалы и методы: 31 пациенту РСРР Т 2–4N0–2M0, в перерыве между фракциями разовой очаговой дозы 1,2+1,2 Гр при ДГТ проводилась локально на очаг опухоли сонодинамической химиотерапии 5 мг платидиамы в смеси с солкосерил гелем с помощью ультразвукового воздействия частотой $0,88 \text{ МГц} \pm 0,33\%$, и $I=1,0 \text{ Вт/см}^2$. 30 больным контроля, сопоставимых по клиническим параметрам, проводилась только аналогичная ДГТ. До лечения и после планового перерыва на дозе 40 Гр исследовались биоптаты опухолей по стандартным морфологическим методикам

Результаты: В группе сонодинамической химиотерапии+ДГТ доля стромы опухоли увеличилась в 1,9 раз, чем до лечения и в 1,6 раз против контроля. Соответственно митотическая активность клеток снизилась в 3,9 и 1,9 раз ($4,9+1,4\%$ против $19,0+1,1\%$ и $9,5+1,3\%$ $p<0.05$). Индекс повреждения паренхимы в основной группе составил 56,3, а в контроле в 2,4 раза меньше — 23,9 ($p<0.05$). В основной группе определялся выраженный фиброз, наблюдались фокусы клеток, представленные «клетками — тенями», с выраженными дистрофическими изменениями ядра и цитоплазмы.

До лечения в опухолях рака слизистой полости рта были выявлены высокие уровни индексов пролиферации Ki-67 и высокий апоптотический индекс, соответственно, $88,5 \pm 5,8\%$ и $85,1 \pm 6,3\%$, что связано с первичной распространенностью злокачественного процесса. В контрольной группе было отмечено сохранение высокого индекса пролиферации Ki-67 (60–75%) всех клеточных слоев опухоли, наряду с этим обнаруживался и высокий апоптотический индекс (50–65%) клеток всех слоев опухоли. Уровень маркера Ki-67 и экспрессия мутагенного гена p53 по сравнению с исходными данными снизилась лишь в 1,3 и в 1,5 раз соответственно. В образцах опухоли группы сонодинамической химиотерапии+ДГТ выявлено отсутствие пролиферативной и апоптотической активности клеток плоскоклеточного рака. Клетки базального слоя плоского эпителия вокруг опухоли экспрессировали Ki-67, p53 в 10–15% площади и не отличались от нормальных показателей. Уровень маркера Ki-67 и экспрессия мутагенного гена p53 по сравнению с исходными данными снизились в 7,1 и 6,5 раз соответственно.

Заключение: Сонодинамическая химиотерапия способствует подавлению биологической агрессивности опухоли, обеспечивает существенно более выраженный противоопухолевый эффект по сравнению с действием только ионизирующего излучения.