

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПОЗИЦИЙ ХИМИОПРЕПАРАТОВ (ДОКСОРУБИЦИН, МИТОМИЦИН) С ТИЗОЛЕМ ДЛЯ ВНУТРИПУЗЫРНОЙ ТЕРАПИИ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

А.В. ЗАМЯТИН¹, С.А. БЕРЗИН², В.О. МАГЕР¹, В.В. ПАНКИН², К.А. ИЛЬИН¹,
С.Е. ЗАВАЦКИЙ¹, А.С. ОРЛОВ¹, В.П. ЩЕГЛОВА¹

*ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»,
отделение онкоурологии, г. Екатеринбург¹*

*ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Росздрава,
кафедра онкологии и медицинской радиологии, г. Екатеринбург²*

Цель исследования – поиск и разработка нового способа, повышающего пенетрантность химиопрепаратов в стенку мочевого пузыря при внутрипузырной химиотерапии больных немышечно-инвазивными (поверхностными) формами рака мочевого пузыря.

Материал и методы. В качестве изучаемого пенетранта использован оригинальный лекарственный препарат «Тизоль» (глицеросольват титана), разработанный и производимый ООО «Олимп», г. Екатеринбург. Изучено строение и физические свойства Тизоля и его композиций с химиопрепаратами из группы противоопухолевых антибиотиков (доксорубицин, митомицин) методом инфракрасной спектроскопии. В экспериментальном исследовании на 30 крысах линии Вистар оценено воздействие внутрипузырных инстилляций Тизоля и его лекарственной композиции с доксорубицином (0,1%). Изучено распределение Тизоля в стенке органа у больных инвазивным раком мочевого пузыря методом химического анализа титана. Методом сцинтиграфии радиоактивного изотопа технеция-99m изучена фармакокинетика Технефита в стенке мочевого пузыря, который вводили больным поверхностным раком как в составе физиологического раствора 0,9% NaCl, так и в композиции с Тизолем. В клиническом проспективном исследовании, включавшем 121 больного немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря промежуточной группы риска, проведена оценка результатов адьювантного лечения с использованием композиций химиопрепаратов (доксорубицин, митомицин) с Тизолем.

Результаты. Лекарственная композиция Тизоля с доксорубицином или митомицином образуется за счет координационных и комплексных связей. Тизоль не разрушает введенные в его состав химиопрепараты. Внутрипузырное введение композиций химиопрепаратов с Тизолем не оказывает отрицательного влияния ни на организм в целом, ни на слизистую мочевого пузыря лабораторных животных (крыс). Концентрация титана в слизистой в среднем в 5 раз выше, чем в мышечной оболочке. Внутрипузырные инстилляции Тизоля приводили к значительному увеличению концентрации титана в слизистой (в 30 раз) и мышечной (в 60 раз) оболочках. При внутрипузырном введении Технефита в композиции с Тизолем его содержание и продолжительность пребывания в стенке мочевого пузыря по сравнению с инстилляцией Технефита в составе физиологического раствора 0,9% NaCl увеличились в 1,5 и в 1,3 раза соответственно. Применение в качестве адьювантной внутрипузырной терапии композиций химиопрепаратов с Тизолем в 4,3 раза снизило частоту рецидивов и на 25,7% повысило 2-летнюю безрецидивную выживаемость больных по сравнению с традиционной методикой адьювантной терапии ($p < 0,05$). Частота побочных эффектов адьювантной внутрипузырной химиотерапии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря композициями химиопрепаратов с Тизолем – ниже, чем при использовании композиций с физиологическим раствором (23,5% против 17,1%).

Выводы. Результаты исследования указывают на возможность создания и безопасность

применения лекарственных композиций химиопрепаратов с Тизолом, на их глубокое проникновение и более длительное пребывание во всех слоях стенки мочевого пузыря, что позволяет

значительно улучшить эффективность внутрипузырной химиотерапии больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОНКОМАРКЕРЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ

А.Р. ЗАРЕЦКИЙ, А.А. АБРАМОВ, Е.М. РОГОЖИНА, А.С. БЕЛОХВОСТОВ

ФГУ «ФНКЦ ДГОИ» Росздрава, г. Москва

Актуальность. Рак щитовидной железы – наиболее частый вид злокачественных опухолей эндокринной системы. Дифференцированный (папиллярный и фолликулярный) рак щитовидной железы (ДРЩЖ) в большинстве случаев поддается излечению, однако вопросы предоперационной дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей и оценки радикальности проведенного лечения не всегда поддаются однозначному решению. Молекулярный мониторинг на основе анализа онкогенных мутаций в биологических образцах пациентов с ДРЩЖ открывает перспективы для более точного решения этих вопросов.

Цель исследования – анализ основных онкогенных мутаций в биологических образцах пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы и предварительная оценка аналитической и клинической перспективности такого анализа.

Материал и методы. Анализировались образцы опухолевой ткани пациентов с ДРЩЖ (n=27) и другие биологические образцы некоторых пациентов этой группы: морфологически верифицированная нормальная ткань щитовидной железы (n=12), плазма крови (n=24) и слюна (n=18); кровь и слюна забирались до операции. Исследовались «горячие точки» генов *B-Raf* (15-й экзон) и *K-Ras* (2-й экзон). Исследования проводились методом ПЦП-SSCP, результаты

подтверждались двусторонним секвенированием.

Результаты. Частота обнаружения мутаций в гене *B-Raf*, в гене *K-Ras* и в генах *B-Raf* и *K-Ras* одновременно составила для опухолевой ткани – 14, 6 и 3 случая из 27, для нормальной ткани щитовидной железы – 0, 1 и 0 случаев из 12, для плазмы крови – 7, 2 и 2 случая из 24, для слюны – 4, 2 и 0 случаев из 18. Теоретическая чувствительность метода оказалась равной 85%, тогда как реальная чувствительность – 53%. Анализ мутаций опухолевого происхождения в слюне оказался менее чувствительным, чем анализ тех же мутаций в плазме крови, однако при использовании двух маркеров данное различие оказывалось статистически незначимым ($p < 0,05$, 2-сторонний точный критерий Фишера).

Выводы. Показана принципиальная возможность молекулярного мониторинга дифференцированного рака щитовидной железы путем анализа мутаций в онкогенах Ras-каскада в плазме крови и слюне; однако чувствительность такого мониторинга в настоящий момент является недостаточной, что ставит проблему разработки более чувствительных методов мутационного анализа, с применением которых диагностический потенциал подобной панели ДНК-маркеров может быть оценен объективно.