

THE JOURNAL MALIGNANT TUMOURS

РУССКОЯЗЫЧНОЕ ИЗДАНИЕ ЖУРНАЛА «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ»

МАТЕРИАЛЫ XVI РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО КОНГРЕССА

Москва, 13-15 ноября 2012

Статьи

Рак молочной железы

Рак толстой кишки

Рак пищевода

Рак почки

Фармакоэкономика

Молекулярно-генетические аспекты диагностики

Персонализированная медицина

Альтернативное лечение

Развитие лекарственной терапии

Циторедуктивная хирургия

Тезисы работ участников конгресса

Журнал ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

The Journal MALIGNANT TUMOURS

Международный ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии
Основан в августе 2010 г. — ISSN 2224-5057

Том 02, №2 Русскоязычное издание
Ноябрь 2012 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ:

Профессиональное общество онкологов-химиотерапевтов

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Н.В. Жуков, *Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии МЗ и СР РФ (Москва)*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

С.А. Тюлядин, *председатель редакционного совета, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)*

Л.В. Болотина, *МНИОИ им. П.А. Герцена (Москва)*

М.Ю. Бяхов, *Онкологический центр ОАО «РЖД» (Москва)*

В.А. Горбунова, *РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)*

Е.Н. Имянитов, *НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург)*

М.В. Копп, *Самарский областной клинический онкологический диспансер (Самара)*

В.М. Моисеенко, *Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования,*

ЛДЦ МИБС им. С.М. Березина (Санкт-Петербург)

Д.А. Носов, *РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)*

Р.В. Орлова, *Санкт-Петербургский Государственный Университет (Санкт-Петербург)*

И.В. Поддубная, *Российская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития РФ (Москва)*

А.Г. Румянцев, *Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии (Москва)*

Д.Л. Строяковский, *Городская онкологическая больница №62 (Москва)*

И.В. Тимофеев, *Общество онкологов-химиотерапевтов, Бюро по изучению рака почки (Москва)*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Н.С. Бесова, *РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)*

В.В. Бредер, *РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)*

Н.В. Деньгина, *Ульяновский областной клинический онкологический диспансер (Ульяновск)*

А.Э. Протасова, *Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования (Санкт-Петербург)*

Г.А. Раскин, *Санкт-Петербургский городской клинический онкологический диспансер (Санкт-Петербург)*

И.В. Рыков, *Клиническая больница № 122 имени Л.Г. Соколова ФМБА России (Санкт-Петербург)*

А.В. Снеговой, *РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)*

Электронная версия русскоязычного издания журнала: www.rosoncweb.ru

Электронная версия англоязычного издания журнала: www.malignanttumors.org

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
Свидетельство ПИ № ФС77-41459 13.08.2010

Распространяется среди членов Общества онкологов-химиотерапевтов бесплатно. Цена в розничной торговле договорная.

Ответственный за подготовку и издание А.А. Калачев

Адрес редакции: 119021 Москва, ул. Тимуро Фрунзе, 16/3, офис 316-318

Тел.: (499) 245 50 78. E-mail: editorial@malignanttumors.org Вебсайт www.malignanttumors.org

Подписано в печать 01.11.2012. Формат 60 × 90/8. Усл. печ. л. 9,2.

Тираж 3000 экз. Заказ 2500.

© Межрегиональное общество онкологов-химиотерапевтов

При перепечатке материалов цитирование журнала обязательно.

Цитирование: Malign Tumours 2012;2

Глубокоуважаемые читатели!

Представляем вам номер журнала «Злокачественные опухоли», который является сборником тезисов работ и обзорных статей по темам докладов участников XVI Российского онкологического конгресса (Москва, 13-15 ноября 2012).

Материал публикуется в редакции авторов.

С уважением, редакционная коллегия журнала

Журнал ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

The Journal
MALIGNANT TUMOURS

Том 02, №2 Русскоязычное издание
Ноябрь 2012 г.

Содержание

Рак молочной железы	6
Фармакоэкономика	19
Рак толстой кишки	38
Рак пищевода	53
Рак почки	58
Альтернативное лечение	68
Молекулярно-генетические аспекты диагностики	77
Персонализированная медицина	106
Развитие лекарственной терапии	111
Циторедуктивная хирургия	117
Тезисы работ участников конгресса	128

Неоадьювантная терапия гормонозависимого рака молочной железы

В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ¹, В.В. СЕМИГЛАЗОВ², А.Г. МАНИХАС³, Г.А. ДАШЯН¹,
В.Г. ИВАНОВ¹, Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА¹, Р.М. ПАЛТУЕВ¹

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

² Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

³ СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

Относительно недавно неоадьювантная эндокринотерапия стала рассматриваться как привлекательная альтернатива химиотерапевтическому лечению у постменопаузальных пациенток с крупными или неоперабельными ЭР-положительными опухолями. И хотя на сегодняшний день не было проведено крупных рандомизированных исследований, сравнивающих результаты только хирургического лечения и неоадьювантной эндокринотерапии с последующим хирургическим вмешательством, ряд исследований ингибиторов ароматазы (ИА) продемонстрировал обнадеживающие результаты. В нескольких крупных исследованиях проводилось сравнение различных ингибиторов ароматазы и тамоксифена. Одним из основных конечных результатов, по которым проводилась оценка эффективности лечения, являлась частота выполнения органосохраняющего лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, неоадьювантная эндокринотерапия, постменопаузальный период.

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ГОРМОНОЗАВИСИМОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

На сегодняшний день данные долгосрочного наблюдения за больными, подвергнутыми органосохраняющему лечению после неоадьювантной терапии, ограничены, но имеющиеся результаты являются весьма обнадеживающими. Большинство пациенток, у которых удается избежать мастэктомии при помощи неоадьювантной гормональной терапии, пожилого возраста. Однако исследования показывают, что, при предоставлении выбора, больные старшей возрастной категории выбирают мастэктомию не чаще, чем более молодые пациентки.

Неоадьювантная эндокринотерапия также является превосходным вариантом лечения для пожилых больных с ЭР-положительными опухолями, в случае невозможности выполнения хирургического вмешательства в качестве первого этапа из-за выраженной сопутствующей патологии. Для такой категории больных уменьшение размеров первичной опухоли может сделать возможной резекцию под местной анестезией, а для избранных больных с короткой ожидаемой продолжительностью жизни лечение при помощи эндокринотерапии может обеспечить кон-

троль над течением заболевания.

В течение многих лет первичное системное (неоадьювантное) лечение, предшествующее местному лечению, предлагалось больным местнораспространенным РМЖ с целью сделать болезнь операбельной. Химиотерапия являлась основным вариантом в этом подходе, однако в течение последнего времени неоадьювантная эндокринотерапия стала развиваться в качестве привлекательной альтернативы для лечения постменопаузальных больных с крупными ЭР-позитивными опухолями. В ряде рандомизированных исследований (P024, IMPACT, PROACT) проводилось прямое сравнение эффективности тамоксифена и различных ингибиторов ароматазы. Важным критерием оценки во всех исследованиях являлась частота, с которой удавалось выполнять органосохраняющие операции. Рецепторы стероидных гормонов в опухоли (ЭР и/или ПР) - мишень для эндокринотерапии. Предоперационная химиотерапия может оказаться менее эффективной у постменопаузальных больных при наличии ЭР и/или ПР. По крайней мере, это утверждение справедливо для доксорубицин- или таксан-содержащих схем. Частота полных патоморфологических регрессов (pCR) после проведения неоадьювантной химиотерапии значительно выше среди больных с

ЭР-негативными, ПР-негативными опухолями, нежели среди больных с опухолями, характеризующимися экспрессией (даже очень низкой) рецепторов стероидных гормонов [Colleoni, 2011]. В исследовании ECTOI полный патоморфологический регресс опухоли (pCR) после неоадьювантной химиотерапии наблюдался у 42% больных с ЭР-негативными опухолями по сравнению с 12% в группе ЭР-позитивных больных [Gianni et al., 2010]. В исследовании NSABP B-27 у больных с ЭР-негативными опухолями значительно чаще наблюдался pCR, нежели у больных с ЭР-позитивными опухолями как при лечении по схеме AC, так и при последовательном добавлении доцетаксела. До проведения нашего проспективного рандомизированного исследования существовало очень мало (если таковые вообще были) прямых сравнений неоадьювантной эндокринотерапии и неоадьювантной первичной химиотерапии у больных гормоночувствительным РМЖ. На ASCO 2004 (New Orleans, USA) было признано, что это первое в мире прямое рандомизированное исследование, сравнивающее неоадьювантные эндокрино- и химиотерапию (Семиглазов В.Ф. и соавт., 2011, 2012; Semiglazov et al, 2004, 2007).

Представленное исследование является открытым рандомизированным исследованием фазы 2в, направленным на сравнение эффективности ежедневной эндокринотерапии (экземестаном или анастрозолом) и химиотерапии (доксорубицин и паклитаксел, каждые 3 недели, 4 цикла) у постменопаузальных больных первичным ЭР-позитивным РМЖ. 239 больных ЭР-позитивным и/или ПР-позитивным РМЖ (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0) рандомизировались на получение неоадьювантной эндокринотерапии (ЭТ) (анастразол 1 мг/день или экземестан 25 мг/день в течение 3 месяцев, 121 больная) или химиотерапии (ХТ) (доксорубицин 60 мг/м², паклитаксел 200 мг/м², 4 цикла с перерывом в 3 недели, 118 больных). На момент включения боль-

ным не представлялось возможным выполнить органосохраняющую операцию. После выполнения органосохраняющей операции всем пациентам проводилась лучевая терапия (в дозе 50 Гр в 25 фракций). Средний период наблюдения составил 5-6 лет.

На данный момент уже опубликованы результаты первичной оценки эффективности неоадьювантной терапии у больных РМЖ (Semiglazov et al., 2007). Частота ответа (ЧО = ЧР (PR) + ПР (CR)) была одинаковой в группе эндокринотерапии (65,5%) и в группе химиотерапии (63,6%; $p > 0,5$). Первичный анализ показал одинаковую частоту ответа среди больных, получавших экземестан и анастрозол. Это позволило нам рассмотреть и проанализировать данные по всем больным, получавшим ингибиторы ароматазы в группе эндокринотерапии. Была отмечена тенденция в отношении более высокой частоты ответа на лечение и выполнения органосохраняющих операций в группе больных с высокой экспрессией ЭР (значение Allred ≥ 6) в группе эндокринотерапии в сравнении с группой химиотерапии (43% против 24%; $p = 0,054$; табл.1).

После завершения неоадьювантного лечения среди всех больных, включенных в исследование, у 31 больной (13%) не представлялось возможным выполнить хирургическое вмешательство: у 12,3 % получавших эндокринотерапию и 13,5% больных, получавших химиотерапию. 22 больные не подверглись хирургическому лечению в связи с прогрессией заболевания. У них было произведено переключение схемы лечения: больные, изначально получавшие эндокринотерапию, были переведены на химиотерапию, а больные, изначально получавшие химиотерапию, были переведены на эндокринотерапию. Прогрессирование наблюдалось у 9% больных, получавших эндокринотерапию, и у 9% больных, получавших химиотерапию ($p > 0,5$). Стабилизация наблюдалась у 21% больных, получавших эндокринотерапию, и у 26% больных, получавших химиотерапию.

Таблица 1. Общая частота объективного ответа на лечение среди больных РМЖ с высокой экспрессией ЭР*

Ответ на лечение	Эндокринотерапия (n = 70)	Химиотерапия (n = 63)	Значение p
Ответ по данным клинического осмотра	49 (70%)	38 (60%)	0,068
Ответ по данным маммографии	46 (66%)	38 (60%)	0,088
Выполнение органосохраняющей операции	30 (43%)	15 (24%)	0,054

Высокий уровень ЭР определяется как значение Allread ≥ 6 или ≥ 120 фмоль/г.

Анализ частоты выполнения органосохраняющих операций в соответствии с характеристиками больных до начала лечения продемонстрировал незначительную тенденцию в повышении частоты выполнения органосохраняющих операций у больных с клинической стадией T2, ЭР+, ПР+ 70 лет и старше ($p = 0,054 - 0,088$) после проведения неoadъювантной эндокринотерапии. Частота выполнения органосохраняющих операций у больных с частичным ответом на лечение, получавших неoadъювантную эндокринотерапию, оценивалась отдельно. Не было отмечено значимой разницы между эндокринотерапией и химиотерапией в отношении частоты местнорегионарного рецидива и появления отдаленных метастазов у больных (8,2% и 7,6%; $p = 0,99$; 14,8% и 15,2%; $p = 0,83$ соответственно). Не выявлено значимой разницы в показателях 5-летней безрецидивной выживаемости между 121 больной, получавшей неoadъювантную эндокринотерапию, и 118 больными, получавшими химиотерапию: 71,0% и 67,7% ($p > 0,5$). После 5-6 лет наблюдения были сформированы данные о 35 «событиях» в группе больных, получавших эндокринотерапию (24 из 66, подвергшихся мастэктомии, и 11 из 55, подвергшихся органосохраняющей операции). Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости равнялись 63,6% после мастэктомии и 72,6% после органосохраняющей операции ($p = 0,076$). Побочные явления лечения чаще наблюдались среди больных, получавших химиотерапию. Не было отмечено ни одного серьезного нежелательного явления в группе больных, получающих эндокринотерапию. У шести больных, получающих химиотерапию, была зафиксирована фебрильная нейтропения, приведшая к прерыванию лечения. Случаев смерти не было.

Наше исследование показало, что эндокринотерапия ингибиторами ароматазы (ИА) дает такую же частоту объективного ответа на лечение, частоту выполнения органосохраняющих операций, 5-летнюю безрецидивную выживаемость, как и химиотерапия у постменопаузальных больных с ЭР-положительными опухолями. Нежелательные явления чаще наблюдались у больных, получавших химиотерапию. Эндокринотерапия хорошо переносилась больными. Предоперационная эндокринотерапия ингибиторами ароматазы является разумной альтернативой предоперационной химиотерапии у постменопаузальных женщин с ЭР-положительными опухолями, в особенности у пожилых больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Сейчас уже нельзя считать рак молочной железы (РМЖ) как единообразное заболевание.

Биологические подтипы РМЖ могут быть надёжно определены при генетическом тестировании (Parker, 2009; Perou, 2000; Prat, 2011) или иммуногистохимическим методом, приближающимся по точности к генетической классификации. Эти биологические подтипы РМЖ характеризуются эпидемиологическими факторами риска (Millikan, 2008; Phipps, 201), отличаются «естественной историей» (клиническим течением) [Liedtke, 2008] и различным ответом на системную и локальную терапию (Aebi, 2011; Albain, 2010; Nguyen, 2008; Tang, 2011; Wo, 2010). Эти отличия означают, что клиницисты, осуществляющие лечение РМЖ, должны учитывать различные подтипы, оценивая должным образом принадлежность опухоли к конкретному подтипу (Goldhirsch, 2009).

Анализ рисунков генной экспрессии позволил идентифицировать несколько фундаментально отличающихся подтипов РМЖ. Поскольку технологически не всегда осуществимо получение информации о генной экспрессии, Cheang (2009) предложил упрощённую гистохимическую классификацию, адаптированную как «полезная альтернатива» генной классификации. Подтипы РМЖ (люминальный А, люминальный В, HER2 - позитивный, трижды негативный), определяемые по клинико-патоморфологическим критериям похожи, но не тождественны молекулярно-генетическим подтипам, и скорее представляют «подходящее приближение» к биологическому оригиналу. Этот подход определения опухолевых подтипов основан на иммуногистохимическом определении рецепторов эстрогенов и прогестерона, сверхэкспрессии HER2 и маркера клеточной пролиферации Ki-67. При этом ясно, что сама клинико-патоморфологическая классификация должна основываться на надежных современных методах определения её индивидуальных компонентов. Опубликованы указания ASCO/CAP по определению рецепторов эстрогенов и прогестерона (Hammond, 2011) и детекции позитивности HER2 (Wolff, 2007).

Фактически среди опухолей, экспрессирующих рецепторы эстрогенов/прогестерона (условно гормонозависимых), существует три подтипа РМЖ: люминальный А (РЭ+/ПР+, Ki67 < 14%), люминальный В (РЭ+/ПР+, HER2 – негативный, Ki67 > 14%), люминальный В (РЭ+/ПР+ и HER2 +).

В проведённых клинических испытаниях неoadъювантной эндокринотерапии не ставилась задача сравнить её эффективность в зависимости от биологического подтипа, поскольку само представление о них возникло позже. Вместе с тем уже имеются немногочисленные испытания

неoadъювантной терапии при коэкспрессии рецепторов эстрогенов и HER2 (т.е. люминальный В РМЖ).

Однако коэкспрессия гормональных рецепторов (РЭ/ПР) и HER2 наблюдается не очень часто при РМЖ; всё же приблизительно половина сверхэкспрессирующих HER2 опухолей также коэкспрессируют гормональные рецепторы. Как эти опухоли ведут себя и, что более важно, как они отвечают на различные виды терапии, остаётся вопросом, на который пока нет исчерпывающего ответа. Хотя гормонально - рецепторная позитивность (ЭР+ и/или ПР+) предсказывает эффективность эндокринотерапии, все же экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что повышенная экспрессия HER2 ответственна за явную резистентность к гормонотерапии даже при наличии в опухоли гормональных рецепторов (Baselga, 2009). В дополнение к этому, следует отметить, что повышенная экспрессия HER2 является независимым неблагоприятным прогностическим фактором безотносительно гормонально- рецепторного статуса опухоли. Поэтому РЭ+/HER2+ опухоли могут быть слишком агрессивными, чтобы получить какую-то пользу от одной гормонотерапии. Эти наблюдения служат серьёзным основанием для исследования комбинированной анти-РЭ и анти-HER2 терапии при РЭ+/HER2+ опухолях молочной железы. Стратегии лечения, направленные на HER2, в доклинических моделях показали возможность преодоления резистентности к эндокринотерапии при РЭ+/HER+ опухолях (Prat, 2011). Хотя анти - HER2 терапия (трастузумаб, лапатиниб) в комбинации с химиотерапией является стандартом лечения местно-распространённого и метастатического РМЖ, остаётся открытым вопрос, будет ли эффективной комбинация - анти-HER2 терапия + гормональная терапия. Если такая комбинация окажется полезной, это будет означать появление новых возможностей выбора вида лечения при РЭ-положительном/HER2- положительном РМЖ.

Только в двух исследованиях, включая наше, имеются проспективные и определённые доказательства того, что HER2-позитивные опухоли действительно менее чувствительны к гормонотерапии. Это особенно очевидно в исследовании Johnston и соавт. (2009), в котором ответ (RR) на гормонотерапию в HER2 позитивной популяции (15%) составлял лишь половину того, который наблюдался во всей популяции больных, включая и HER-негативных больных (32%). Также эти исследования впервые продемонстрировали, что добавление любого из двух официально

разрешенных видов анти-HER2 терапии - как моноклонального антитела - трастузумаба, так и ингибитора тирозин-киназы лапатиниба, к гормонотерапии ингибиторами ароматазы (летрозолу или анастрозолу) приводит к существенному улучшению безпрогрессивной выживаемости (PFS) и увеличению показателя ответа на лечение (RR) у больных с РЭ+ и HER2 - позитивными опухолями.

Нами было показано, что в схожей РЭ+/HER2(+) популяции комбинация летрозол + лапатиниб достоверно пролонгирует безпрогрессивную выживаемость (PFS) по сравнению с одним летрозолом (среднее PFS 8.2 месяца против 3 месяцев, соответственно), отражая статистически достоверное сокращение (на 29%) риска прогрессирования заболевания. Кроме того, отмечено увеличение клинически благоприятного ответа (48% в группе «летрозол-лапатиниб» против 29% в группе «один летрозол») и тенденция к улучшению показателей общей выживаемости. Это исследование продемонстрировало, что при гормонозависимых (РЭ+) HER2 положительных опухолях комбинация «летрозол + лапатиниб» превосходит лечение одним ингибитором ароматазы.

Другая причина резистентности к эндокринотерапии связана с Akt сигнальным патогенетическим механизмом. Маммарная мишень рапамицина (mTOR) - киназа в PI3K/Akt сигнальном патогенетическом пути, интегрирует стимуляцию фактора роста с другими сигнальными путями, контролирующими клеточный рост и пролиферацию (Shaw и соавт, 2006).

При РМЖ PI3K/mTOR модулирует ответы на сигналы, передающиеся через рецепторы эстрогенов и через семейство человеческого эпидермального фактора роста (EGFR - HER2). Этот патогенетический путь важен в клинической чувствительности РМЖ к эндокринной терапии (Baselga, 2009). В эксперименте было показано, что клетки РМЖ с нарушенной регуляцией Akt - сигнального пути становятся резистентными к гормонотерапии, но чувствительность может быть восстановлена с помощью применения эверолимуса (everolimus) или других ингибиторов mTOR. Более того, на моделях эстроген-зависимого РМЖ субнаномолекулярные концентрации эверолимуса тормозили рост опухолевых клеток *in vitro*, и усиливали противоопухолевую активность ингибитора ароматазы - летрозола (Baselga et al., 2009).

В нашей работе показатель клинического объективного ответа (CR+RP), оцененного с помощью пальпации, равнялся 68% у пациентов

группы «эверолимус» и 59% в группе «плацебо» (таблица 2). При расчетах по одностороннему тесту (one - side, χ^2 , $P=0.0616$; порог достоверности $P \leq 0.10$) полные ответы (CR) на лечение наблюдались у 13% больных группы «эверолимус» и 9% больных «плацебо»; частичные ответы (PR) отмечались у 55% пациентов в группе «эверолимус» и у 50% пациентов группы «плацебо».

Показатели объективного ответа, определяемые с помощью ультразвука, равнялись 58% и 47% в группе «эверолимус» и группе «плацебо» соответственно. Эти отличия также статистически были достоверными (односторонний тест - one-side, χ^2 тест, $P=0,0352$). Эти УЗИ данные подтверждают клинические (пальпаторные) данные.

Таким образом, исследование показало, что комбинированное неoadъювантное лечение, включающее ингибитор mTOR - эверолимус и ингибитор ароматазы - летрозол, увеличивает частоту объективных ответов опухоли на лечение у большего числа больных, чем стандартное лечение одним летрозолом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Панель экспертов 12 конференции St. Gallen (2011) считает, что выбор неoadъювантной системной терапии должен проводиться на таких же базисных критериях, что и выбор послеоперационного (адъювантного) лечения. Панель поддерживает «внедрение» анти-HER2 препара-

тов в неoadъювантную терапию больных с HER2-положительным заболеванием, но не поддерживает двойную анти-HER2 таргетную терапию в настоящее время. Панель не поддерживает назначение цитотоксической неoadъювантной терапии при опухолях с низкой пролиферацией клеток или при высоко-эндокриночувствительных опухолях.

Эксперты St. Gallen (2011) почти единогласно поддержали применение эндокринотерапии у постменопаузальных женщин с высоко эндокриночувствительным заболеванием (люминальный А, люминальный В). Такое лечение должно продолжаться до максимального ответа или как минимум 4-8 месяцев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф., Манихас А.Г., Семиглазова Т.Ю., Бессонов А.А., Семиглазов В.В. Неoadъювантная системная терапия рака молочной железы. (Руководство). Аграф., 2012.-112 с.
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. Эндокринотерапия раннего рака молочной железы. Руководство. М., «МЕДпресс-информ», - 2011 -96 с.
3. Aebi S, Sun Z, Braun D et al. Differential efficacy of three cycles of CMF followed by tamoxifen in patients with HR-positive and ER-negative tumors: Long-term follow up on IBCSG Trial IX. Ann Oncol 2011; - Vol. - 22, pp. 179-189.
4. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2009; - Vol. - 374: pp 2055-2063.
5. Baselga J., Semiglazov V., van Dam P. et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor - positive breast cancer // J.Clin Oncol - 2009. -Vol.-27(6).-p. 2630-2637Ю
6. Colleoni M, Adjuvant therapies for special types of breast cancer (abstr. S240)// The Breast. – 2011. – Vol. 20 (suppl.1). – P.15
7. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2 – positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2 – negative cohort // Lancet. – 2010. – Vol.375.- P.377-384.
8. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst 2009 ; - Vol.-101: pp. 736-750.
9. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al. Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the-Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. Ann Oncol 2009; - Vol. - 20: pp. 1319-1329.
10. Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC. Clinical notice for American Society of Clinical Oncology-College of

Таблица 2.

Общий ответ на лечение в клиническом испытании «Эверолимус + летрозол против одного летрозола».

Ответ на лечение	Эверо-лимус + летрозол n = 32 %	Один летрозол n=30 %
Клинический (пальпация) Полный ответ (CR)	13	9
Частичный ответ (PR)	55	50
Не было изменений (стабилизация)	24,6	29,5
Прогрессирование	4,3	9,8
Не оценен	2,9	1,5
Общий объективный ответ (CR+PR)	68	59

p = 0,0616

American Pathologists guideline recommendations on ER/PgR and HER2 testing in breast cancer. J Clin Oncol 2011.-Vol.-29. pp. 1152-1162

11. at <http://ico.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCQ.2011.35.2245>.

12. Johnston J. How to treat ER – positive HER2 – positive breast cancer. J Clin Oncol., 2009 – vol.27.- p.5529-5538.

13. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2008; - Vol. - 26: pp. 1275-1281.

14. Millikan RC, Newman B, Tse CK et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2008; - Vol. - 109: pp. 123-139.

15. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. J Clin Oncol 2008; - Vol. - 26: pp.2373-2378.

16. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. J Clin Oncol 2009; - Vol. - 27: pp.1160- 1167.

17. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000; - Vol. - 406: pp. 747-752.

18. Phipps AI, Buist DS, Malone KE et al. Reproductive history and risk of three breast cancer subtypes defined by three biomarkers. Cancer Causes Control 2011; - Vol. - 22: pp.399-405.

19. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. Mol Oncol 2011 - Vol. -;5: pp. 5-23.

20. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Ivanov V. et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs postmenopausal women with ER-positive breast cancer // J. Clin. Oncol. - 2004. - vol. 22. - p. 519.

21. Semiglazov V.F., Semigiazov V.V., Dashyan G. et al. Randomized trial of primary endocrine therapy chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor positive breast cancer // Cancer. - 2007. - vol. 110 - p. 244 -254.

22. Tang G, Shak S, Paik S et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21- gene recurrence score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. Breast Cancer Res Treat 2011; - Vol. - 320: pp. 1112-1120.

23. Wo JY, Taghian AG, Nguyen PL et al. The association between biological subtype and isolated regional nodal failure after breast-conserving therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; - Vol. - 77: pp. 188-196.

Ранний рак молочной железы: прогностическое значение биологических подтипов (Анализ кумулятивной базы данных ФГБУ «НИИ Онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздравсоцразвития)

В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ¹, Р.М. ПАЛТУЕВ¹, В.В. СЕМИГЛАЗОВ², А.Г. МАНИХАС³,
К.Д. ПЕНЬКОВ¹, К.Ю. ЗЕРНОВ¹, И.В. НИКИТИНА¹, А.А. БОЖОК¹, Д.Е. ЩЕДРИН¹,
Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА¹, А.М. ЕРМАЧЕНКОВА¹, И.А. ГРЕЧУХИНА², Г.А. ДАШЯН¹

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

²Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

³СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

Представлены данные о прогнозе и выживаемости больных различными биологическими подтипами рака молочной железы (РМЖ).

Наиболее благоприятный прогноз и высокие показатели выживаемости оказались при люминальном-А подтипе и чуть хуже при люминальном-В подтипе (HER2-отрицательном). Агрессивное течение заболевания с быстрым развитием висцеральных метастазов и поражением головного мозга наблюдается при HER2-сверхэкспрессирующем и трижды-негативном РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, биологические подтипы, прогноз.

12-я Международная конференция по раку молочной железы (РМЖ) в St.Gallen (2011) приняла новый подход к планированию терапии этого заболевания, основанный на распознавании биологических подтипов РМЖ (Goldhirsch et al., 2011).

Анализ рисунков генной экспрессии позволил идентифицировать несколько фундаментально отличающихся подтипов рака молочной железы (Perou, 2000). Поскольку технологически не всегда осуществимо получение информации о генной экспрессии, Cheang (2009) предложил упрощенную гистохимическую классификацию, адаптированную как «полезная альтернатива» генной классификации. Подтипы РМЖ, определяемые по клинико-патоморфологическим критериям, похожи, но не тождественны молекулярно-генетическим подтипам, и скорее представляют «подходящее приближение» к биологическому оригиналу (В.Ф. Семиглазов и соавт., 2011).

Как кратко изложено в табл.1, этот подход определения опухолевых подтипов основан на иммуногистохимическом определении рецепторов эстрогенов и прогестерона, сверхэкспрессии HER2 и маркера клеточной пролиферации Ki-67.

При этом ясно, что сама клинико-патоморфологическая классификация должна основываться на надежных современных методах определения ее индивидуальных компонентов. Уже опубликованы указания ASCO/CAP по определению рецепторов эстрогенов и прогестерона (Hammond, 2011) и для детекции позитивности HER2 (Wolff, 2007).

Для практического клинического планирования Панель экспертов (эксперты St.Gallen, 2011) (St.Gallen, 2011) поддерживает применение методологии определения HER2-позитивности, рекомендованной FDA (США), и основанной на приемлемых критериях оценки HER2 статуса в основных клинических испытаниях адъювантной анти-HER2 терапии (Piccard-Gebhart, 2005; Romond, 2005). Дальнейшие уточнения указаний ASCO/CAP по определению рецепторов стероидных гормонов (ER/PgR) и экспрессии HER2 опубликованы в 2011 г в Journal Clinical Oncology (Hammond, 2011). Индекс клеточной пролиферации Ki-67 представляет более существенный интерес с точки зрения его стандартизации и воспроизводимости, но пока указания по точному определению этого маркера находятся все еще в фазе уточнения (Viale, 2008).

В пределах предложенной классификации индекс Ki-67 особенно важен в разделении «Люминального А» и «Люминального В» (HER2-негативного) подтипов. Если надежная и достоверная оценка индекса Ki-67 не доступна, в качестве альтернативы оценки пролиферации может быть использована оценка гистологической степени злокачественности.

Панель поддержала клинико-морфологическое определение рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2, Ki-67 как важнейших признаков для определения подтипов РМЖ, но не поддержала включение тестов на цитокератины

5/6 или EGFR/HER1 для установления «Базально-подобных» опухолей.

Одобрены клинико-патоморфологические критерии рассматриваются как подходящая, хотя и временная альтернатива «формальному» субтипированию. Панель пока не настаивает на мультигенной оценке при определении опухолевого подтипа, хотя она приемлема в некоторых ситуациях. Подчеркивается, что клинико-морфологические маркеры, описанные выше, обычно достаточны для практических рекомендаций и планирования лечения РМЖ (В.Ф. Семиглазов и соавт, 2012).

Таблица 1. «Суррогатное» (иммуногистохимическое [ИГХ]) определение подтипов рака молочной железы. (St. Gallen, 2011) [Goldhirsch et al., 2011].

Биологический подтип (РМЖ)	Клинико-патоморфологическое определение (ИГХ)	Примечание
Люминальный А	«Люминальный А»: ER и/или PgR – положительный (согласно рекомендациям ASCO/CAP (2010). HER-2/neu – негативный (ASCO/CAP) Ki-67 низкий (<14%).	Местный и локальный контроль качества окрашивания на Ki-67 является важным.
Люминальный В **	«Люминальный В (HER-2 – негативный)»: ER и/или PgR – позитивный, HER-2/neu – негативный. Ki-67 высокий (>14%)	Гены, показывающие высокую пролиферацию, являются маркерами плохого прогноза при генном профилировании (multiple genetic assays) [Wirapati, 2008]. Если нет возможности определить Ki-67, некоторые альтернативные оценки опухолевой пролиферации, такие как степень злокачественности, могут быть использованы для отличия «Люминального А» от «Люминального В (HER-2/neu – негативного)»
	«Люминальный В (HER-2 –позитивный)»: ER и/или PgR – позитивный, любой Ki-67, HER-2 – сверхэкспрессирован или амплифицирован.	Как эндокринотерапия так и анти-HER-2 – терапия могут быть показаны.
Erb-B2 сверхэкспрессирующий	«HER-2 – позитивный (не люминальный)»: HER-2 сверхэкспрессирован или амплифицирован. ER и PgR отсутствуют.	
Базально-подобный рак	«Трижды негативный (дуктальный)»: ER и PgR отсутствуют. Опухоль HER-2 – негативная.	Приблизительно 80% частичного совпадения между «трижды негативным» и «базальным» подтипами РМЖ. Но «трижды негативный» также включает некоторые особые гистологические типы – такие как медуллярную карциному и железистокистозную карциному с низким риском отдалённых метастазов. Окрашивание на базальные кератины, хотя и показано для того, чтобы помочь определить истинно базально-подобные опухоли, всё же считается недостаточно воспроизводимым для широкого использования.

* - этот показатель значения Ki 67 получен при сравнении его с данными генного анализа пролиферации как прогностического фактора (Cheang, 2009). Оптимальные разделительные срезы индекса метки Ki-67 для предсказания эффективности эндокринотерапии или цитотоксической терапии могут варьировать.

** - Некоторые случаи как сверхэкспрессируют так и не экспрессируют HER-2 гены.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе проанализирована база данных Ракового регистра отделения опухолей молочной железы. База данных включает информацию о больных, получавших лечение в НИИ Онкологии им. Н.Н. Петрова и в Санкт-Петербургском Клиническом онкологическом диспансере с 2000 по 2011 годы. На 2012 год в базе данных зарегистрировано 5102 больных РМЖ. В базе данных содержится следующая информация: возраст на момент операции, мультифокальность или мультицентричность опухоли, гистологический тип, стадия заболевания согласно рекомендациям 7 пересмотра AJCC [Edge, 2010], степень гистологической злокачественности, наличие инвазии лимфатических сосудов и выраженного внутрипротокового компонента, уровень экспрессии ER, PR, HER2, вид предоперационного системного лечения, размеры опухоли, определяемые клинически и по данным маммографического и ультразвукового исследования, объем хирургического лечения, вид адъювантного лечения, жизненный статус на протяжении 10-летнего периода наблюдения (жива, умерла, причины смерти, местно-регионарный рецидив [дата], отдаленные метастазы [дата, локализация]).

Данные для расчета показателей безрецидивной и общей выживаемости больных были получены посредством прямых телефонных контактов с больными или их родственниками, а так же из базы данных льготных категорий населения, базы данных ЗАГС'ов и МВД Санкт-Петербурга.

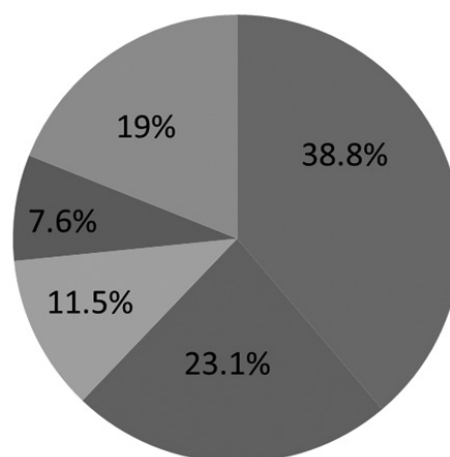
Распределение по подтипам РМЖ

В окончательный анализ из общей группы было включено 1188 больных РМЖ I-II стадий (T1-3N0M0 – 54,5%, T1-2N1M0 – 45,5%).

После разделения на биологические подтипы больные распределились следующим образом (рис. 1):

Среди 1188 больных, вошедших в анализ, 369 больных РМЖ IIIa-IIIb стадий получали неоадъю-

Рис.1 Принадлежность больных, вошедших в исследование, к различным биологическим подтипам РМЖ (НИИ Онкологии им. Н.Н. Петрова).



- Люминальный-А – 461 (38,8%)
- Люминальный-В (HER2-негативный) – 275 (23,1%)
- Люминальный-В (HER2-позитивный) – 137 (11,5%)
- HER2-сверхэкспрессирующий (не-люминальный РМЖ) – 90 (7,6%)
- Трижды-негативный – 225 (19%).

вантное лечение.

51 больная получила неоадъювантную гормонотерапию (ингибиторы ароматазы).

298 больных получали неоадъювантную химиотерапию схемами, содержащими антрациклины и таксаны (АТ, ТАС, ТС).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 1188 больных, включенных в исследование, местно-регионарные рецидивы были выявлены у 22 больных. При люминальном-А подтипе местно-регионарные вторичные опухоли выявлены у 3 больных из 461 (0,6%), при люминальном-В HER2-положительном у 3 из

Табл.1 Виды хирургического лечения.

	Люм-А	Люм-В HER2-нег	Люм-В HER2-поз	HER2-сверхэкспр.	Трижды-негативный
Радикальная мастэктомия	303 (65,7%)	211 (76,7%)	107 (78,1%)	79 (87,7%)	172 (76,4%)
Органосохраняющая операция	145 (31,3%)	61 (22,2%)	27 (19,7%)	10 (11,1%)	46 (20,4%)
Реконструктивно-пластические операции	13 (3%)	3 (1,1%)	3 (2,2%)	1 (1,2%)	7 (3,2%)

275 больных (1%), при люминальном-В HER2-сверхэкспрессирующем у 4 из 137 больных (2.9%), при трижды-негативном у 7 из 225 больных (3.1%). Максимальная частота местно-регионарного рецидивирования наблюдалась при HER2-сверхэкспрессирующем РМЖ и составила 5% (5 из 91 больных) [табл.2].

В табл. 2 представлены данные, отражающие частоту местно-регионарных рецидивов в зависимости от биологического подтипа и объема хирургического лечения.

Таким образом, при трижды-негативном, HER2-сверхэкспрессирующем и люминальном-В (HER2-положительном) подтипах РМЖ риск местно-регионарного рецидивирования является наиболее высоким как после выполнения органосохраняющей операции, так и после мастэктомии. При люминальном-А подтипе не было зарегистрировано ни одного местно-регионарного рецидива после выполнения мастэктомии, после выполнения органосохраняющей операции частота местно-регионарных рецидивов равна 1,8%. При люминальном-В (HER2-отрицательном) РМЖ частота местно-регионарных рецидивов составляет 0,4% и 3,1% после выполнения мастэктомии и органосохраняющей операции, соответственно.

Потенциал к отдаленному метастазированию является одним из важных признаков биологического подтипа РМЖ, определяя в конечном итоге выживаемость больных. Всего из 1188 больных отдаленные метастазы в различные органы были выявлены у 139 больных. При люминальном-А РМЖ отдаленные метастазы были выявлены у 23 больной из 461. В группе

люминального-В (HER2-) РМЖ отдаленные метастазы были выявлены у 39 из 275 больных. Таким образом, относительный риск (RR) развития отдаленных метастазов для люминального-В HER2-отрицательного подтипа по сравнению с люминальным-А равнялся $RR=2.8$ [$p<0.005$]. При люминальном-В (HER2+) отдаленные метастазы были выявлены у 20 из 137 больных, при HER2-сверхэкспрессирующем у 21 из 90 больных, при трижды-негативном у 36 из 225 больных. Таким образом, значение относительного риска для люминального-В HER2-положительного РМЖ составило $RR=2.95$ ($p<0.005$), трижды-негативного $RR=3.26$ ($p<0.005$), и максимален для HER2-сверхэкспрессирующего (не люминального) РМЖ отрицательного, составляя $RR=4.7$ ($p<0.005$).

Другим важным отличием между биологическими подтипами РМЖ является локализация отдаленных метастазов. Так при люминальном-А подтипе чаще наблюдалось метастазирование в кости, и не было зарегистрировано ни одного случая метастатического поражения головного мозга. При люминальном-В (HER2-) подтипе по сравнению с люминальным -А возрастала частота висцеральных метастазов и реже наблюдалось метастатическое поражение костной системы. Наиболее часто метастатическое поражение головного мозга наблюдалось при HER2-сверхэкспрессирующем и люминальном-В HER2-положительном РМЖ, достигая 15% и 10%, соответственно. Поражение скелета при HER2-сверхэкспрессирующем РМЖ наблюдалось значительно реже и не превышало 9%. У больных люминальным-В РМЖ с гиперэкспрессией

Табл. 2. Частота местно-регионарных рецидивов в зависимости от принадлежности к различным биологическим подтипам РМЖ

	люм-А 461 больных			люм-В HER2-нег 275 больных			люм-В HER2-поз 137 боль- ных			HER2- сверхэспр 90 больных			Трижды- негативный 225 больных		
	Число больных	Число рецидивов	%	Число больных	Число рецидивов	%	Число больных	Число рецидивов	%	Число больных	Число рецидивов	%	Число больных	Число рецидивов	%
Мастэктомия	303	0	0	211	1	0,4	107	2	1,8	79	4	5	172	3	1,7
Органосохра-няю- щая операция	158	3	1,8	64	2	3,1	30	2	6,6	11	1	9	53	4	7,5

Табл. 3 Структура органной локализации отдаленных метастазов при различных подтипах РМЖ

Локализация mts	N	Локализация отдаленных метастазов			
		Кости n, %	Мягкие ткани n, %	Висцеральные mts n, %	Головной мозг n, %
люминальный-А n=461	23	13, 56%	4, 18%	6, 26%	0
люминальный-В HER2-отриц n=275	39	15, 38%	7, 18%	16, 41%	1, 3%
люминальный-В HER2-положит n=137	20	7, 35%	3, 15%	8, 40%	2, 10%
HER2-сверхэкспрессирующий n=90	21	2, 9%	4, 19%	12, 57%	3, 15%
трижды-негативный n=225	36	8, 21%	7, 19%	19, 55%	2, 5%

HER2 зарегистрирована более высокая частота метастазирования в головной мозг по сравнению с больными люминальными-В HER2 негативными опухолями (10% против 3%, $p < 0.05$) [Табл.3]. Висцеральные метастазы наиболее часто выявлялись при трижды-негативном и HER2-сверхэкспрессирующем РМЖ, достигая 55-57% всех отдаленных метастазов.

На рис.2 показаны кривые общей выживаемости больных всех биологических подтипов РМЖ. Самые высокие показатели 10-летней выжива-

емости наблюдаются при люминальном-А подтипе. 90% больных переживают 10 лет после лечения. Выживаемость больных люминальным-В HER2-отрицательным РМЖ статистически достоверно выше, чем выживаемость больных остальных подтипов РМЖ. Статистически достоверных различий в выживаемости больных люминальным-В HER2-положительным, HER2-сверхэкспрессирующим и трижды-негативным РМЖ не наблюдается. 10-летняя выживаемость в этих группах не превышает 45% ($p > 0.5$)

Рис. 2 Общая выживаемость больных РМЖ в зависимости от принадлежности к различным биологическим подтипам (Kaplan-Meier)

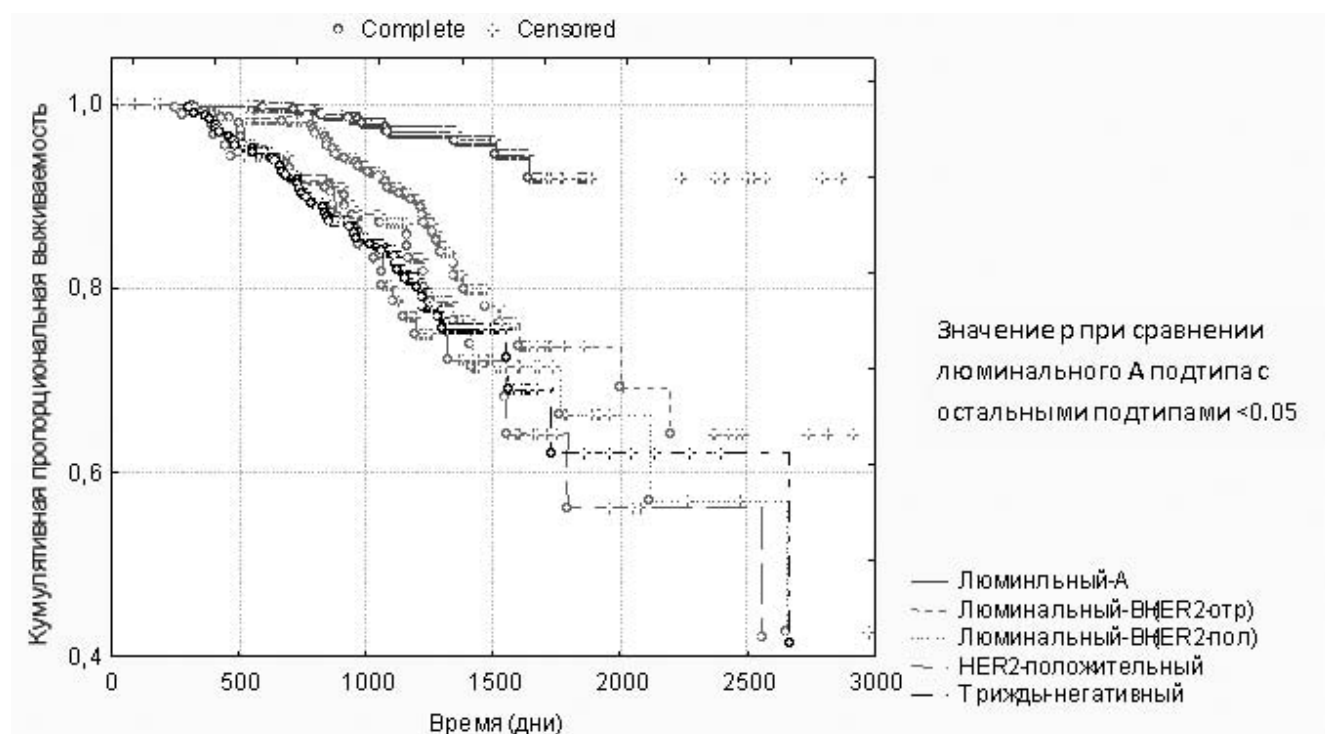
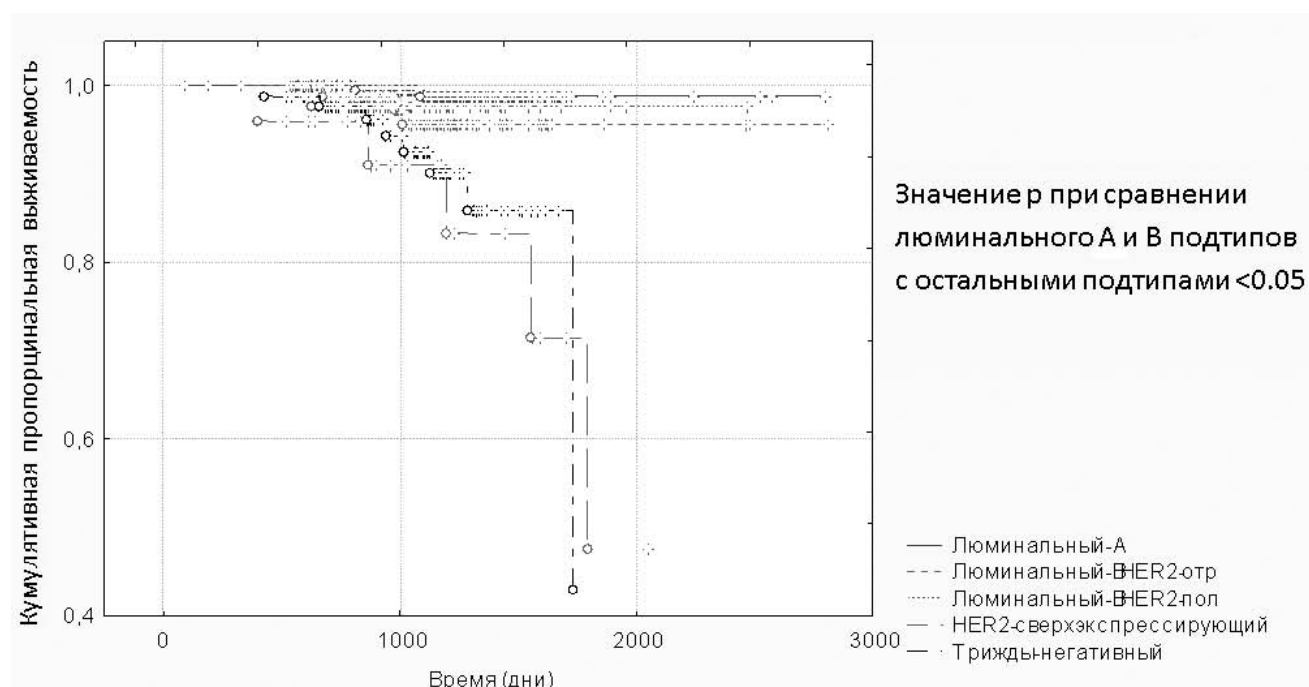


Рис. 3 Общая выживаемость больных РМЖ стадии pT1N0M0 и pT2N0M0 в зависимости от биологического подтипа (Kaplan-Meier)



В связи с тем, что распределение больных по стадиям при различных подтипах заболевания различно, нами отдельно проведен анализ общей выживаемости при самых ранних стадиях заболевания (pT1N0M0 и pT2N0M0) [рис. 3].

При стадии заболевания T1N0M0 и T2N0M0 больные люминальными подтипами имеют хороший прогноз заболевания. 10-летняя общая выживаемость больных люминальным-А подтипом достигла 98%. Отличия между группами люминального-А и люминального-В и остальными подтипами являются статистически достоверными ($p < 0.05$). Отличия между двумя группами люминального-В подтипа недостоверны ($p = 0.55$).

В группе трижды-негативного и HER2-сверхэкспрессирующего РМЖ показатели выживаемости даже при самых ранних стадиях заболевания были значительно хуже, чем при остальных подтипах, и не превышали 55% при 10-летнем периоде наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подтверждено, что определение ИГХ подтипов РМЖ эффективно в индивидуальном прогнозировании заболевания.

Наиболее благоприятный прогноз и высокие показатели выживаемости оказались при люминальном-А подтипе РМЖ и чуть хуже

при люминальном-В (HER2-отрицательном). Агрессивное течение заболевания с быстрым развитием висцеральных метастазов и поражением головного мозга наблюдалось при HER2-сверхэкспрессирующем и трижды-негативном РМЖ.

В настоящее время отсутствуют данные крупных клинических испытаний III фазы о роли подтипов как предсказывающего инструмента пользы химиотерапии. Оценки генной экспрессии (gene expression arrays) воспроизводимы и могут быть выражены количественно, но их стоимость ограничивает широкое их применение. Получение результатов, близких к оценке генной экспрессии в настоящее время возможно, используя фиксированный в парафине материал опухоли с последующим иммуногистохимическим окрашиванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф., Манихас А.Г., Семиглазова Т.Ю., Бессонов А.А., Семиглазов В.В. Неoadъювантная системная терапия рака молочной железы. (руководство) Аграф, 2012. — 112 стр.
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. Эндокринотерапия раннего рака молочной железы. Руководство. М., «МЕДпресс-информ». — 2011 — 96 стр.
3. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Манихас А.Г. Рак молочной железы. Химиотерапия и таргетная терапия. М., «МЕДпресс-информ». — 2012. — 360 стр.

4. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009. – Vol.101. – P.736–750

5. Goldhirsch A., Wood W. C., Coates A. S., et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 *Ann Oncol.* 2011 August. –Vol.22(8). – P. 1736–1747

6. Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC. Clinical notice for American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists guideline recommendations on ER/PgR and HER2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2011. - Vol. – 29. pp. 1152-1162 at <http://ico.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCQ.2011.35.2245>.

7. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; - Vol. - 406: pp. 747-752.

8. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; - Vol. - 353: pp. 1659-1672.

9. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; - Vol. - 353: pp.1673-1684.

10. Viale G, Regan MM, Mastropasqua MG et al. Predictive value of tumor Ki-67 expression in two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; - Vol. - 100: pp. 207-212.

Роль современной системы клинических исследований в развитии лекарственного лечения злокачественных опухолей

Н.В. ЖУКОВ

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева
Минздрава РФ, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва

Появление цитостатиков совершило революцию в лечении злокачественных новообразований, позволив сделать излечимыми ранее фатальные заболевания и продлить жизнь многим больным неизлечимыми опухолями. В настоящее время зарегистрировано уже > 90 противоопухолевых препаратов, многие из которых разработаны с использованием самых современных технологий и знаний в области биологии опухолей. Однако абсолютный выигрыш от применения многих современных противоопухолевых препаратов весьма невелик, а их цена растет темпами, значимо опережающими увеличение эффективности. Возможным объяснением наблюдающейся ситуации является то, что сложившаяся в настоящее время система испытания и внедрения новых противоопухолевых препаратов значительно увеличивает их стоимость, не выполняя при этом исходно возложенных на нее задач по отбору наиболее эффективных и безопасных средств.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, противоопухолевая терапия, клинические исследования, стандарты лечения, фармакоэкономика.

ВВЕДЕНИЕ

С момента создания первого противоопухолевого препарата прошло не так уж много времени – всего около 70 лет. Не вызывает сомнений, что разработанные за эти годы противоопухолевые препараты совершили революцию в лечении злокачественных новообразований. Некоторые абсолютно фатальные опухоли перестали быть таковыми – в той или иной мере удалось увеличить выживаемость пациентов с неизлечимыми диссеминированными опухолями. При этом большинство препаратов в действительности изменивших судьбу онкологических больных были созданы в 50-х – 80-х годах прошлого века (доксорубицин, 5-фторурацил, цисплатин, циклофосфамид, винкристин, L-аспарагиназа, цитарабин, таксаны, иринотекан, этопозид, блеомицин, тамоксифен). К этому же периоду относится и создание многих очень успешных режимов химиотерапии, входящих в стандарты лечения до настоящего времени. И это несмотря на то, что тогда онкологи не располагали ни точным представлением о механизме действия противоопухолевых препаратов, ни современной системой клинических исследований.

За последние годы арсенал противоопухолевых препаратов значимо расширился (в настоящее время их более 90) и продолжает активно пополняться. В дополнение к «классическим» химиопрепаратам появились новые классы противоопухолевых средств – препараты для эндокринотерапии, иммунотерапии, целевые препараты и т.д. Из доступных препаратов составлено огромное количество режимов комбинированной терапии – только при раке молочной железы их насчитывается около 50. Значимо изменилась и методология адаптации новых препаратов: современные исследования предусматривают постоянно усложняющийся многоступенчатый механизм, потенциально призванный страховать пациентов от использования лекарств и методик с недоказанной эффективностью и/или безопасностью.

Однако уже очевидным является и то, что, несмотря на все теоретические предпосылки для нового прорыва в области лекарственного лечения опухолей, абсолютный выигрыш от внедрения большинства новых противоопухолевых препаратов крайне невелик (таблица 1), а их цена увеличивается темпами, значимо превышающими

Таблица 1.
Результаты регистрационных исследований эффективности некоторых современных противоопухолевых препаратов

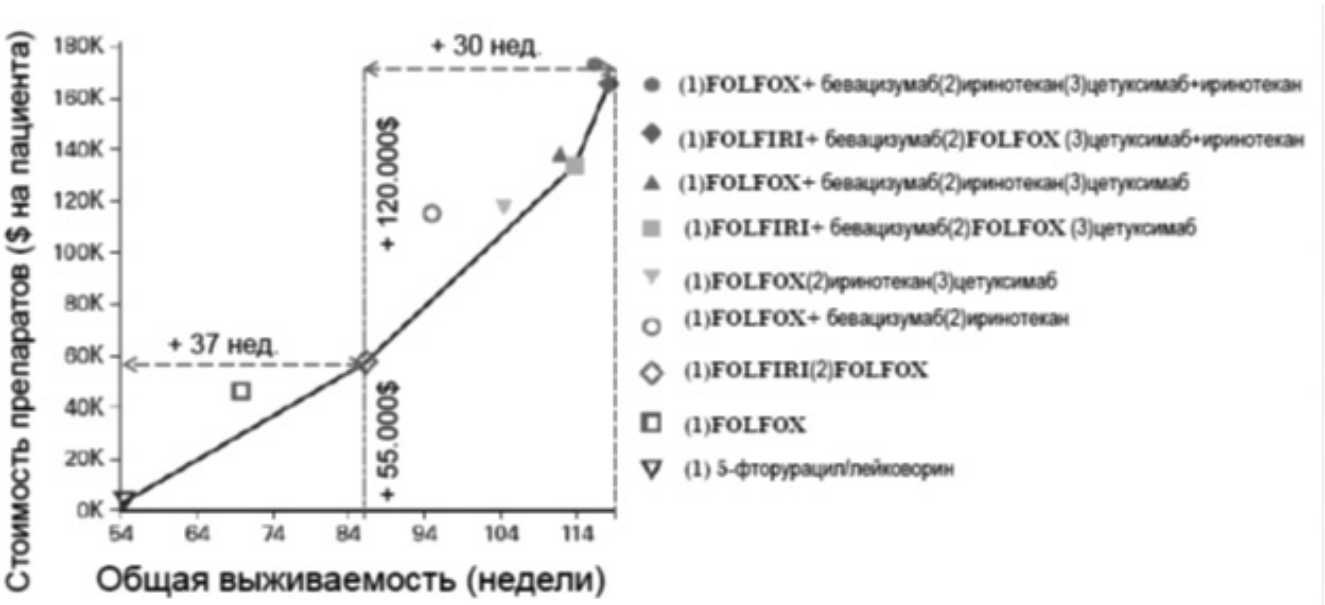
Препарат (сравниваемые режимы)	Заболевание	Выживаемость (мес.)*	Абсолютное различие в выживаемости
Гемцитабин (гемцитабин vs 5-ФУ) [1]	Рак поджелудочной железы	5,65 vs 4,1	6 недель
Эрлотиниб (гемцитабин +/- эрлотиниб) [2]	Рак поджелудочной железы	6,24 vs 5,91	11 дней
Бевацизумаб (FOLFOX +/- бевацизумаб) [3]	Колоректальный рак I линия	8 vs 8,4	1,4 месяца**
Цетуксимаб (цетуксимаб +/- FOLFIRI) [4]	Колоректальный рак I линия, без учета статуса KRAS	8,9 vs 8,0	27 дней**
Бевацизумаб (бевацизумаб +/-доцетаксел)[5]	Рак молочной железы, I линия	8 vs 8,8	24 дня**
Эрибулин (эрибулин vs лечение выбора)[6]	Рак молочной железы, >II линии	13,1 vs 10,6	2,5 месяца
Лапатиниб (капецитабин +/- лапатиниб) [7]	Рак молочной железы, после терапии трастузумабом	6,2 vs 4,3	1,9 месяца**
Трастузумаб (адъювантная х/т +/- трастузумаб)[8]	Рак молочной железы, адъю- вантная терапия	2-летняя выживаемость 92,4% vs 89,7%	2,7%

* - все различия статистически значимы
** - различия в общей выживаемости недостоверны, приведены данные выживаемости без прогрессирования

ми рост их эффективности (рисунок 1).
Почему же огромные вложения в экспериментальную онкологию и открытие все новых и новых мишеней для противоопухолевой терапии не приводят к достижению успехов, сопоставимых по величине с ростом цены противоопухолевого

лечения? Является ли это свидетельством того, что противоопухолевая терапия достигла максимума возможного? Как нам кажется – нет, т.к. наблюдаемые цифры являются не столько следствием низкой эффективности современных противоопухолевых препаратов, сколько следствием

Рисунок 1.[9, с изменениями и дополнениями]. Изменение стоимости и результатов лечения метастатического колоректального рака.



недостаточно эффективного подхода к их адаптации и внедрению.

Процесс совершенствования противоопухолевого лечения состоит из двух основных частей: научного поиска (изучения биологии опухолей, поиска мишеней для терапии и разработки направленных на них препаратов, а так же проведения исследований ранних фаз) и процесса апробации/регистрации новых препаратов (поздних фаз клинических исследований, одобрения регуляторами и т.д.).

Очевидно, что для достижения оптимального результата важны обе составляющие, но продуктивной является лишь первая часть процесса, позволяющая найти что-то новое. Регуляторные же нормы и огромные дорогостоящие исследования III фазы являются лишь «обслуживающей» составляющей, позволяющей (потенциально) валидировать полученные в результате научного поиска препараты и методики, оптимизировать их клиническое применение. Однако в настоящее время становится понятно, что система, созданная для облегчения научного поиска и оптимизации использования его результатов, превращается в тормоз развития.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

От момента выявления или создания субстанции, обладающей противоопухолевой активностью, до ее клинической адаптации обычно проходит не менее 5-10 лет. Все это время занимают доклинические и клинические исследования. И затраты на эти исследования, составляющие значительную (если не основную) часть стоимости новых противоопухолевых препаратов, продолжают неуклонно расти. Лишь за период с 2008 по 2011 г.г. средние затраты на участие одного пациента в исследовании III фазы выросли с \$25,707 до \$47,095. Применительно к онкологии эти цифры составили в 2011 г. в среднем \$65,900 для исследований III фазы.[10] В результате средняя стоимость исследований, необходимых для выведения одного препарата на рынок, превысила 1 миллиард USD. Сами по себе клинические исследования превратились в хорошо налаженный и весьма прибыльный бизнес, обеспечивающий высокооплачиваемой работой различные регулирующие и контролирующие организации. При этом большая часть затрат приходится именно на исследования III фазы, выполняющие в большей степени регуляторную, а не научную роль.

Однако достигает ли существующая система клинических испытаний поставленных перед ней целей? Судя по результатам в области онкологии

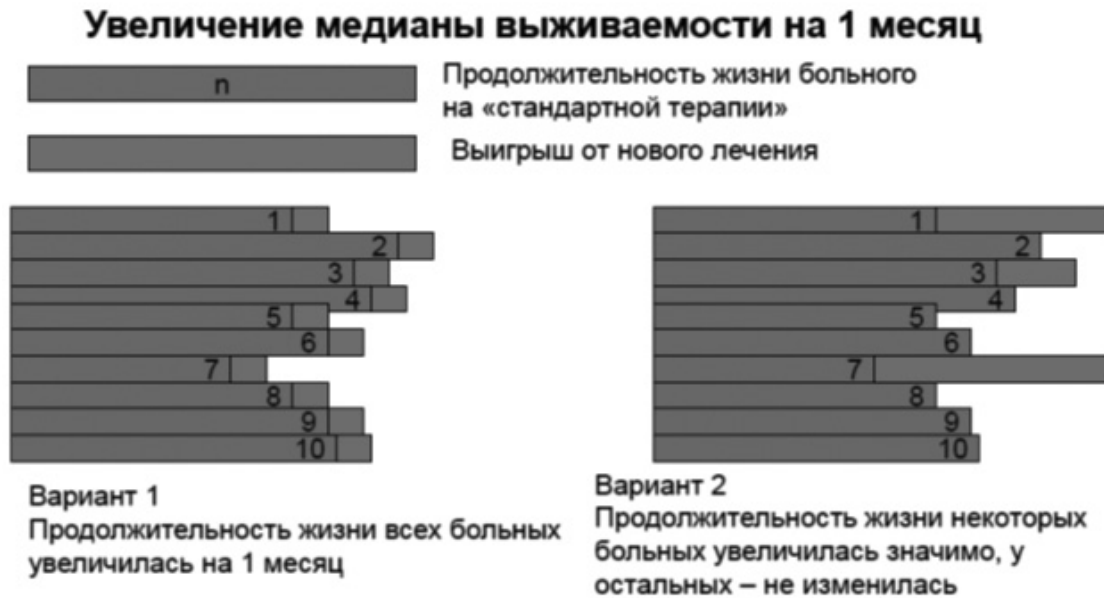
— нет.

Очевидно, что для регистрации препаратов и/или публикации результатов в престижном журнале, исследования должны строго соответствовать регуляторным нормам (GCP, GLP, GMP, всевозможным инструкциям по оптимизации и гармонизации исследований и т.д.). И эти нормы в большинстве случаев соблюдаются. Однако в большинстве своем они защищают потребителей (государство, страховые компании, пациентов и врачей) лишь от явной недобросовестности исследователя: подтасовок фактов и результатов, определенных видов статистических погрешностей и т.д., но при этом никоим образом не влияют на суть исследований.

Возможно, таблицу 1 и можно рассматривать как торжество доказательной медицины — ведь выигрыш в 11 дней медианы общей выживаемости от использования эрлотиниба при раке поджелудочной железы был доказан с применением прекрасно организованного двойного слепого исследования III фазы, включившего более 500 больных. Однако сколько бы ни было нулей после запятой у показателя « $p < 0,0...$ » это никоим образом не влияет на понимание того, что это катастрофически малый выигрыш от лечения, стоящего десятки и сотни тысяч долларов. Однако часто (как, например, произошло с тем же эрлотинибом при немелкоклеточном раке легкого) оказывается, что незначительный выигрыш связан не с тем, что это предел эффективности препарата, а с тем, что популяция больных, получивших терапию в рамках исследования, гораздо больше, чем популяция тех, кто от нее реально выигрывает (рис. 2). И основной причиной многочисленности больных в клинических исследованиях является не необходимость их высокой достоверности, а необходимость выявить весьма небольшое ожидаемое различие в результатах.

И эта ситуация сложилась уже достаточно давно. Так, например, согласно обобщенным результатам исследований, проводившимся в 1970-х — 1990-х годах, адъювантная терапия тамоксифеном при рецептор-позитивном раке молочной железы увеличивает 10-летнюю общую выживаемость с 69 до 77%, т.е. из 100 пролеченных больных 8 будут живы именно благодаря применению тамоксифена.[10] Но одновременно из этих цифр можно сделать и другой вывод — 92 из 100 женщин получают подобное лечение «впустую». Когда на «смену» тамоксифену в 1990-х пришли новые (более дорогостоящие) препараты — ингибиторы ароматазы, они вновь испытывались и внедрялись по аналогичному принципу и в той же популяции больных. Результат оказался ожидае-

Рисунок 2. Возможные объяснения небольшой прибавки в выживаемости.



мым, т.к. исследования изначально предусматривали поиск «малых различий в больших (точнее, очень больших) группах больных».[12, 13] Аналогичная ситуация наблюдалась и при внедрении многих других препаратов для лечения солидных опухолей.

Но может быть эта сложная многоступенчатая система клинических исследований и регистрации, многостраничные инструкции к препаратам и т.д. позволяют стандартизовать клиническую практику и избежать нецелевого назначения препаратов? Отнюдь! После блестяще организованных испытаний, направленных на то, чтобы полностью и однозначно определить показания к применению препаратов, они активно используются off-label или со всевозможными допущениями и отклонениями от инструкций, для разработки и одобрения которых и требовались все предшествующие испытания. Многотысячные исследования, стоившие, скорее всего, ни один миллиард долларов, посвященные исследованию новых антиангиогенных препаратов при раке почки (бевацизумаб, сорафениб, пазопаниб, сунитиниб, акситиниб), были проведены в популяции больных с благоприятным и промежуточным прогнозом заболевания по шкале MSKCC. Однако и в рутинной практике, и в рекомендациях признанных онкологических сообществ предусматривается их использование у пациентов, характеристики которых значительно отличаются от критериев отбора в регистрационные исследования. И с весьма спорными результатами: согласно исследованию Heng, et al [14] результаты применения этих пре-

паратов в популяции больных, отличных от участвовавших в клинических исследованиях, значительно уступали таковым, полученным в рамках исследований. Таким образом, препараты, на регистрационные испытания которых затрачены огромные средства (включенные в их стоимость), в итоге без всяких дополнительных формализованных исследований применяются в совсем другой популяции больных.

Так может быть существующая система позволяет подстраховать пациентов от непредвиденной токсичности нового лечения? Безусловно, существующая система репортирования побочных эффектов крайне надежна и предусматривает систематическое сообщение о любых нежелательных явлениях. К примеру, в одном из исследований уже зарегистрированного препарата за месяц было получено более 600 сообщений о серьезных нежелательных эффектах (SAE).[12] Однако согласно высказыванию Dr Greg Koski (бывшего директора US Office for Human Research Protection) современная система контроля безопасности в большей степени направлена на защиту от исков, чем на защиту пациентов от непредвиденной токсичности.[13] Хорошо видно несовершенство существующей системы клинических исследований в отношении заявленной цели «безопасность лечения» по постоянно появляющимся уже после регистрации препаратов «black box warning» (предупреждения о серьезных побочных эффектах) на их зарубежных инструкциях.

Однако наиболее негативным последствием работающей преимущественно на саму себя си-

стемы регистрации и клинических исследований является то, что ряд действительно важных и нужных идей не может быть реализован в связи с невозможностью пройти бюрократические барьеры. Даже в США многие небольшие исследовательские компании и академические институты не в состоянии преодолеть барьер административного регулирования. Согласования планируемого исследования может занять годы, после чего само исследование уже перестает представлять интерес.

Прекрасной иллюстрацией «результативности» современных клинических исследований может служить сопоставление зарубежных (Великобритания) инструкций к препаратам, содержащим одно и то же действующее вещество – доксорубин гидрохлорид, но в разных формах.[17] Список показаний, к «классическому» доксорубину гидрохлориду, зарегистрированному для применения в 1974 году, начинается со слов «возможными примерами применения являются», заканчивается словами «препарат часто используется в комбинации с другими цитостатиками», и содержит в качестве «примеров» применения 17 различных нозологий. Инструкция же к липосомальной форме доксорубина содержит предельно четкие показания, описывающие не только опухоли, при которых может применяться препарат, но и клинические ситуации в которых это возможно. Согласно инструкции препарат может применяться лишь при 4-х типах опухолей (в отличие от как минимум 13 для обычного доксорубина). Значит ли это, что липосомальная форма доксорубина менее эффективна и не может применяться при большинстве нозологий, при которых зарегистрирован «классический» доксорубин? Значит ли, что многократно больший по объему список возможных побочных эффектов липосомальной формы свидетельствует о ее большей токсичности? С нашей точки зрения современная система клинических исследований не дает ответы на эти вопросы, а лишь значимо ограничивает возможность использования новой формы препарата, имевшей «несчастье» появиться на 20 лет позже. То, что однозначно добавила существующая система клинических испытаний, так это стоимость препарата. Даже сразу после регистрации, когда доксорубин был столь же «революционен», как современные таргетные препараты, его стоимость составляла значительно меньше 100 долларов на цикл лечения. Терапия же липосомальной формой даже спустя 15 лет после регистрации составляет несколько тысяч долларов на цикл лечения. Могла бы липосомальная форма доксорубина использоваться

по тем же показаниям, что и исходный препарат, и, возможно, показать лучшие результаты (во всяком случае, в отношении кардиотоксичности)? Вполне возможно. Однако мы, скорее всего, никогда не узнаем ответа на этот вопрос, т.к. ее высокая цена, большую часть из которой составляет стоимость регистрационных исследований, делает абсолютно невыполнимым проведение дополнительных исследований, несущих уже научную, а не регуляторную задачу.

Клинические рекомендации, руководства, стандарты

Так может быть проблемы, возникающие на этапе клинических испытаний, исправляются на этапе осмысления экспертами, составляющими клинические рекомендации. К сожалению, и здесь формальный аспект продолжает доминировать над смыслом. Безусловно, с точки зрения доказательной медицины современные рекомендации выглядят безупречно – учитываются уровни доказательности исследований, степень консенсуса панели экспертов и т.д. Однако финальный документ чаще всего представляет собой дерево решений, состоящее из множества ветвей и имеющее огромное число «степеней свободы». Разумеется, наличие 20 вариантов адъювантных режимов лечения рака молочной железы дает возможность выбора. Однако это не имеет никакого отношения к индивидуализации лечения, т.к. в руководствах не предусмотрено такого же количества критериев для выбора индивидуализированного лечения из многочисленных доступных режимов. Ответы на вопрос как среди этого изобилия выбрать наилучший режим в рекомендациях и руководствах отсутствуют и посему остаются на усмотрение лечащего врача. В итоге «индивидуализация лечения», предусмотренная современными руководствами, сводится к предоставлению равных прав компаниям-производителям и появлению групп разнородно пролеченных пациентов, результат лечения которых не подлежит оценке и не позволяет получить ответы на клинически важные вопросы без генерации очередного дорогостоящего исследования.

Поиск новых мишеней и разработка новых противоопухолевых препаратов

Данная категория остается наиболее близкой к науке и творческому поиску, однако и ее реализация становится все более и более формальной.

Список потенциальных и валидированных мишеней для противоопухолевой терапии, для которых препараты воздействия уже находятся на разных стадиях предклинических и клинических

испытаний, огромен. RAF, RAS, IGFR, PDGFR, c-kit, PI3K, MEK, C-MET, mTOR, HDAC, mi-RNA, bcr-abl, EGFR, HER2, Akt, MYC, p53, Bcl, TGF, CCL5/RANTES, CDK, ALK, CD20, CD52, TS, TF, VEGF, VEGFR, NFKB – это далеко не полный перечень, и о каждом из его компонентов написаны десятки и сотни статей, сопоставимых по объему с этой. И в каждой из статей приведены предположения о том, почему воздействие на данную мишень должно привести к революционным изменениям лекарственной терапии. Часть из этих теоретических предпосылок подтверждена данными предклинических и клинических исследований разной степени зрелости. Казалось бы – вот он путь к быстрому совершенствованию лекарственного лечения опухолей.

Однако, несмотря на то, что с формальной точки зрения мы все дальше отходим от эмпирического поиска противоопухолевых препаратов в сторону направленного создания молекул, воздействующих на определенные пути жизнедеятельности опухолевой клетки, процесс разработки перестает быть эмпирическим лишь на этапе создания самой молекулы.

Вне зависимости от того каким образом был создан препарат, основным фактором определяющим его возможность показать не просто статистически значимый, а по настоящему клинически значимый эффект, является применение в популяции больных, опухоли которых к нему чувствительны. Для выявления выигрыша и регистрации препарата в таких популяциях не требуется проведения многотысячных дорогостоящих рандомизированных исследований. Выигрыш от использования иматиниба при хроническом миелоидном лейкозе и гастроинтестинальных стромальных опухолях, полностью транс-ретиноевой кислоты при остром промиелоцитарном лейкозе, цисплатина при герминогенных опухолях и кризотиниба при немелкоклеточном раке легкого столь значим, что был практически «виден на глаз». При всех описанных заболеваниях внедрение терапии привело к кардинальному изменению прогноза и достижению эффекта у подавляющего большинства больных.

В ряде случаев препарат применяется в популяции со значительной долей больных, опухоли которых несут мишень для терапии. При подобном развитии событий отмечалось значимое увеличение выживаемости (однако, не кардинальная смена прогноза). В большинстве случаев изначально подобные препараты испытывались в более широкой группе больных, которая по мере накопления данных несколько сужалась. Так препараты для эндокринотерапии рака молочной

железы изначально использовались «по диагнозу», исходя из предположения о зависимости от эстрогенов заболевания «в целом», и лишь потом область их применения была сужена до больных, опухоли которых несут рецепторы эстрогенов. Примерно на 40% были сужены показания к назначению моноклональных антител к EGFR при колоректальном раке, т.к. было показано, что они абсолютно неэффективны при мутации гена KRAS. Можно привести еще несколько подобных примеров, однако в большинстве случаев подобного «сужения» показаний все же не происходит, и мы продолжаем использовать препараты в широкой популяции (по диагнозу и стадии) с минимальным успехом, даже подозревая, что выигрыш от лечения получает лишь малая часть пролеченных больных, находящихся «на хвостах» кривых выживаемости.

К сожалению, выделению узкой целевой популяции препятствует явный конфликт интересов фармацевтических компаний (с одной стороны) и пациентов, врачей и финансирующих здравоохранение структур (с другой). Выделение подгрупп пациентов с предсказуемо высоким (или, наоборот, отсутствующим) ответом на определенный вид лечения, позволяет назначать (не назначать) препарат с наибольшим абсолютным выигрышем, однако значительно сокращает рынок продаж. Во многом именно этим, скорее всего, объясняется то, что многократно возросшие познания в области биологии опухолей, до настоящего времени не транслировались в столь же значимое увеличение числа факторов, предсказывающих эффективность или неэффективность лечения и позволяющих вести целенаправленный отбор больных на терапию. И, к сожалению, организации, контролирующие и регулирующие проведение клинических исследований, предпочитают оставаться «над схваткой» - контролируя и регулируя лишь формальную сторону процесса, но не его суть.

Фармакоэкономический анализ целесообразности терапии

С одной стороны, наличие фармакоэкономических барьеров сдерживает аппетиты фармацевтических компаний и позволяет выработать формализованные критерии для перераспределения затрат в сторону наиболее эффективных медицинских технологий. Отбор происходит по принципам военно-полевой медицины: сначала спасение легко-раненных ценой малых затрат, затем тяжелораненных ценой относительно малых затрат, затем – тяжелораненных, требующих высокотехнологичного и трудоемкого лечения. При разумном применении подобное перераспреде-

ление средств даст значимый эффект, т.к. проведение «урезанного» варианта лечения, но 100% больных, более целесообразно, чем проведение всего объема мероприятий, но лишь ограниченному кругу пациентов, в то время как остальным может не хватать ресурсов даже на минимальную терапию.

Однако необходимо понимать, что фармако-экономическому анализу подвергаются результаты исследований, дающие информацию об «усредненном» выигрыше на всю когорту больных. То есть те самые 1-2 месяца прибавки в выживаемости выявлены при анализе результатов лечения разнородных пациентов, объединенных лишь стадией и гистологическим типом опухоли. Что же потеряют больные, оказавшиеся в группе, требующей лечения, признанного экономически нецелесообразным? Казалось бы те самые 1 – 2 месяца выживаемости. Однако это верно лишь в весьма редкой ситуации, когда выигрыш равномерно распределен между всеми больными (рис. 2).

ВЫВОДЫ

Безусловно, клинические испытания нужны, так же как и формализованная система регистрации новых препаратов и методик. Однако, как и любой другой метод, применяемый в медицине, они должны использоваться разумно и вовремя приспосабливаться к изменяющимся реалиям. К сожалению, становится очевидным, что усилия регуляторов и многих специалистов в области доказательной медицины до настоящего времени направлены не на поиск новых методов, адекватных изменившейся ситуации, а на поиск способов «консервации» существующих подходов.

Как нам кажется, настает пора пересмотреть приоритеты при разработке, исследовании и внедрении новых препаратов для лечения злокачественных опухолей. Регуляторные нормы, конечно, представляют значительную часть этих процессов, однако они должны занять строго отведенное место и не оттеснять на второй план процесс научного поиска, направленного на совершенствование противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burris HAR, Moore MJ, Andersen J, et al: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-2413
2. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial

of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-1966

3. Saltz L, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab (bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: updated efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:170s. Abstr. 4028
4. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:164s. Abstr. 4000
5. Miles, D., Chan, A., Romieu, et al. Final overall survival (OS) results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III AVADO study of bevacizumab (BV) plus docetaxel (D) compared with placebo (PL) plus D for the firstline treatment of locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Research Suppl* 2009;69(24): Abstr. 41
6. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377:914–923
7. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010;15:924–934.
8. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:29-36
9. Meropol NJ, Schulman KA. Cost of cancer care: Issues and implications. *J Clin Oncol* 2007;25:180-186
10. Silverman E. Clinical Trial Costs Are Rising Rapidly. *PharmaBlog* 2011. URL: <http://www.pharmalot.com/2011/07/clinical-trial-costs-for-each-patient-rose-rapidly/>
11. Gabriel N. Hortobagyi. «Optimal Therapy for Primary and Metastatic Breast Cancer: Emerging Standards and New Approaches» San Antonio, Texas, December 13, 2001. URL: <http://www.medscape.org/viewprogram/1021>
12. J. Cuzick, I. Sestak, M. Baum et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncology* 2010; 11(12):1135–1141
13. Joerger M, Thürlimann B. Update of the BIG 1-98 Trial: where do we stand? *Breast* 2009;18,Suppl3:S78-82
14. Heng DY, Xie W, Regan M, M et al. A multicentered population-based analysis of outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) who do not meet eligibility criteria for clinical trials. *GUCS* 2012; abstr. 353.
15. David J. Stewart, Razelle Kurzrock. Cancer: The Road to Amiens. *J Clin Oncol* 2009;27(3):328-333
16. Koski G. Research ethics and oversight: Revolution, or just going around in circles? *The Monitor* 2007;21:55-57
17. URL: <http://www.medicines.org.uk/EMC/Default.aspx>

Фармакоэкономические исследования в онкологии на основе реальной клинической практики или моделирования

А.С. КОЛБИН

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Вопрос о том, соответствует ли стоимость медицинского вмешательства его ценности при определенных возможностях экономики государства становится важным при определении приоритетов в распределении ограниченных ресурсов системы здравоохранения. Безусловно, актуальным это является и для онкологии. Получить ответ на данный вопрос возможно с помощью различных методов научного анализа исходов или фармакоэкономического анализа. В настоящей статье автором рассмотрены основные методики, применяемые исследователями. Обсуждены трудности получения данных для проведения экспертизы, указаны пути преодоления. Приведены как положительные, так и отрицательные стороны показателей эффективности медицинских технологий, применяемых в онкологии. Показаны различные аспекты моделирования.

Ключевые слова: Научный анализ исходов, фармакоэкономика, онкология

Внедрение в онкологию новых медицинских технологий требует доказательства их эффективности и безопасности не только с клинических позиций, но также обоснования их применения с экономической точки зрения. Такая необходимость становится особенно актуальной в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения и роста онкологической заболеваемости в Российской Федерации (РФ). Так в 2010 году в РФ зарегистрировано 516 874 впервые выявленных случаев онкологических заболеваний, что на 2,4% выше по сравнению с 2009 г. [1]. При этом для лекарственных средств (ЛС), применяемых в лечении онкологических пациентов, характерны следующие клинико-фармакологические особенности: противоопухолевые средства обладают определенным терапевтическим диапазоном; для них крайне важно дозирование и режимы введения с учетом особенностей биологии опухоли; любое изменение фармакокинетики тут же может приводить к повышению свободной фракции как самого противоопухолевого ЛС, так и средств, применяемых совместно с ним; высокая частота нежелательных побочных реакций (НПР), прежде всего связанных с фармакодинамикой лекарств; при изменении дозы или кратности введения может возрастать риск развития токсических НПР и/или снижаться эффективность терапии. Нельзя не отметить и

так называемый "лекарственный фон": именно в онкологии появились первые таргетные средства; до внедрения в РФ идеологии «замещения» - самый высокий удельный вес инновационных средств в онкологии; большая доля биопрепаратов и биоаналогов; высокая утилитарная стоимость онкологических ЛС; различные сроки наблюдения за пациентами в ходе проведения клинических исследований, не всегда ясны критерии эффективности (могут быть различные критерии эффективности в зависимости от вида противоопухолевой терапии), часто опираются только лишь на суррогатные точки; окончательно неясные данные по добавленному терапевтическому эффекту; не известны долгосрочные прогнозы (могут быть сложные долгосрочные прогнозы и профиль безопасности лечения).

Вопрос о том, соответствует ли стоимость медицинского вмешательства его ценности (добавленный терапевтический эффект) при определенных возможностях экономики государства становится абсолютно важным при определении приоритетов в распределении ограниченных ресурсов системы здравоохранения. Проведение научного анализа исходов (в отечественной литературе принято применять такие термины как фармакоэкономика или клинико-экономический анализ) обеспечивает как качественную, так и количествен-

ную оценку различных медицинских технологий, позволяя тем самым осуществить выбор в пользу наиболее эффективных и наименее затратных способов лечения [2-5]. Анализ эффективности затрат рассматривает возможные расходы, связанные с применением нового метода терапии с точки зрения преимуществ, которые можно достичь, если средства будут перенаправлены на использование нового метода лечения взамен применяющегося сегодня. Экономическую эффективность результатов, как правило, интерпретируют по отношению к некоторой заранее определенной пороговой величине приемлемости. При этом технологии с соотношением экономической эффективности ниже этого порога расцениваются, как имеющие хорошее соотношение цены и качества и могут рекомендовать к внедрению, тогда как медицинские технологии с меньшей экономической эффективностью расценивают как неприемлемые [6]. Основой анализа эффективности затрат служит определение суммарных затрат на использование любой стратегии терапии, а также эффективности ее применения для целей сравнения используемых методик между собой [7]. Методологические основы математического моделирования при проведении научного анализа исходов исследований описаны достаточно подробно и максимально стандартизированы [8-11]. Однако результаты и выводы таких исследований в большей степени зависят от дизайна исследования, правильности определения перечня затрат и показателей эффективности, полноценности проведения анализа чувствительности, т.е. от показателей, положенных в основу модели. Сравнение с помощью двух различных моделей одной и той же технологии с использованием аналогичных источников данных может привести к совершенно разным выводам об ее экономической эффективности в зависимости от принятых допущений. Это обусловлено прежде всего неправильной экстраполяцией данных за пределы продолжительности клинических испытаний, отсутствием всего перечня затрат и последствий для здоровья, использованием смещенных оценок эффективности и др. В настоящей работе будут рассмотрены особенности научного анализа исходов или фармакоэкономической экспертизы (ФЭ) в онкологии именно с позиции выбора и подготовки данных для последующего включения в ФЭ модели, а также особенности анализа чувствительности, как метода контроля неопределенности.

ВЫБОР ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

В качестве оценок эффективности в исследованиях в онкологии, как правило, используются следующие показатели: общая выживаемость (ОВ), количество лет жизни с поправкой на качество (QALY), беспрогрессивная выживаемость (БПВ), количество лет беспрогрессивной выживаемости с поправкой на качество, ответ опухоли и количество неразвившихся нежелательных побочных реакций (НПР).

ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

ОВ считают однозначной мерой клинической эффективности имеющей непосредственное отношение к экономической оценке лечения онкологических больных. В рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ), ОВ считают время от рандомизации до смерти пациента, а ее значения обычно приводят в виде средней по группам сравнения. Использование вместо ОВ показателя «средняя медиана выживаемости» имеет некоторое преимущество, поскольку позволяет не учитывать долгосрочное состояние модели (более длительное по сравнению с периодом клинического испытания), но также может не отражать фактических различий между группами. Кривые выживаемости в клинических исследованиях, как правило, неполны и цензурированы справа, а длительность клинических испытаний редко бывает достаточной, чтобы проследить за всеми пациентами до самой смерти. Свои особенности диктуют и этические аспекты при планировании дизайна клинических исследований в онкологии. Что касается большинства поздних стадий онкологического процесса, непредложение пациенту дальнейшего лечения с использованием альтернативной терапии после момента прогрессирования заболевания не соответствует требованиям этики. Основной трудностью в интерпретации данных ОВ в этом случае является число пациентов, которым предоставлялась альтернативная терапия после прогрессирования заболевания или неэффективности лечения. При этом эффект последующих линий терапии на ОВ остается неизвестным, а ОВ этих пациентов не может быть однозначно связана с терапией первой линии. Оценка ОВ при этом оказывается смещенной, поскольку неизвестно какой эффективностью обладает терапия первой линии и последующие режимы в отдельности. Такая особенность дизайна клинических испытаний приводит к завышению эффективности для стратегии сравне-

ния, что в свою очередь снижает значение ICER (incremental cost-effectiveness ratios – инкрементального коэффициента эффективности затрат). Именно поэтому при построении ФЭ моделей необходимо учитывать эти особенности дизайна клинических испытаний.

ВЫЖИВАЕМОСТЬ С ПОПРАВКОЙ НА КАЧЕСТВО

Многие методы лечения больных метастатическими формами злокачественных опухолей заключаются в лечении симптомов с относительно скромным увеличением ОВ. Известно, что при терапии метастатического рака наибольшее влияние на качество жизни оказывают именно НПР от проводимой химиотерапии. Однако, интерпретация данных касательно качества жизни, полученных во многих клинических исследованиях, весьма затруднительна. Чаще всего, влияние новой медицинской технологии на качество жизни оценивают в рамках клинических испытаний с использованием анкет, таких как анкеты EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Европейской организации по исследованиям и лечению рака) QLQ C-30 или FACT. Однако сегодня не существует универсального метода оценки качества жизни, который можно было бы повсеместно применять в ФЭ исследованиях. Но все исследования базируются именно на этих анкетах!

Время проведения анкетирования и временной диапазон, оцениваемые при анкетировании, также привносят дополнительные сложности при интерпретации этих данных для экономического моделирования. Опросник EORTC QLQ-C30 предлагает оценить пациентам свое состояние в течение последней недели, а EQ-5D – только в день проведения опроса. На результаты исследования качества жизни оказывает влияние и время проведения исследования по отношению ко времени применения лекарственного средства, поскольку профиль токсических реакций может варьировать в различный временной период. Результаты исследований качества жизни также как и оценка ОВ, как правило, цензурированы справа, поскольку получить достоверную информацию от пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, зачастую не представляется возможным. Существенное влияние на качество жизни оказывает и перекрестный дизайн клинического испытания.

БЕСПРОГРЕССИВНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ (БПВ)

БПВ – время от рандомизации до документально подтвержденного прогрессирования

болезни. Критериями прогрессирования онкологического заболевания по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [12] являются увеличение размеров первичной опухоли > 25% и/или появление новых очагов, в то время как критериями Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) – критериями оценки ответа на лечение для солидных опухолей [13] определяется, что для установления факта прогрессирования необходимо не менее чем 20% увеличение наибольшего диаметра опухоли или появление новых очагов. Средняя длительность БПВ указывается в большинстве клинических испытаний пациентов с метастатическими опухолями. Это не всегда!

Хотя использование оценки БПВ позволяет избежать проблем, связанных с перекрестным дизайном исследования, она все-таки не лишена недостатков. Во-первых, длительность БПВ зависит от частоты проведения осмотров пациента и выполнения диагностических процедур. Во-вторых, истинную разницу в БПВ оценивают как площадь между двумя кривыми и, как в случае с общей выживаемостью, использование ее медианы может не отражать реальной пользы от применения медицинской технологии. Кроме того, с точки зрения бюджета здравоохранения крайне сложно определить адекватный диапазон затрат, измеряемых в единицах стоимости количества лет БПВ.

ОТВЕТ ОПУХОЛИ

Ответ опухоли может быть полным или частичным. Полный ответ согласно критериям ВОЗ и RECIST – исчезновение признаков опухоли и всех обнаруживаемых метастазов. Частичный ответ согласно критериям ВОЗ определяют как сокращение площади поверхности опухоли на не менее чем 50% без появления новых очагов. Критерии RECIST определяют частичный ответ как уменьшение площади поверхности опухоли на 30% и более [12]. Опухолевый ответ с точки зрения экономической оценки является не самым удачным критерием, поскольку, являясь суррогатным показателем, обладает весьма низкой предсказательной силой в отношении оценки ОВ и БПВ. Именно поэтому этот критерий редко применяют в ФЭ исследованиях в онкологии.

Количество неразвившихся нежелательных побочных реакций (НПР) на терапию.

Число неразвившихся НПР может служить оценкой эффективности при сравнении альтер-

нативных методов лечения. Если разница в выживаемости сравниваемых стратегий незначительна, то профиль токсичности отдельных режимов терапии может быть важным фактором, способным повлиять на выбор метода терапии. Однако число неразвившихся НПР не считают идеальным показателем эффективности для использования в ФЭ анализе. Главным является его влияние на качество жизни пациента, и весьма маловероятно, что весь спектр влияния эффектов лечения на качество жизни может быть объяснен одними лишь НПР. По аналогии с ОВ и БПВ число НПР оценивают в клинических исследованиях в соответствии с принципом анализа всех включенных пациентов (ITT – intention to treat analysis). Таким образом, остается неясным, какие и сколько НПР связаны с оцениваемой терапией, а какие из них – с незапланированными альтернативными методами лечения, применяемыми после прогрессирования заболевания. Мы можем сравнивать только идентичные группы.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Моделирование эффективности при лечении метастатического рака

Об эффективности метода терапии в онкологии обычно судят по медиане выживаемости, рассчитанной по методу Каплана-Мейера, для каждой из сравниваемых групп, тогда как величину разницы оценивают по отношению рисков. Прежде всего, это снижение абсолютного риска (absolute risk reduce – ARR): абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов между группами лечения и контроля (не отражает изменения риска в одной группе относительно другой). Для этого используется часто применяемый показатель снижения относительного риска (relative risk reduction – RRR): разница между частотой событий в контрольной и экспериментальной группах, деленная на частоту событий в контрольной группе. Однако время наблюдения в большинстве РКИ редко бывает достаточным, чтобы отследить всех пациентов в течение всего периода их жизни. Следовательно, правая часть кривой выживаемости не содержит полной информации, поскольку у части пациентов конечные результаты лечения неизвестны. Средняя выживаемость в таком случае может быть более точно оценена путем описания эмпирической кривой Каплана-Мейера посредством математической функции.

Моделирование на основании данных рандомизированных клинических испытаний (РКИ) с перекрестным дизайном

Часто в клинических испытаниях различных режимов химиотерапии дизайном исследования предусмотрено, что пациенты после прогрессирования заболевания продолжают получать лечение другим препаратом, что приводит к смещению оценки эффективности лечения. В таком случае необходимо, чтобы эффект от лечения после прогрессирования был полностью учтен, в противном случае достоверность всей модели может оказаться спорной. Однако сложность в использовании этих данных заключается и в том, что в условиях РКИ редко осуществляют сбор информации о затратах после прогрессирования, а ее неполнота приводит к смещению результатов всего анализа. В любом случае независимо от включения этих данных в модель или нет, абсолютно необходимо учитывать все возможные затраты, равно как и всю эффективность нескольких режимов терапии, чтобы в результате получить надежную оценку дополнительных затрат и эффективности, связанных с одним из сравниваемых методов терапии.

Моделирование эффективности радикального лечения

Моделирование экономической эффективности радикального лечения опухолей отличается от оценки паллиативных режимов терапии тем, что ОВ в долгосрочном периоде не может быть реально измерена за недолгий период клинического испытания. В таких исследованиях первичными конечными точками служат безрецидивная выживаемость (БРВ) и выживаемость без признаков заболевания (DFS – disease free survival). Важно отметить также, что рецидив после резекции первичной опухоли может и не наступить вовсе. Таким образом, основные допущения здесь относятся к характеру риска рецидива и ожидаемой продолжительности жизни пациентов, как с рецидивом, так и без него. Например, для некоторых видов рака можно предположить, что все рецидивы происходят в течение определенного периода времени после резекции первичной опухоли, так, вероятность рецидива рака прямой кишки в течение первых 5 лет остается низкой, в то время как для других видов рака, например, рака молочной железы – высокой. В данном случае абсолютно необходимым является мнение онкологов-клиницистов относительно вероятности рецидива различных опухолей. ЭТО ОЧЕНЬ КАТЕГОРИЧНО!

Моделирование использования ресурсов и затрат на медицинскую помощь.

Виды затрат и ресурсов, которые будут включены в модель, должны диктоваться целью анализа, соответствующим «углом зрения» экономической оценки и характером медицинского вмешательства. Следует отметить, что сбор полных и точных данных о затратах в течение клинических испытаний зачастую сильно ограничен вследствие короткого периода наблюдения за пациентами. Для получения сбалансированной оценки реальной стоимости лечения и учета затрат, связанных с ресурсами, потребляемыми вне рамок рассматриваемых клинических испытаний, как правило, требуется моделирование.

Оценка затрат, включенных в модель, в идеале должна учитывать частоту и дозирование лекарственных средств, продолжительность лечения, а также затраты на пациентов, лечение которых было прекращено. Затраты также должны включать оценку административных расходов, непосредственно связанных с лечением, а также средств, косвенно связанных с лечением, таких как клинические консультации и др. Многие из этих данных зачастую не фиксируются во время проведения клинических испытаний и в качестве таковых должны быть получены из литературы или в процессе клинических консультаций.

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Таким образом, научный анализ исходов в онкологии имеет ряд особенностей, способных существенным образом влиять на результаты и их интерпретацию. Обобщая приведенные выше сведения, можно заключить, что при выполнении ФЭ анализа в онкологии необходимо выполнение следующих положений:

- модель исследования должна соответствовать масштабам изучаемой проблемы;
- при выборе показателей эффективности более предпочтительно использование показатели ОВ и БПВ, а также качества жизни;
- при использовании в качестве источника данных РКИ с перекрестным дизайном необходимо учитывать затраты после прогрессирования болезни или неэффективности лечения;
- неоднородность сравниваемых групп требует оценки с позиции влияния на результаты ФЭ анализа в целом;
- кривые выживаемости Каплана-Мейера мо-

гут быть описаны с помощью математических функций;

- многосторонний анализ чувствительности, вероятностный анализ чувствительности с применением имитационного моделирования методом Монте-Карло и построение кривой экономической приемлемости эффективности затрат являются необходимыми инструментами оценки качества полученных выводов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году / под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2011. – 188 с.
2. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Фармакоэкономика в онкологии. – М.: Издательство Шико, 2011. – 424с.: ил.
3. Чурилин Ю.Ю. Типы и методы проведения научного анализа исходов. // Качественная клиническая практика, 2001 г., №1, стр. 65-71.
4. Walley T., Haycox A., Boland A. Pharmacoeconomics - Elsevier Health Sciences, 2004. – 216 с.
5. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / М.А. Авксентьев, В.Б. Герасимов, М.В.Сура / Под ред. П.А. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2004. – 404 с.
6. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств - М: Общество клинических исследователей, 2000. - 579 с.
7. Gold M.R., Siegel J.E., Russell L.B., et al. Cost-effectiveness in Health and Medicine - New York: Oxford University Press, 1996. - 425 с.
8. Куликов А.Ю., Нгуен Т.Т., Тихомирова А.В. Методология моделирования в фармакоэкономике // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – Т. 4. – № 4. – С. 8-16
9. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Комаров И.А. Методология проведения анализа «затрат» при проведении фармакоэкономических исследований // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – Т. 4. – № 3. – С. 3-6
10. Walley T., Haycox A., Boland A. Pharmacoeconomics. Elsevier Health Sciences, 2004. – 216 с.
11. Drummond M.F., Sculpher M.J., Torrance G.W. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. – New York: Oxford University Press, 2005. – 385 с.
12. Julka P.K., Doval D.C., Gupta S., et al. Response assessment in solid tumours: a comparison of WHO, SWOG and RECIST guidelines. Br J Radiol. 2008;966:444-9.
13. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009; 45(2):228-47.

Взгляд клинициста на фармакоэкономическую экспертизу амбулаторного химиотерапевтического лечения онкогинекологических больных

А.Э. ПРОТАСОВА¹, Р.В. ОРЛОВА², А.С. КОЛБИН², Т.И. ДЗЮБИЙ³

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

³Городская поликлиника №109, Санкт-Петербург

Проведен фармакоэкономический анализ химиотерапевтического лечения 198 онкогинекологических больных в амбулаторных и 226 – в стационарных условиях. Доказано, что с клинко-экономических позиций амбулаторное химиотерапевтическое лечение пациенток раком эндометрия, раком яичника и раком шейки матки является более целесообразной стратегией, чем стационарное лечение.

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, рак яичников, рак эндометрия, рак шейки матки, амбулаторная помощь.

Все чаще в клинической онкологии встает вопрос об экономической составляющей противопухолевого лечения. Это касается поиска возможностей организации эффективного лечения онкологических больных с использованием современных цитостатических препаратов.

В нашем исследовании мы проанализировали возможности химиотерапевтического лечения онкогинекологических больных в Санкт-Петербурге в амбулаторных и стационарных условиях.

К основным онкогинекологическим опухолям, занимающим около 20% в общей структуре онкологической заболеваемости женщин, относятся рак эндометрия, рак яичников и рак шейки матки. Для этих злокачественных новообразований характерен высокий уровень заболеваемости с тенденцией к росту, неудовлетворительные цифры запущенных первичных случаев заболевания (рака шейки матки и яичников) и не снижающиеся показатели смертности [1–6]. Каждый год в Российской Федерации (РФ) опухолями гениталий заболевают более 45 тыс. женщин [5]. Контингент онкогинекологических больных Санкт-Петербурга в 2009 г. превысил 17 000 пациентов [5]. В настоящее время по данным литературы стандартизованы подходы к лечению онкогинекологических больных [6–8]. Современная медикаментозная терапия, занимающая важное место в лечении пациенток со злокачественными опухолями яичников, а также с распростра-

ненными формами опухолей эндометрия и шейки матки или генерализации процесса, может проводиться в амбулаторных условиях [9–12]. С 1999 г. онкологическая служба была включена в систему обязательного медицинского страхования согласно постановлению Правительства РФ № 1194 [13]. Новыми механизмами финансирования продиктована необходимость перераспределения объемов медицинской помощи между амбулаторной и дорогостоящей стационарной онкологической помощью населению. Дальнейшее развитие амбулаторной онкологии является одним из приоритетных направлений в концепции развития здравоохранения РФ [14].

Цель исследования: изучение клинко-экономической целесообразности лечения пациенток, имеющих рак эндометрия, рак яичников и рак шейки матки, в амбулаторных условиях в сравнении со стационарными условиями оказания медицинской помощи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нашем исследовании была использована методика расчетов клинко-экономического анализа, отраженная в отраслевых стандартах “Клинко-экономические исследования” (Общее положение ОСТ 91500.14. 0001-2002) [15]. При проведении клинко-экономической оценки использованы два метода: описательный анализ и фармакоэкономический анализ [16;17].

Под *описательным анализом* понимают метод определения стоимости болезни (cost of illness – СБ) как суммы прямых затрат (ПЗ). СБ = ПЗ.

При проведении *фармакоэкономического анализа* был применен анализ эффективности затрат (cost-effective) с определением коэффициента CER (cost-effective ratio).

Формула расчета: $CER = ПЗ/ЭФ$, где

CER – коэффициент стоимость-эффект;

ПЗ – прямые затраты на химиотерапию (ХТ) (руб.);

ЭФ – эффективность лечения (%).

При различиях в эффективности и стоимости одного из исследуемых режимов по сравнению с другим режимом проведен *инкрементальный анализ* (incremental cost-effectiveness ratios – ICERs).

Формула расчета: $ICER = ПЗ\ 1\ метода - ПЗ\ 2\ метода / ЭФ\ 1\ метода - ЭФ\ 2\ метода$,

где ICER – инкрементальный коэффициент;

ПЗ 1 метода / 2 метода – прямые затраты на химиотерапию 1 метода / 2 метода (руб.);

ЭФ 1 метода – эффективность лечения 1 метода (%),

ЭФ 2 метода – эффективность лечения 2 метода (%).

Данный анализ проводят для определения дополнительных затрат (стоимости) для предотвращения 1 случая неэффективности химиотерапии и/или 1 года сохраненной жизни [18-20].

В исследовании были сформированы две сопоставимые по основным прогностическим признакам (средний возраст, локализация и степень распространения опухолевого процесса, схемы проводимого лечения) группы пациенток.

Оценка эффективности терапии проводилась в зависимости от ее типа – адъювантная или паллиативная. Эффективность адъювантного лечения оценивалась по показателю 5-летней выживаемости. Эффективность паллиативного лечения оценивалась по шкале RECIST (полный ответ на терапию, частичный ответ, стабилизация заболевания, прогрессирование заболевания).

Пациентки получали лечение в онкологических стационарах Санкт-Петербурга и области в период с 2002 по 2009 гг. Осуществлялась выкопировка данных режима дозирования; редукции дозы; токсичности; числа циклов ХТ, частоты нежелательных побочных реакций (НПР).

Применявшиеся как в амбулаторной, так и в стационарной группе пациенток схемы химиотерапии были общепринятыми. Кратность осмотра и диагностических исследований между циклами

химиотерапии в обеих группах была равной. Количество проведенных койко-дней в стационарной группе пациенток составило в среднем 12,6 за 90 дней лечения.

Нежелательные побочные реакции на ХТ были диагностированы и анализированы двумя этапами. На первом этапе определяли причинно-следственную связь между явлением и ЛС. Для этого был использован метод анализа 4 степеней вероятности (шкала Naranjo). При оценке тяжести НПР была использована общепринятая шкала токсичности NCI CTC.

Основным вычислительным методом определения критериев значимости различий был расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ 95%) [19]. Было решено считать различия статистически значимыми, если вероятность того, что они носили случайный характер, не превышала 5%. Весь материал был обработан методом математической статистики в среде MS Windows (пакет программы MS Excel).

Сравнительная оценка частоты и выраженности гематологических и негематологических осложнений лекарственного лечения онкогинекологических больных, проведенного в амбулаторных и стационарных условиях, показала отсутствие статистически значимых различий.

Построение модели анализа решений для фармакоэкономической оценки противоопухолевого лечения потребовало деления пациенток на группы по режиму лечения. Пациентки, входили в поддерево Маркова, в котором был произведен анализ вероятности отрицательного ответа на терапию. Данные по эффективности стандартных схем ХТ в модели Маркова были получены на основе анализа собственных данных. Количество циклов – 5, длительность цикла – 1 год.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как показал проведенный клинический анализ, статистически значимых различий по основным прогностическим факторам (возрасту больных, локализации опухолевого процесса, степени распространения, схемам противоопухолевого лечения) между основной (амбулаторной) и контрольной (стационарной) группами не выявлено.

При применении стандартных схем адъювантной химиотерапии показатели 5-летней выживаемости онкогинекологических больных в основной группе: 57,2% (РШМ), 78,0% (РЭ) и 32,1% (РЯ),

в контрольной группе: 60,8%, 78,1% и 31,5% соответственно ($p > 0,05$).

Объективный ответ на паллиативную химиотерапию

в основной группе: 27,3% (РШМ), 33,2% (РЭ) и 69,5% (РЯ),

в контрольной группе: 25,6%, 35,1% и 71,2% соответственно ($p > 0,05$).

Полученные клинические результаты послужили основанием для фармакоэкономического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

Были рассчитаны суммарные полезные затраты (ПЗ) на лечение в каждой из групп лечения. В суммарные ПЗ были включены затраты на диагностику, стационар (койка/день), затраты на лекарственные средства (ЛС) и затраты на коррекцию нежелательных побочных реакций (НПР) [19,20]. В группе стационарного лечения наибольшие затраты (55%) пришлось на ЛС, так же как и в группе амбулаторного лечения (73%). В то же время, в группе амбулаторного лечения затраты на диагностику и стационар составили всего лишь 5% против 22% в группе стационарного лечения.

По результатам 5-летнего наблюдения эффективность адъювантного лечения пациенток была одинакова в обеих группах, причем вероятность возникновения НПР в группе амбулаторного лечения меньше на 6,7%. Таким образом, вероятность эффективности лечения была одинакова в обеих группах сравнения, но амбулаторное лечение было менее затратным. С точки зрения затрат и эффективности, амбулаторное лечение было выгоднее, что подтверждает коэффициент CER.

Поскольку эффективность стационарного и амбулаторного лечения были одинаковы, стоимость ЛС тоже одинакова, анализ в основном проводился по вероятности возникновения НПР. Вероятность возникновения НПР менялась от 95% до 105% от базового значения поочередно в каждой из групп сравнения. Анализ чувствительности подтверждает выводы, полученные в основном сценарии. Амбулаторное лечение является доминирующим ввиду наименьших затрат при одинаковой эффективности. Причем вероятность возникновения НПР при амбулаторном лечении меньше, следовательно и затраты на коррекцию НПР меньше (затраты на коррекцию НПР в стационарной группе на 25% выше).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ И ВЫВОДЫ

Впервые в российских условиях с помощью клинико-экономического анализа было проведено сравнение фармакоэкономической целесообразности лечения пациенток, имеющих рак эндометрия, рак яичников и рак шейки матки в стационарных и амбулаторных условиях оказания медицинской помощи.

Между группами сравнения не было зафиксировано статистически значимых различий по демографическим показателям, а также по основным прогностическим факторам и нозологическим формам. Все пациентки получали идентичные схемы ХТ. Различий в количестве циклов применения каждой схемы химиотерапии также обнаружено не было. По основным показателям НПР между группами сравнения не было зафиксировано статистически значимых различий.

Согласно полученным данным суммарные ПЗ в группе стационарного лечения составили 3 144 876 руб., а в группе амбулаторного лечения – 2 374 209 руб., что на 25% меньше. Таким образом, амбулаторное лечение имело наименьшие затраты при одинаковой эффективности.

Таким образом, на основании полученных результатов в данном исследовании, клинико-экономических позиций амбулаторное лечение пациенток, имеющих рак эндометрия, рак яичников и рак шейки матки является более целесообразной стратегией, чем стационарное лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Autier P., Boniol M. et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006 //Ann Oncol. 2007; 18: 581-92.
2. Belpomme D., Irigaray P., Sasso A.J. et al. The growing incidence of cancer: role of lifestyle and screening detection //Int J Oncol. 2007; 30: 1037-49.
3. Curado M.P., Edwards B., Shin H.R. et al. Cancer incidence in five continents //IARC. Scientific Publication. Lyon, 2007. V.IX. №160. 897 p.
4. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). М., 2011. 260 с.
5. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Ленинград: «Медицина», 1989. 463 с.
6. Hogberg T. Adjuvant chemotherapy in endometrial carcinoma: Overview of randomized trials. Clin Oncol. 2008; 20: 463-469.
7. Susumu N., Sagae S., Udagawa Y. et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate and high-risk endometrial cancer. a Japanese Gynecologic Oncology Group study //Gynecol Oncol. 2008; 108: 226-233.

8. ASTEC Writing Committee on behalf of ASTEC study group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study //Lancet 2009; 373: 125-136.

9. Winter-Roach B.A., Kitchener H.C., Dickinson H.O. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer //Cochrane Database Syst Rev. 2009. Iss. 3: CD004706.

10. Winter W.E. 3rd, Maxwell G.L., Tian C. et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study //J Clin Oncol. 2008; 26: 83-89.

11. Bansal N., Yendluri V., Wenham R.M. The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies // Cancer Control. 2009 Jan;16(1):8-13.

12. Wenham R.M. Ovarian Cancer: A Bright Future // Cancer Control. 2011 Jan; 18(1): 4-5.

13. Старинский В.В. Онкология России в свете национальной противораковой программы: Доклад 28.07.2009. сайт Oncology.ru.

14. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалева Б.Н. Организация онкологической службы в России (методи-

ческие рекомендации, пособия для врачей) М.: ФГУ МНИОИ им. П.А.Герцена, 2007. Ч.2. 663 с.

15. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации N 163от 27 мая 2002 года Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. Отраслевой стандарт клинко-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001-2002.

16. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. - М.: Общество клинических исследователей, 2000.- 579 с.

17. Авксентьев М.А., Герасимов В.Б., Сура М.В. Под ред. П.А. Воробьева Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи.- М.:Ньюдиамед, 2004.-404 с

18. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. - М.: Медиа Сфера, 1998. - 347 с.

19. Бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов "Фарминдекс". – 2010 (www.pharmindex.ru)

20. Генеральное тарифное соглашение ОМС на 2010 г. Санкт-Петербург

Фармакоэкономика в онкологии: предпосылки, состояние и перспективы стандартизации онкологической помощи

М.В. АВКСЕНТЬЕВА

Факультет управления и экономики здравоохранения Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Стандартизация медицинской помощи регламентирована Федеральным законом от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Согласно данному закону медицинская помощь организуется и оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями, а также на основе стандартов медицинской помощи. Стандарты медицинской помощи устанавливаются Минздравом России. Структура стандартов также определена вышеупомянутым законом. В настоящее время на территории РФ используются как медико-экономические стандарты субъектов Федерации, так и утвержденные Минздравсоцразвития России в 2004-2006 гг. стандарты медицинской помощи. Идет разработка новых стандартов, в том числе стандартов медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями, проекты которых можно увидеть на сайте Минздрава. В то же время ряд нерешенных проблем организационного и юридического характера препятствует эффективному использованию принципов стандартизации для повышения качества медицинской помощи. Необходимо использование принципов доказательной медицины для обоснования содержания стандартов.

Ключевые слова: стандарт медицинской помощи, стандартизация в здравоохранении, доказательная медицина.

Необходимость стандартизации в здравоохранении определяется растущей стоимостью медицинской помощи при ограниченных возможностях финансирования здравоохранения; постоянно увеличивающимся числом доступных альтернативных медицинских технологий; высокой частотой применения услуг без должных показаний; неэффективным использованием имеющихся ресурсов; отсутствием согласия среди врачей относительно эффективности отдельных методов профилактики, диагностики и лечения. О необходимости внедрения унифицированных алгоритмов оказания медицинской помощи в онкологии однозначно свидетельствуют высокая частота выявления злокачественных опухолей в запущенных стадиях и высокая летальность в течение первого года после постановки диагноза: в 2011 году показатель активной выявляемости злокачественных новообразований составил 14,9%, у 21,3% больных заболевание диагностировано при наличии отдаленных метастазов, 27,4% больных умерло в течение первого года после установления диагноза [1]. Дополнительным фактором, определяющим необходимость стандартизации в онкологии, является появление новых лекарственных препаратов – препара-

тов таргетной терапии – с очень высокой ценой и эффективностью, выражающейся в увеличении выживаемости на несколько месяцев. Очевидно, что их место в практике должно определяться на основании согласованного мнения экспертов, основанного на результатах качественных научных исследований, в том числе клинико-экономических (фармакоэкономических).

Система стандартизации в здравоохранении РФ уже прошла несколько этапов. До начала 90-х гг. XX в. стандарты в медицине использовались лишь ограниченно, в основном в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия и лекарственного обращения. С введением в начале 90-х гг. медицинского страхования возникла необходимость конкретизации обязательств государства по оказанию бесплатной медицинской помощи населению в рамках ограниченного финансирования, что инициировало процесс развития стандартизации. На части территорий получили распространение медико-экономические стандарты (МЭСы), Минздравом России были утверждены стандарты помощи больным с патологией желудочно-кишечного тракта, неспецифическими заболеваниями легких, туберкулезом, акушерско-гинекологические

стандарты. Сам факт разработки стандартов был существенным шагом вперед. Однако поскольку работа по созданию стандартов не координировалась централизованно, все они имели различную структуру, в их основу положены различные принципы и подходы, не согласованные между собой.

С 1997 по 2002 гг. Министерством здравоохранения РФ в сотрудничестве с Федеральным фондом обязательного медицинского страхования (ФОМС) и Государственным комитетом по стандартизации, метрологии и сертификации (Госстандарт России) велась активная работа по формированию системы стандартизации в здравоохранении в рамках Государственной системы стандартизации (ГСС). Была начата работа и по созданию стандартов медицинской помощи – протоколов ведения больных. Однако в дальнейшем неоднократные изменения в законодательстве препятствовали последовательному осуществлению деятельности по стандартизации медицинской помощи [2, 3].

В настоящее время стандартизация медицинской помощи регламентирована Федеральным законом от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Статья 37 данного закона содержит следующие положения:

1. Медицинская помощь организуется и оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями, а также на основе стандартов медицинской помощи.

2. Порядки оказания медицинской помощи и стандарты медицинской помощи утверждаются уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

3. Порядок оказания медицинской помощи разрабатывается по отдельным ее видам, профилям, заболеваниям или состояниям (группам заболеваний или состояний) и включает в себя:

- 1) этапы оказания медицинской помощи;
- 2) правила организации деятельности медицинской организации (ее структурного подразделения, врача);
- 3) стандарт оснащения медицинской организации, ее структурных подразделений;
- 4) рекомендуемые штатные нормативы медицинской организации, ее структурных подразделений;
- 5) иные положения исходя из особенностей оказания медицинской помощи.

4. Стандарт медицинской помощи разрабатывается в соответствии с номенклатурой меди-

цинских услуг и включает в себя усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения:

- 1) медицинских услуг;
- 2) зарегистрированных на территории Российской Федерации лекарственных препаратов (с указанием средних доз) в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата и фармакотерапевтической группой по анатомо-терапевтическо-химической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения;
- 3) медицинских изделий, имплантируемых в организм человека;
- 4) компонентов крови;
- 5) видов лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания;
- 6) иного исходя из особенностей заболевания (состояния).

5. Назначение и применение лекарственных препаратов, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии».

Упоминание о стандартах медицинской помощи есть и в других статьях упомянутого выше закона. Так, например, согласно статье 10 доступность и качество медицинской помощи обеспечиваются, в том числе, применением порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи. Согласно статье 64 критерии оценки качества медицинской помощи формируются по группам заболеваний или состояний на основе соответствующих порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи и утверждаются уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. Согласно статье 79 медицинская организация обязана осуществлять медицинскую деятельность в соответствии с законодательными и иными нормативными правовыми актами Российской Федерации, в том числе порядками оказания медицинской помощи и стандартами медицинской помощи. Наконец, согласно статье 80, программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи формируется с учетом порядков оказания медицинской помощи и на основе стандартов медицинской помощи. Все это неоднозначно свидетельствует о том, что стандарты медицинской помощи должны играть заметную роль в российском здравоохранении.

В рамках программы модернизации здравоохранения во многих субъектах Федерации шла работа по внедрению стандартов медицинской помощи, разработанных в 2004-2006 гг. Во многих регионах среди внедряемых стандартов были и стандарты оказания помощи онкологическим больным. К сожалению, результаты этого внедрения стандартов пока не проанализированы и не обобщены. Сейчас под руководством Минздрава России разработаны проекты новых стандартов медицинской помощи, в том числе больным со злокачественными новообразованиями. Проекты размещаются на сайте Минздрава России для обсуждения. Так, в октябре 2012 года можно было познакомиться с проектами стандартов медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями пищевода, легкого, шейки матки, ранее были представлены проекты стандартов медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями предстательной железы и т.д.

Кроме установленных Минздравом России стандартов существуют и другие материалы, предлагающие врачам унифицированные подходы к оказанию медицинской помощи. Так, коллективом МНИОИ им. П.А. Герцена были подготовлены алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований [4], которые можно рассматривать как аналог клинических руководств для врачей. Эти разработки не имеют нормативного статуса, но могут быть полезны для совершенствования оказания медицинской помощи при условии ясных принципов их формирования.

В то же время существует много нерешенных проблем в области стандартизации медицинской помощи. Прежде всего, до сих пор отсутствует документ, определяющий принципы и порядок разработки стандартов. Как свидетельствует опыт зарубежных стран, тенденция к унификации медицинской помощи прослеживается во многих системах здравоохранения, для чего разрабатываются клинические руководства на основе принципов доказательной медицины и оценки затратной эффективности (клинико-экономического анализа) методов диагностики и лечения. Только при соблюдении этих принципов можно ожидать, что внедрение клинических руководств будет способствовать повышению качества медицинской помощи. В отечественном здравоохранении в настоящий момент нет документа, определяющего необходимость опи-

раться на доказательную медицину и клинико-экономический анализ при разработке стандартов, при том что необходимость следовать этим принципам была обозначена ранее при формировании системы стандартизации в здравоохранении в рамках ГСС [5].

К нерешенным проблемам также относятся:

- отсутствие ясности в вопросах ответственности за финансовое обеспечение стандартов и в трактовке «обязательности» их применения;
- неопределенный статус стандартов организаций и территорий (субъектов Федерации);
- отсутствие разработанных механизмов контроля исполнения стандартов;
- отсутствие порядка актуализации стандартов.

Для того чтобы стандартизация в здравоохранении могла способствовать повышению качества медицинской помощи, необходим системный последовательный подход к разработке и внедрению стандартов. Должны быть ясно определены задачи стандартов, механизм их финансового обеспечения, алгоритмы контроля за соблюдением установленных стандартами требований. Сами стандарты должны создаваться на основе принципов доказательной медицины и клинико-экономического анализа, должны существовать прозрачный и понятный медицинской общественности процесс обоснования включения технологий в стандарты, порядок актуализации стандартов и этапность их внедрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012: 240 с.
2. Основы стандартизации в здравоохранении. Под ред. Вялкова А.И., Воробьева П.А. Учебное пособие. – М.: Ньюдиамед, 2002. – 216 с.
3. Стандартизация в здравоохранении. Лекции. Архив журнала «Проблемы стандартизации в здравоохранении» 1999 – 2005 гг. Под ред. Вялкова А.И. и Воробьева П.А. М.: «Ньюдиамед»; 2007.
4. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. //Под ред. академика РАМН В.И. Чиссова. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России.-2010.-543 с.
5. Приказ Минздрава РФ от 3 августа 1999 г. N 303 «О введении в действие Отраслевого стандарта «Протоколы ведения больных. Общие требования».

Скрининг колоректального рака в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре

А.В. ФИЛИМОНОВ¹, Н.А. ЗАХАРОВА¹, Я.В. СИВЕРСКАЯ²

¹ГБОУ ВПО Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, г. Ханты-Мансийск

²БУ ХМАО Окружная клиническая больница, г. Ханты-Мансийск

По данным статистики злокачественные новообразования толстой кишки, включая рак ободочной и прямой кишки (далее - колоректальный рак, КРР), занимают третье место в структуре онкологической заболеваемости населения мира. В последние десятилетия заболеваемость колоректальным раком увеличивается. В Российской Федерации за 20 лет КРР переместился в структуре онкологической заболеваемости с шестого на третье место (по данным за 2008 г.). Уровень заболеваемости КРР в автономном округе ниже общероссийского, но сохраняется динамика его увеличения на протяжении всего периода ведения статистического учета заболеваемости злокачественных новообразований.

По данным окружного ракового регистра за 2011 год в структуре онкологической заболеваемости населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры колоректальный рак вышел на второе место (11,7%), уступив лишь раку молочной железы (13,2 %). Около 30% больных умерли в течение первого года с момента установления диагноза. В структуре смертности в Югре от злокачественных новообразований данная патология заняла второе место после рака легкого. Причиной данной ситуации является низкая выявляемость злокачественных опухолей толстой кишки на ранних стадиях. Одним из основных направлений по улучшению ранней диагностики КРР является внедрение и реализация скрининга.

С сентября 2011 по август 2012 года в трех лечебно-профилактических учреждениях Ханты-Мансийского автономного округа – Югры проведено пилотное внедрение методик профилактического обследования (скрининга) с целью раннего выявления КРР и прочих заболеваний желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся кровотечением.

Ключевые слова: колоректальный рак, скрининг.

Выявление болезни на ранних стадиях и её профилактика на популяционном уровне решается посредством скрининга на наличие опухоли и предраковых заболеваний в группах риска. Диагностика опухоли на начальных стадиях до развития клинических симптомов позволяет провести малоинвазивное и органосохраняющее лечение, приводящее к излечению без потери качества жизни большинства пациентов. Кроме этого, эндоскопическое удаление выявленных при скрининге полипов толстой кишки снижает риск их перерождения в злокачественную опухоль и таким образом снижает заболеваемость колоректальным раком [2].

К наиболее эффективным методикам скрининга КРР в популяции среднего риска в возрасте 50 – 75 лет относят эндоскопическое исследование толстой кишки (фибросигмоскопию, фиброколоноскопию) и лабораторное исследование содержимого кишечника на скрытую кровь [3]. Современные методики определения скрытого кровотечения используют человеческие антите-

ла к гемоглобину, имеют более высокую специфичность и чувствительность в сравнении с традиционными методами, не требуют соблюдения диеты [4].

С сентября 2011 по август 2012 года в трех лечебно-профилактических учреждениях Ханты-Мансийского автономного округа – Югры проведено пилотное внедрение методик профилактического обследования (скрининга) с целью раннего выявления КРР и прочих заболеваний желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся кровотечением. Забор образцов содержимого кишечника произведен у 2200 мужчин и женщин в возрасте от 50 до 75 лет. Лабораторное исследование кала на скрытую кровь проводили на анализаторе NS-Plus C15 (Япония) иммунологическим методом с использованием античеловеческих поликлональных антител к гемоглобину и трансферрину. Данный тест обладает большей специфичностью и чувствительностью по сравнению с другими неинвазивными методами диагностики, обеспечивает возможность

контроля качества. Все пациенты, имеющие концентрацию гемоглобина и/или трансферрина в кале выше установленного порогового значения, подлежали направлению на колоноскопию (второй этап скрининга). При выявлении патологии выполняли биопсию, морфологическое исследование биоптатов, при необходимости - другие методы диагностики, на основании которых планировали лечение и диспансерное наблюдение пациентов.

В результате в исследуемой группе из 2200 человек у 163 (7,4%) было выявлено повышение уровня гемоглобина и трансферрина в кале. Из 94 человек, прошедших в последующем фиброколоноскопию (фиброгастроскопию), у 8 человек был выявлен рак толстой кишки, у 1 - рак желудка (0,4% прошедших скрининг).

Первые результаты пилотного исследования демонстрируют возможность использования предлагаемой методики скрининга для массового обследования населения в амбулаторно-поликлинических учреждениях здравоохранения. С учетом полученных результатов Департаментом здравоохранения автономного округа разработан Порядок проведения скрининга колоректального рака в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре, определены показания для скрининга, включая выбор варианта скрининга в зависимости от группы риска, мероприятия по контролю качества. На базе трех окружных ме-

дицинских учреждений организованы Центры скрининга, за которыми по территориальному принципу закреплены целевые группы населения. С начала 2013 года планируется проведение регулярного скрининга населения старше 55 лет на наличие опухолей и предраковых заболеваний толстой кишки во всех муниципальных образованиях Ханты-Мансийского автономного округа – Югры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jacques Ferlay, Hai-Rim Shin, Freddie Bray, David Forman, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // International Journal of Cancer. – 2010. - Volume 127, Issue 12. P. 2893–2917.
2. Winawer S.J. , Zaubler A.G. , Nah Ho M. , et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy // N Engl J Med .- 1993 . № 329 (27). P. 1977 – 1981.
3. Smith R.A., Cokkinides V., Brooks D., Saslow D., Shah M., Brawley O.W. Cancer screening in the United States, 2011: A review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening // C.A. Cancer J. Clin. 2011.- №61(1).-P.8-30.
4. Young G.P., St. John D.J., Winawer S.J., et al. Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies. AWHO (World Health Organisation) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy) Report // Am. J. Gastroenterology. – 2002. – №97. P. 2499–2507.

Обоснование выполнения циторедуктивных операций при метастатическом колоректальном раке – взгляд хирурга

В.А. АЛИЕВ, Ю.А. БАРСУКОВ, А.В. НИКОЛАЕВ, Д.В. КУЗЬМИЧЕВ,
А.О. АТРОЩЕНКО, И.Ш. ТАТАЕВ, Д.М. МАДЬЯРОВ

ФГБУ РОНЦ им. Блохина РАМН, Москва

В статье показана целесообразность выполнения циторедуктивных операций у больных колоректальным раком даже с множественным билобарным поражением печени, заключающаяся не только в улучшении качества жизни больных, избавлении их от тяжелых осложнений опухоли, но и обеспечении возможности проведения системной химиотерапии. Выполнение симптоматических операций (колостомии и обходных анастомоз) не улучшает отдаленные результаты лечения этих больных не зависимо от наличия дополнительного лечения. Анализ результатов нашего исследования показал эффективность проведения химиотерапевтического лечения комбинацией двух и более препаратов после удаления первичного очага, что позволяет значительно продлить сроки жизни этих больных. Непосредственные результаты хирургического лечения сопоставимы с радикальными операциями.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, рак прямой кишки, циторедуктивные операции, полихимиотерапия, неоадьювантное лечение, RO резекции.

Ежегодно в мире регистрируется около 1000000 человек, заболевших колоректальным раком (КРР). В структуре онкологической заболеваемости колоректальный рак (КРР) занимает одно из первых мест, удельный вес составляет от 4,5 до 15%. В России в 2009 г. зарегистрировано 32334 новых случаев рака ободочной кишки и 25029 новых случаев рака прямой кишки. Прирост абсолютного числа заболевших в период с 2004 по 2009 г. составил 21,3%. (1). Смертность от рака ободочной и прямой кишки остается высокой - до 50% пациентов погибают от прогрессирования заболевания в течение 3-5 лет после радикальной операции. Более половины пациентов с данной патологией поступают в экстренные, скорпомощные больницы с клиникой осложненного течения опухолевого процесса (кишечной непроходимостью, кровотечением из опухоли).

Установлено, что от 20 до 50% больных КРР при первичном обращении, а также при выполнении предположительно радикальных операций уже имеют отдаленные метастазы. Среди наиболее часто встречающихся локализаций метастазов, по современным данным, занимает печень, что обусловлено, в первую очередь, анатомо-физиологическими особенностями этого органа. Метастазирование в печень происходит

по системе воротной вены, обеспечивающей перенос опухолевых эмболов прямым путем в капиллярную сеть печени, которая при данном типе метастазирования является первым фильтром. К сожалению, лишь 10-15% отдаленных метастазов в печени являются резектабельными. В исследовании, проведенном в отделении онкопроктологии ФГБУ РОНЦ им. Блохина РАМН в 2007 году (2), синхронное метастатическое поражение печени диагностировано у 75 % наблюдаемых пациентов. Метастазирование в другие органы зарегистрировано значительно реже: в легкие - у 9,7%, поражение забрюшинных лимфатических узлов - у 6,8 %, канцероматоз брюшины - у 5,9 %, у 25 % больных, наряду с поражением печени, диагностировано метастатическое поражение и других органов.

Лечение больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени является трудной задачей и имеет комбинированный характер, включающий хирургический подход, химиотерапию, иммунотерапию.

По Международной TNM-классификации (Tumor, Nodules, Metastases) UICC, 2009 символ M1 обозначает наличие отдаленных метастазов:

M1a – метастазы в одном органе,

M1b – метастазы более чем в одном органе

или по брюшине.

Оценивая прогноз лечения, выделяют ряд факторов, влияющих на продолжительность жизни, таких как:

- стадия первичной опухоли,
- количество печеночных метастазов,
- интервал между временем удаления первичной опухоли и появлением метастазов,
- количество метастатических узлов,
- типы резекций, расстояние от края резекции до опухоли,
- стадия метастатического поражения печени и т.д.

Немаловажным фактором, определяющим прогноз лечения, является символ R (residual tumor), который соответствует визуализации остаточной опухоли после выполнения циторедуктивной операции.

Средняя продолжительность жизни больных с метастатическим поражением печени без специфического лечения - менее 1 года, а при синхронном метастазировании - 4,5 месяца с момента установления диагноза. При наличии макроскопически определяемой остаточной опухоли (R2) 5-летняя выживаемость составляет лишь 0-5%. (3)

Еще в конце прошлого века хирургические вмешательства носили симптоматическую направленность, и, как правило, сопровождалась (до 80%) формированием разгрузочных колостом или обходных межкишечных анастомозов. (4.)

Резерв химиотерапевтических препаратов для лечения аденокарциномы толстой кишки не велик. В течение длительного времени единственными препаратами, активными при этой форме опухолей, оставались антиметаболиты из группы фторпроизводных пиримидина - 5-фторурацил (5-ФУ), вошедший в практику ещё в 60-е годы прошлого века, и его производные (фторафур, тегафур). Биохимическая модуляция этих препаратов с помощью фолината кальция (лейковорина) позволила увеличить их противоопухолевую активность. В последнее десятилетие в клиническую практику вошли новые препараты из группы антиметаболитов - капецитабин (Кселода, Тутабин).

За последние 10-15 лет значительно изменилось отношение к больным с диссеминированными формами колоректального рака. Это стало возможным благодаря прогрессу в хирургическом лечении метастатических поражений печени и появлению новых лекарственных препаратов. В начале XXI века арсенал лекарственных препаратов для лечения метастатического

колоректального рака незначительно расширен. В основном используются три препарата:

1. производные платины третьего поколения - оксалиплатин (элоксатин);
2. ириннотекан (кампто);
3. ралтитрексид (томудекс).

Появились их различные комбинации (FOLF-ОХ, XELOX, FOLFIRI), а также таргетные препараты (Эрбитукс, Бевацизумаб, Панититумаб).

С появлением новых химиопрепаратов открываются возможности их применения в различных вариантах после проведения циторедуктивных операций по поводу колоректального рака. Однако подходы к лечению российской и западной школ принципиально отличаются друг от друга. На сегодняшний день остается много нерешенных вопросов, таких, как например:

начинать ли лечение диссеминированных больных с хирургического этапа, и если да, то какого вида должна быть операция: симптоматическая или циторедуктивная;

какого объема должна быть операция (полная циторедукция или неполная);

когда необходимо выполнять хирургические вмешательства на первичных опухолях и когда на отдаленных метастазах.

В мировой литературе нет разногласий о целесообразности выполнения резекций печени по поводу метастазов колоректального рака (6).

В мировой литературе очень часто обсуждается целесообразность только лекарственного лечения, особенно лечения пациентов мКРР с бессимптомным клиническим течением первичной опухоли. Возникают следующие вопросы: если начинать терапию с химиопрепаратов, то какую именно, агрессивную (ПХТ) либо более щадящую (МХТ); какова должна быть тактика лечения больных с канцероматозом; каков подход должен быть к лечению метастатического рака прямой и ободочной кишки.

В Европе и США онкологи стараются сократить количество оперативных вмешательств у данной группы пациентов, мотивируя это тем, что циторедуктивные операции (ЦРО), обеспечивая минимальную паллиативную выгоду, могут увеличить послеоперационные осложнения и летальность (5,7,8,9). По их мнению, жизнеугрожающие осложнения первичной опухоли, obturационная кишечная непроходимость, перфорация кишки, массивное кровотечение, развиваются не более чем у 20% пациентов, а малоэффективное нерадикальное хирургическое лечение значительно откладывает сроки начала проведения лекарственной терапии, которая является, по их мнению, единственным методом,

позволяющим достоверно увеличить продолжительность жизни у больных этой группы. Однако медиана выживаемости в результате консервативного лечения не превышает 18 месяцев (10,11,12,13,14,15,16).

Среди зарубежных специалистов встречаются сторонники выполнения на первом этапе хирургического вмешательства на первичном очаге.

Исследователи доказали, что после проведения химиотерапии у 22,2% пациентов возникают осложнения со стороны тонкой кишки, в 7,3 % случаев повышается количество осложнений со стороны первичной опухоли, при этом большая часть осложнений (в 88% случаев) – это кишечная непроходимость, а в 18,3% случаев пациентам в дальнейшем требуется оперативное лечение. Кроме того, почти все осложнения приводят к экстренным формированиям обходных анастомозов и стом.

Необходимо отметить, что при выполнении ЦРО уменьшается объем опухолевой массы для повышения эффективности лекарственной терапии. При удалении первичного очага при локализации его в прямой кишке предотвращается развитие осложнений опухолевого процесса (перфорации, кровотечения, непроходимости), что позволяет избежать экстренных операций и снизить частоту периоперационных осложнений.

Данная концепция совпадает с отечественной идеологией лечения диссеминированного колоректального рака, основой которой является максимальное удаление опухоли, т.е. выполнение циторедуктивных операций. (17). Подобные вмешательства на первом этапе предупреждают развитие патогномичных симптомов, таких как потеря веса, боли, анемия, и в результате обеспечивают лучший ответ на лекарственную терапию. При выполнении лапаротомии возможно более точное стадирование, что может предопределять прогноз лечения, например при канцероматозе брюшины.

В 2010 году на Европейском Конгрессе хирургов-онкологов (ESSO) во Франции были доложены результаты 18 ретроспективных исследований и 1 современного метаанализа (всего 8 одиночных центров), в которых сравнивали первичную хирургическую циторедукцию и химиотерапию при бессимптомном течении IV стадии колоректального рака. В исследование были включены 1062 пациента, из которых - 725 пациентов с удалением первичной опухоли и 337 – без удаления первичной опухоли с химиотерапией. Оценка двухлетней выживаемости в первой группе составила 30%, а во второй - лишь 9%. (18).

На Европейском Мультидисциплинарном Конгрессе по лечению колоректального рака в Ницце в 2010 году также были доложены отдаленные результаты лечения больных метастатическим колоректальным раком (Germany group) (ретроспективное исследование, за период 1988-2000 гг. прослежено 26754 пациента). Было показано, что пациенты с резецированной первичной опухолью имели лучшие показатели 1-летней выживаемости и лучшую медиану по сравнению с теми, кому проведена только лекарственная терапия. Так при поражении ободочной кишки 1-летняя выживаемость составила 59%, медиана - 11 месяцев против 2 месяцев без удаления первичной опухоли, а при поражении прямой кишки 1-летняя выживаемость составила 25%, медиана - 16 месяцев.

В России поводом повышенного интереса к лечению данной патологии является с одной стороны неуклонный рост заболеваемости, а с другой - высокая частота запущенности опухолевого процесса и отсутствие улучшения отдаленных результатов. Совершенствование хирургической техники, уменьшение послеоперационных осложнений и летальности, успехи реаниматологии и анестезиологии, появление мощных антибактериальных препаратов, достижения химиотерапии (появление новых препаратов и схем лечения) позволили расширить показания к оперативным вмешательствам при диссеминированных формах колоректального рака. Нельзя не отметить, что понятие «циторедуктивная хирургия» изначально использовалось отечественными учеными в онкогинекологии, когда после удаления первичных опухолей яичников и последующего проведения химиотерапии удавалось достичь значительного увеличения общей выживаемости больных (19). Среди российских хирургов основной приоритет в лечении пациентов с метастатическим колоректальным раком отдается профилактике жизнеугрожающих осложнений от первичного опухолевого очага, и, в первую очередь - механической толстокишечной непроходимости и перфорации кишки. В клинике онкопроктологии РОНЦ мы располагаем результатами ретроспективного исследования с использованием комбинированного лечения у 236 больных с диссеминированными формами колоректального рака. Большинству пациентов (79%) выполнены паллиативные оперативные вмешательства циторедуктивного характера в объеме удаления первичной опухоли (ЦРО), остальным - симптоматические операции (21%), при которых формировались обходные анастомозы или противоестественный задний проход

(СО). У 62 больных (33%), подвергшихся циторедуктивным операциям, зарегистрировано осложненное течение опухолевого процесса: у 41 больного (21,8%) - кишечная непроходимость, у 10 (5,3%) - токсико-анемический синдром и у 8 (4,2%) – перифокальное воспаление. Проанализировав данные исследования нашей клиники, четко обоснована целесообразность выполнения циторедуктивных операций в объеме удаления первичного очага даже у больных с множественными метастазами в печень и/или другие органы.

При анализе отдаленных результатов показано, что при выполнении циторедуктивных операций от одного до двух лет прожили **18,2±4,6 %**, при медиане выживаемости 9,9 месяца по сравнению с выполнением симптоматических операций - **4,7±4,6%** (медиана - 5,4 месяца). Данные статистически достоверны ($p<0,05$). Рисунок 1.

Таким образом, при диссеминированном опухолевом процессе удаление первичного очага в 3,9 раза увеличивает двухлетнюю выживаемость. Следует отметить, что пятилетний срок наблюдения без дополнительной лекарственной терапии не пережил ни один из пациентов как при выполнении циторедуктивных, так и при симптоматических операциях. При удалении первичного очага открываются возможности

для других методов специфического лечения: от различного вида резекций отдаленных органов, пораженных метастазами, до малоинвазивных высокотехнологических деструкций (термоабляции, эндоскопических резекций), что в свою очередь создает благоприятные условия для проведения дополнительной химиотерапии (второй и третьей линии). Проведение послеоперационной полихимиотерапии после циторедуктивных операций позволило улучшить 2-х летние результаты **до 52,7±13,4%**, и получить пятилетнюю выживаемость у 17,9±8,0% пациентов. (табл. 1, рис.2).

Медиана выживаемости составила 23,4 месяца, при $p<0,05$ (Log-Rank Test 0,00192). При этом частота послеоперационных осложнений и летальности не превышает таковых при выполнении радикальных вмешательств, что составило 18% и 3% соответственно. Это крайне важно при выборе паллиативного вмешательства. (Ю.А. Барсуков, В.А. Алиев, А.В. Николаев с соавт., 2006).

Хирургические вмешательства по поводу первичной опухоли необходимо выполнять в специализированном учреждении в соответствии с соблюдением принципов онкологической абластики в зависимости от анатомической локализации опухоли без риска возможных послеоперационных осложнений и летальности. Тенденция

Рис. 1. Показатели общей выживаемости в зависимости от объема хирургического вмешательства без лекарственной терапии.

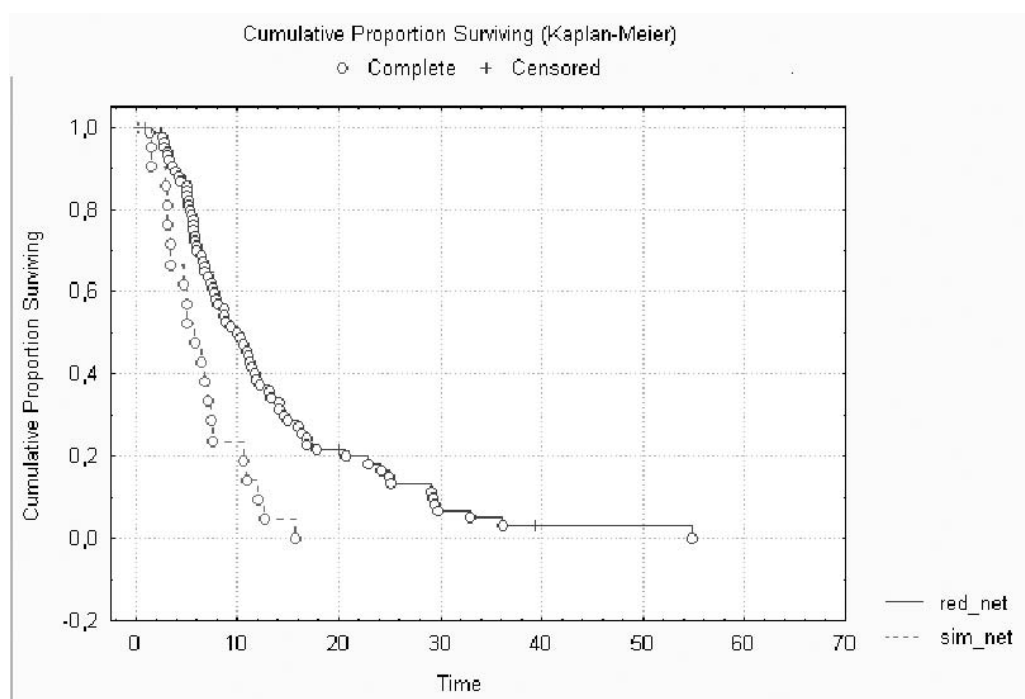


Таблица 1. Динамика общей пятилетней выживаемости больных в зависимости от метода лечения и вида операции (Chi-square = 19,96702 df = 3 (p = 0,00017)).

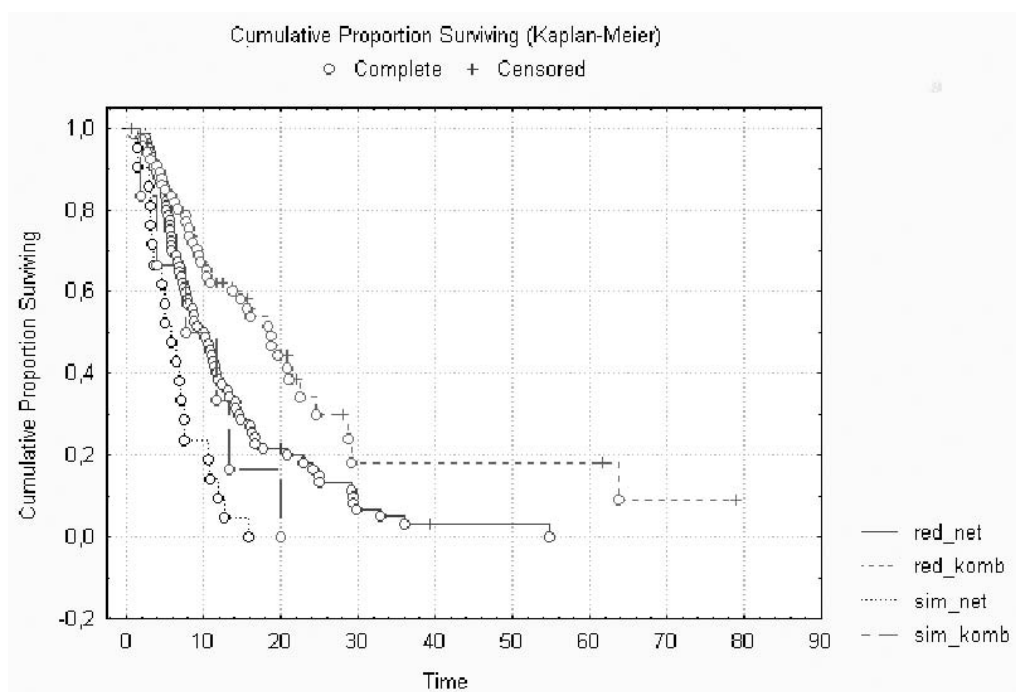
Интервал наблюдения	I гр. ЦРО +ХТ n=77	II гр. ЦРО n=105	III гр. СО+ХТ n=10	IV гр. СО n=37
до 1 года	62,0±6,1%	38,6±5,6%	33,3±19,2%	9,5±6,4%
2 года	34,2±7,5%	18,2±4,6%	16,6±15,2%	4,7±4,6%
3 года	17,9±8,0%	4,9±2,7%	0,0	0,0
4 года	17,9±8,0%	3,3±2,2%		
5 лет	17,9±8,0%	0,0		

к расширению показаний к удалению резектабельных метастазов в печени при резектабельной первичной опухоли поддерживается большинством школ онкохирургов после публикации первых успешных результатов такого метода лечения (М.А. Adson, et al, 1984; K.S. Hughes et al 1986; Ю.И. Патютко с соавт. 2000). Выполнение оперативных вмешательств, как на первичном очаге, так и на отдаленных метастазах в программе комбинированного лечения только при условии R0- резекций увеличивает продолжительность жизни и позволяет получить пятилетнюю выживаемость. (20,21,22,)

В настоящее время отмечена тенденция к расширению показаний для хирургического ле-

чения диссеминированного колоректального рака при наличии потенциально резектабельных отдалённых метастазов и к снижению количества операций по поводу неоперабельных диссеминированных опухолей. Крайне важным является выбор метода хирургического вмешательства, причем риск хирургической операции при наличии отдаленных метастазов не должен превышать риск радикального лечения. Особенно часто возникает вопрос, каким пациентам с синхронными отдаленными метастазами и когда целесообразно выполнять симптоматические или циторедуктивные операции при распространении первичной опухоли за пределы органа (Т₄). Касательно лечения рака прямой кишки с

Рис. 2. Показатели общей выживаемости больных при различных методах лечения.



синхронными отдаленными метастазами до сих пор не имеется ни единых выбранных стандартов, ни унифицированной тактики. В современной литературе недостаточно полно, а порой и противоречиво, отражены вопросы, касающиеся возможностей улучшения отдаленных результатов лечения у больных с диссеминированным раком прямой кишки. Метастатический рак прямой кишки (МРПК), на наш взгляд, - это болезнь, требующая своих лечебных подходов, что обусловлено одновременно высоким риском, как прогрессирования системного заболевания, так и развития местного рецидива опухоли.

Таким образом, выполнение оптимальной и рациональной циторедукции на различных этапах комбинированного и комплексного лечения метастатического колоректального рака без сомнений оправдано и целесообразно. Отсутствие большого количества публикаций при раке прямой кишки с отдаленными метастазами требует тщательной оценки данной проблемы, а создание и реализация современных комплексных программ и схем лечения позволит улучшить не только выживаемость, но качество жизни у этой тяжелой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. М.И.Давыдов, Е.М. Аксель. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009г.
2. Ю.А. Барсуков с соавт., «Циторедуктивные операции при метастатическом колоректальном раке», ж. «Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2007, № 3 с.15-1,
3. Wittekind C., Compton C., Quirke P., Nagtegaal I., Merkel S., Hermanek P. and Sobin L. H. (2009), A uniform residual tumor (R) classification. *Cancer*, 115: 3483–3488. doi: 10.1002/cncr.24320
4. Кныш В.И. «Рак прямой и ободочной кишки». Москва. «Медицина», 1997 г., стр. 5, стр. 259-263.
5. Переводчикова Н.И. «Химиотерапия диссеминированного колоректального рака.»// Человек и здоровье. – М., 2000.Ю.И. Патютко, Е.С. Чучуев, Д.В. Подлужный, А.Н. Поляков, М.Г. Агафонова. Хирургическая тактика в лечении колоректального рака с синхронными метастазами в печень. Онкологическая колопроктология 2011, №2, стр. 13.
6. Tebbutt NC, Norman AR, Cunningham D, et al. «Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases.» *Ann Surg Oncol*. 2003;52 (4): 568-73;
7. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, et al. «Asymptomatic colorectal cancer with unresectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy?»; *Ann Surg Oncol*. 2007; 14(2):766-70

8. Scheer M. G. W. , Sloots C. E. J., G. J. van der Wilt2 & T. J. M. Ruers / *Ann of Oncol*. Advance Access published July 28, 2008.«Management of patients with asymptomatic colorectal cancer and synchronous irresectable metastases.

9. Scoggins CR, Meszoely IM, Blanke CD, Beauchamp RD, Leach SD. «Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease»/*Ann Surg Oncol*. 1999; 6 (7):651-7.
10. Naredi P. Databases of hepatic resection for metastatic colorectal cancer—useful aids for clinical decision-making. *Surg Oncol*. 2008 Jul;17(1):15-6. Epub 2008 Jan 9.
11. Nash GM, Saltz LB, Kemeny NE, et al.; Radical resection of rectal cancer primary tumor provides effective local therapy in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol* 2002 Dec; 9(10) :954-60.
12. Ruo L, DeMatteo RP, Blumgart LH. The role of adjuvant therapy after liver resection for colorectal cancer metastases. *Clin Colorectal Cancer*. 2001 Nov;1(3):154-66; discussion 167-8.
13. Galizia G, Lieto E, Orditura M, Castellano P, Imperatore V, Pinto M, Zamboli A. First-line chemotherapy vs bowel tumor resection plus chemotherapy for patients with unresectable synchronous colorectal hepatic metastases. *Arch Surg*. 2008 Apr;143(4):352-8; discussion 358.
14. Wittekind C., Compton C., Quirke P., Nagtegaal I., Merkel S., Hermanek P., Sobin L. H. *Cancer*. Volume 115, Issue 15, pages 3483–3488, 1 August 2009.
15. A.P. Stittwel et al., *Word J. Surgery* 2010; 34-797-807 ESSO. Bordeaux, 2010.
16. Савина И.А., Моисеенко В.М., Васильев С.В., Симонов Н.Н. «Показатели выживаемости больных раком ободочной кишки с отдаленными метастазами после операций различного объема.» // Журнал. «Вопросы онкологии». – 2003. – Т. 49. – №3. – С. 340-345.
17. Temple I et. Al. *Cl. Oncology* 2004; 17; 3475-84 Метаанализ, ESSO. Bordeaux, 2010.
18. Бохман Я.В, Лившиц М.А., Винокуров В.Л. «Новые подходы к лечению гинекологического рака». Санкт-Петербург. «Гиппократ» 1993г. Стр 18.
19. R. Adam, «The importance of visceral metastasectomy in colorectal cancer», *An. Oncol.*, 2000, Vol. 11, p. 29-36;
20. G. Poston, «Overview of colorectal cancer with synchronous liver metastases: what order of treatment», *European Jour. of SURGICAL ONCOLOGY* 14th Congress of the ESSO Hague, Netherlands, 2008, Vol.9, poster 175, p.1040;
21. Вашакмадзе Л.А., Трахтеберг А.Х., Сидоров Д.В., Пикин О.В., Хомяков В.М. «Циторедуктивные операции в лечении метастатического колоректального рака.» // Материалы 4 Всероссийского съезда онкологов. Ростов, 2005. – С. 279-280.

Значимый прогресс в решении проблемы рака толстой кишки

А.М. ГАРИН

ФГБУ РОНЦ им. Блохина РАМН, Москва

С 1978 года заболеваемость раком толстой кишки (РТК) снижается в ряде стран Западной Европы, США, Канаде, Австралии, увеличивается в Китае, других странах Азии, в Южной Америке, Африке. (Center et al. 2009). В России прирост абсолютного числа заболевших с 2004 по 2009 год составил 11,3% для РОК и 9,9% для РПК. (Давыдов М.И., Аксель Е.М. 2011). Скрининг, ранняя диагностика, молекулярная биология, создание и использование таргетных лекарств – направления, развитие которых приведет к успешному контролю смертности от рака толстой кишки.

Ключевые слова: рак толстой кишки, прогресс в лечении

С 1978 года заболеваемость раком толстой кишки (РТК) снижается в ряде стран Западной Европы, США, Канаде, Австралии, увеличивается в Китае, других странах Азии, в Южной Америке, Африке. (Center et al. 2009). В России прирост абсолютного числа заболевших с 2004 по 2009 год составил 11,3% для РОК и 9,9% для РПК. (Давыдов М.И., Аксель Е.М. 2011).

Основным «инструментом» контроля заболеваемости РТК в этих странах является скрининг населения старше 50 лет. Колоноскопия оптическая и виртуальная, сигмоидоскопия позволяют выявлять полипы >1см и удалять их.

Охарактеризованы аденоматозные неопластические полипы – тубулярные, ворсинчатые и тубулярно – ворсинчатые, которые подлежат удалению и не неопластические полипы, не имеющие потенциала малигнизации, - гиперпластические, гамартомы, лимфоидные агрегаты, воспалительные. (Colluci 2003).

Риск малигнизации полипов коррелируется с их размером - <1см в 0,07%; 1 – 2 см – в 2%; > 2см – в 19%. (Odom et al 2005).

Тестирование населения на скрытую кровь в кале FOBТ, FIT позволяет выявлять полипы более 2 см (меньшие не кровоточат) и ранние формы рака. Таким образом, анализы на скрытую кровь, улучшая раннюю диагностику, уменьшают показатели смертности от РТК на 50%, но не влияют на заболеваемость. (Baxter et al. 2009).

Представляет пока исследовательский интерес изучение ДНК в эксфолиативном материале из опухолей или аденом. В образцах кала боль-

ных РТК обнаруживается панель из 15 мутированных генов (K – ras, p53, bat 26 и др.) в 91%; в кале пациентов с неопластическими полипами >1см – в 82%; у людей с нормальной колоноскопической картиной кишечника - в 7%. (Ahlquist et al. 2000. Sicklick et al. 2009).

К серьезным достижениям молекулярной онкологии относят расшифровку фазности канцерогенеза в толстой кишке и генной ответственности (их мутационных повреждений) за каждый из этапов становления спонтанного и наследственного рака. Молекулярные изменения служат основой для создания рациональной таргетной терапии всех форм опухолей и РТК в частности.

Прогресс хирургии РОК (метода, способного излечить больных) связан, главным образом, с повсеместным внедрением лапароскопической гемиколэктомии. В 90 – годах высказывалась озабоченность о показанности этого метода операции при РОК из – за неадекватности удаления лимфатических узлов, продолжительности операции, трудностей осмотра соседних органов, увеличения риска диссеминации. (Wexner et al. 1993).

В 2007 году завершено рандомизированное исследование COST с участием 872 больных РОК, подвергнутых либо открытой, либо эндоскопической операции.

По результатам исследования:

5 – летняя безрецидивная выживаемость составила 68,4% и 69,2%, $p = 0,93$;

общая выживаемость составила 74,6% и 76,4%, $p = 0,947$;

послеоперационный период был короче после эндоскопической операции, осложнения встречались с одинаковой частотой.

Основной вывод – лапароскопическая гемиколэктомия одинаково безопасна и эффективна, как и открытая операция при резектабельном РПК. (Fleshman et al. 2007).

Важным для стадирования и тактики лечения является удаление для последующего гистологического исследования не менее 12 лимфатических узлов, при изучении меньшего числа узлов операция считается не оптимальной. (Tekkis et al. 2006).

Тотальная Мезоректальная Эксцизия (ТМЕ) признана стандартом хирургического лечения рака прямой кишки. По данным многих онкологических центров после ТМЕ частота локорегиональных рецидивов снижается до 6,5%, при других операциях при РПК рецидивы регистрируются в диапазоне 14 – 40%. (Ridgway a. Darzi 2003).

Адьювантная терапия РПК III стадии по схемам FOLFOX, FLOX, XELOX улучшают показатели безрецидивной выживаемости на 7,5%, а 6 – летней общей выживаемости на 4,4% по сравнению с адьювантным режимом «фторурацил + лейковорин» (FULV). Режимы на основе иринотекана для адьювантной терапии не используются из-за большей токсичности. (Van Cutsem et al. 2009).

Для адьювантной терапии РПК III стадии у больных старше 70 лет используются режим FUFA или кселода (монотерапия).

При РПК II стадии ASCO рекомендует адьювантную химиотерапию при низкой дифференцировке опухолей, при T4, при перфорациях или непроходимости, при неадекватном исследовании лимфатических узлов. (Benson et al. 2004). Показано также, что делеция 18q является плохим прогностическим признаком, требующим адьюванта. (Westra et al. 2004).

Большинство исследователей считают, что предоперационная (неоадьювантная) химиолучевая терапия предпочтительней при РПК, чем послеоперационная адьювантная терапия, поскольку после нео чаще удается выполнить сфинктеросохраняющие операции. В Германском исследовании сравнивалась эффективность и толерантность пред- и послеоперационной химиолучевой терапии (FU 4 цикла + 50 Gy). Рецидивы возникли в 6% и 13% $p = 0,006$, токсичность III и IV степени соответственно в 4% и 12%. (Sauer et al. 2004).

Группа EORTC сравнила результаты предоперационной лучевой терапии и предоперационной химиолучевой терапии при РПК ($n = 1011$). Локальные рецидивы возникли у 17% и 8%, $p = 0,002$. (Bosset et al. 2006).

Замена режима FULV на схемы с участием оха, ири, сар, Bv улучшили непосредственные и отдаленные результаты неоадьювантной терапии местно распространенного РПК. (Ghearhart a. Ahuja 2012).

РПК метастазирует изолированно в печень в 25% случаев. Нелеченные метастазы в печень абсолютно фатальны. Резекция метастазов в печень без химиотерапии приводит к 5 – летней выживаемости в 30%. (Seifert et al. 2000). Общая 5 – летняя выживаемость больных с метастазами РПК в печень после химиотерапии по одной из указанных схем (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, FOLFOX-FIRI) и последующей операции – 40%, медиана выживаемости 36 – 46 месяцев. (Adam 2004, Fal-lone et al. 2007. Taberno 2007).

В сообщении Folprecht et al. в 2010 было указано, что добавление цетуксимаба к активным режимам химиотерапии повышает результативность лечения при печеночных метастазах РПК до 57 – 68% и резектабельность до 60%.

Из химиотерапевтических препаратов для лечения метастатического рака толстой кишки используются основные препараты: фторурацил, капецитабин, оксалиплатин, иринотекан, могут применяться: томудекс, митомицин, тегафур, S-1; из таргетных препаратов: бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб, афлиберцепт, регорафениб.

В 1 –ой линии терапии метастатического РПК назначаются комбинации FOLFOX4, FOLFOX6, XELOX, FULV иногда FOLFIRI. Эффект в диапазоне 39 – 49%, время до прогрессирования 8 – 9 месяцев, медиана выживаемости 14 – 20 месяцев. (Blanke et al 2011).

С недавнего времени применяется режим FOLFOX-FIRI. В рандомизированном исследовании сравнивался эффект во 2 – ой линии терапии режимов FOLFOX-FIRI и FOLFIRI: эффект 60% и 34%, время до прогрессирования 9,8 мес. и 6,9 мес., общая выживаемость 22,6 мес. и 16,7 мес. соответственно. (Falkone et al. 2007).

Назначаются и другие режимы на основе иринотекана – IFL, IROX, XELIRI.

В арсенале таргетной терапии метастатического РПК – бевацизумаб.

В исследовании Hurwitz et al. в 2004 были показаны следующие результаты: при сравнении режимов IFL и IFL+BV противоопухолевый эффект составил 35% и 45%, $p = 0,004$, время до прогрессирования – 6,2 мес. и 10,6 мес., $p = 0,001$, общая выживаемость – 15,6 мес. и 20,3 мес. Соответственно. $n = 813$.

Увеличение времени до прогрессирования достигается и при сочетании FOLFOX/XELOX режимов с BV: HR=0.83, медиана безрецидивной

выживаемости в группах без BV - 8 мес., с BV – 9,4 мес. $p = 0,0023$.

BV эффективен и при добавлении к 2 – ой линии химиотерапии мРТК (на основе iri), общая выживаемость - 9,8 мес.(без BV) и 11,2 мес. (с BV). $HR=0,82$, $p=0,006$. (Andre et al. 2012).

Смена химиотерапии на основе FU, примененной вместе с BV, на другой режим на основе IRI и продолжении введения BV повысило общую выживаемость в сравнении с чисто химиотерапевтическим контролем, независимо от статуса k – ras. $HR = 0.70$ (Van Cutsem et al. 2012).

Цетуксимаб и панитумумаб продлевают время до прогрессирования у пациентов с мРТК в 1 – ой линии ($HR 0,68$, $p = 0,002$ и $HR 0,80$ $p=0,002$) и 2 –ой линии терапии в комбинациях с режимами FOLFOX и FOLFIRI лишь у пациентов с диким геном Wild K- ras . (Van Cutsem et al. 2009, Siena et al. 2010, Peeters et al. 2010).

Афлиберцепт – новый гибридный таргетный препарат, состоящий из рецепторов VEGF 1 и 2 и человеческого IgG Fc, увеличивает продолжительность жизни многократно леченых больных в сравнении с плацебо $HR = 0,82$, $p = 0,003$. (Tab-

ernero et al . 2011).

Новый мультикиназный ингибитор регорафениб (REGORAFENIB) в сентябре 2012 года разрешен FDA для лечения мРТК на основании международного исследования, выявившего достоверное повышение HR при общей ($HR = 0.77$) и безрецидивной выживаемости ($HR = 0.50$) у многократно леченых больных (после 3 и 4 линии терапии) в сравнении с получавшими плацебо. (Sobrero et al. 2012).

С 1975 по 2007 годы 5 – летняя выживаемость больных РТК в США повысилась с 50% до 65%. Больные с локальным РТК выявляются при первичной диагностике в 39% случаев, выживают 90%; пациенты с регионарным опухолевым вовлечением лимфатических узлов диагностируются в 37% случаев, 5 – летняя выживаемость - 70%; отдаленные метастазы обнаруживаются у 19% больных при первичной диагностике, выживают 12%.(Brenner et al. 2007).

Скрининг, ранняя диагностика, молекулярная биология, создание и использование таргетных лекарств – направления, развитие которых приведет и нашу страну к более успешному контролю смертности от рака толстой кишки.

Рак среднеампулярного отдела прямой кишки — какую операцию выбрать? Брюшно-анальная резекция прямой кишки

В.Ф. КУЛИКОВСКИЙ, Д.А. СТОРОЖИЛОВ

Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород

Брюшно-анальная резекция — это последняя из возможных органосохраняющих операций, которую можно выполнить при среднеампулярном раке прямой кишки. Применение данной операции обосновано для пациентов с протяженностью профиля анального сфинктера в покое более 5 см при опухоли 7–8 см по данным жесткой ректоскопии; в случаях, если для соблюдения необходимой латеральной и дистальной границы резекции отсутствует адекватный визуальный контроль и высока вероятность повреждения тазовых анатомических структур, а также будет нанесена травма опухоли из-за значительной тракции кишки; в случаях, если происходит сверхрадикальное удаление прямой кишки в дистальном направлении с удалением внутреннего сфинктера.

Данный вариант операции не является органосохраняющим и пациент обречен на пассивную форму анального недержания.

Ключевые слова: рак прямой кишки, брюшно-анальная резекция, передняя резекция прямой кишки.

Актуальность. Оперативное лечение среднеампулярного рака прямой кишки не простая задача для врача любой хирургической специальности. Имеющиеся технические трудности при выполнении манипуляций в глубине малого таза, возникающие в связи с этим послеоперационные осложнения, рецидивы заболевания и не всегда удовлетворительные функциональные результаты лечения заставляют решать множественные противоречивые задачи.

Задачи. У хирурга при раке данной локализации две основные задачи: онкологическая и органосохраняющая. Онкологическая составляющая заключается в соблюдении достаточной латеральной границы резекции, а именно в выполнении тотальной мезоректумэктомии, а также обеспечение адекватной дистальной границы резекции с соблюдением правил абластики и наложением колоректального анастомоза. Органосохраняющая составляющая заключается в сохранении естественного пассажа кишечного содержимого через заднепроходное отверстие с адекватной функцией анального держания.

Выполнение данных задач зависит от взаимного сочетания и выраженности двух основных факторов: конституциональных особенностей строения малого таза и размера опухоли. Большая опухоль и узкий таз ограничивают соблюдение правила

абластики «no touch operation» для профилактики интраоперационной и лимфогематогенной диссеминации опухолевых клеток и уменьшения частоты локорегиональных метастазов. Кроме этого увеличивается риск повреждения соседних органов, артериовенозных и нервных сплетений.

Для решения данной проблемы большинством хирургов выполняются брюшно-анальная или низкая передняя резекция прямой кишки.

Техническая сторона вопроса. Используя современные ранорасширители, электрохирургические инструменты с удлиненными насадками, аппараты для пересечения дистальной части кишки в глубине малого таза, а также циркулярные сшивающие аппараты для наложения анастомоза, операцию, с минимальной кровопотерей, можно выполнить только из лапаротомного доступа, т. е. низкую переднюю резекцию прямой кишки. Однако всегда ли это возможно и что может этому помешать?

Противоречивая ситуация. При выполнении тотальной мезоректумэктомии операционный препарат представляет собой цилиндр, изогнутый в сагиттальной плоскости вперед. Проводя десекцию по границе между висцеральной фасцией прямой кишки и париетальной фасцией таза сбоку от кишки, визуальная оптическая ось глаза совпадает с латеральной границей резекции и направлением инструмента. Однако по передней и задней по-

верхностям латеральная граница резекции изгибается вперед, что требует дополнительной, зачастую весьма значительной тракции кишки с опухолью и окружающих тканей. Возникает вопрос, всегда ли это возможно выполнить при больших размерах опухоли и узком тазе без угрозы диссеминации опухолевых клеток и риске ятрогенного повреждения и нужно ли это делать?

Противоречивая ситуация. Для того чтобы обеспечить дистальную границу резекции на расстоянии не менее 2 см от нижнего края опухоли необходимо не просто выделить и пересечь кишку, а обойти опухоль со всех сторон. Визуальная оптическая ось глаза и инструмент хирурга прямая линия, которая направлена по касательной к наиболее выступающей части опухоли. Возникает вопрос, всегда ли это возможно при больших размерах опухоли и узком тазе? Очевидно, что для достижения данной цели, необходима дополнительная тракция кишки в краниальном направлении с втяжением анальной воронки в полость малого таза. Однако возникает вероятность сверх радикального удаления прямой кишки в дистальном направлении с наложением не колоректального, а колоанального

анастомоза. Вопрос: к чему это может привести и нужно ли это делать в данной ситуации?

Осложнения. Брюшно-анальная резекция прямой кишки в большинстве случаев заканчивается наложением колоанального анастомоза или низведением сигмовидной кишки в анальный канал с избытком. В обоих случаях правомочен вопрос о наложении превентивной стомы из-за высокого риска возникновения послеоперационных осложнений. По данным литературы частота несостоятельности колоанального анастомоза составляет 7 - 31%, абсцессы малого таза 5 - 35%, стриктуры колоанального анастомоза 15 - 26%, некроз низведенной с избытком кишки 2 - 21%, анальное недержание 10 - 26 % с послеоперационной летальностью от 4 до 13%.

Онкологическая составляющая вопроса. Проводя сравнительный анализ основных результатов лечения, а именно частоту возникновения локорегиональных метастазов и пятилетнюю выживаемость, брюшно-анальная резекция не уступает по этим показателям низкой передней. Однако для объективной оценки брюшно-анальной резекции, необходимо остановиться не на положительных

Таблица 1.

Динамика сократительной функции сфинктерного аппарата у пациентов после брюшно-анальной резекции прямой кишки

	% снижения	
Наружный анальный сфинктер		
Средняя амплитуда волевого сокращения (мм рт. ст.)	25,6 ± 1,9	P < 0,05
Средняя длительность волевого сокращения (сек.)	27,2 ± 1,8	P < 0,05
Векторный объем профиля анального сфинктера при волевом сокращении (мм рт. ст. ² × см)	19,5 ± 1,1	P < 0,05
Средняя амплитуда профиля анального сфинктера при волевом сокращении (мм рт. ст.)	19,3 ± 1,4	P < 0,05
Средняя протяженность профиля анального сфинктера при волевом сокращении (см)	19,7 ± 1,0	P < 0,05
Амплитуда электрической активности в покое (мкВ)	12,7 ± 1,2	P < 0,01
Частоты колебания биопотенциалов в покое (Гц)	12,4 ± 1,1	P < 0,01
Амплитуда электрической активности при волевом сокращении (мкВ)	7,9 ± 0,8	P < 0,05
Время рекрутирования мотонейронов (мсек.)	8,3 ± 0,9	P < 0,05
Внутренний анальный сфинктер		
Давление на уровне внутреннего сфинктера в покое (мм рт. ст.)	51,8 ± 2,2	P < 0,01
Медленные волны тонической активности	отсутствуют	
Ультрамедленные волны тонической активности	отсутствуют	

моментах данной операции, а более подробно разобраны её недостатки.

Функциональная составляющая вопроса. Частая, многомоментная дефекация и недержание кишечного содержимого без ощущения позывов с чувством неполного опорожнения получили название «синдрома низкой передней резекции прямой кишки».

Материал и методы исследования. Для изучения данной проблемы мы проанализировали функциональные результаты лечения у 98 больных после брюшно-анальной резекции и у 82 больных после низкой передней резекции прямой кишки прооперированных в БОКБ Святителя Иоасафа в период с 1998 по 2011 год.

В данном исследовании группы оценены на однородность по полу, возрасту, по гистологическому строению и степени дифференцировки опухолевых клеток, по степени выраженности и распространению онкологического процесса.

Основные критерии включения: локализация нижнего края опухоли выше 6 см и ниже 12 см по данным жесткой ректоскопии, прохождение предоперационного курса лучевой терапии и наличие 18 месяцев безрецидивного течения заболевания. Основные критерии исключения: несостоятельность колоректального анастомоза и гнойно-септические осложнения в тазовой области.

Основной объем исследований осуществлен на полифункциональном лечебно-диагностическом комплексе «Polygraf ID» американской фирмы «Medtronic» с оценкой 34 показателей сократительной, рефлекторной, сенсорной и накопительной функций при проведении аноректальной манометрии, профилометрии анального сфинктера с дополнительной электромиографией.

Результаты собственных исследований (кратко по четырём основным функциям).

Изменения сократительной функции наружного и внутреннего сфинктеров представлены в таб. 1.

После брюшно-анальной резекции снижение сократительной активности наружного сфинктера прослеживается только на ранних сроках послеоперационного периода и через 4 - 6 месяцев не видно достоверной разницы в функциональных показателях между двумя операциями. Нарушения тонической активности внутреннего сфинктера стойкие и продолжительные и только к 9 - 12 месяцам после операции приближаются к показателям после низкой передней резекции (у которых изменения были весьма незначительны – около 2 – 3 % от нормы).

Рефлекторная функция. Как после брюшно-анальной, так и после низкой передней резекции ректо-анальный ингибиторный рефлекс отсутство-

вал у всех больных. Появление нового коло-анального ингибиторного рефлекса происходит не ранее 9 – 12 месяцев вне зависимости от выполненной операции со значительным увеличением порога рефлекса, его латентного периода, и снижением средней амплитуды и продолжительности.

Сенсорная функция. Субъективные пороги чувствительности были существенно снижены без достоверной разницы между двумя операциями: порог первого ощущения - на 22 - 24%, порог первого позыва к дефекации - на 36 - 39% и максимально терпимого объема - на 48 - 51% с уменьшением диапазона между ними.

Накопительная функция. В данном исследовании мы не выявили разницы в характеристиках накопительной функции. Как после брюшно-анальной, так и после низкой передней резекции, показатели адаптационной способности кишки были одинаково увеличены: величина максимального давления на 33 - 36%, время адаптации на 43 - 46% и уровень остаточного давления на 51 - 54%. Аналогичная ситуация с показателями эластичности: коэффициент эластичности снижен на 32 - 35% и порог сократительного ответа на 24 - 26%.

Сенсорная и накопительная функции в двух группах восстанавливаются не ранее 9 – 12 месяцев, при этом мы не выявили достоверной разницы в показателях между двумя операциями.

Причина более худших функциональных результатов брюшно-анальной резекции по сравнению с низкой передней - в нарушении тонической активности наружного сфинктера в течении 4 - 6 месяцев и внутреннего сфинктера в течении 9 – 12 месяцев после операции.

Противоречивая ситуация. Нас заинтересовал другой парадокс. У 9 (9,2%) больных после брюшно-анальной и у 5 (6,1%) больных после низкой передней резекции прямой кишки отсутствовала вообще какая-то динамика на протяжении всего периода наблюдения. Почему вне зависимости от вида операции вообще не наступает восстановление функции анального держания?

Для ответа на этот вопрос мы провели сопоставительную оценку динамики восстановления накопительной и сенсорной функций со сроками появления тонической активности внутреннего сфинктера и коло-анального ингибиторного рефлекса, и пришли к следующему выводу.

У всех больных с достаточной накопительной и сенсорной функцией кишки присутствовал коло-анальный рефлекс и была удовлетворительная тоническая активность внутреннего сфинктера. В то же время у больных с неполноценной накопительной и сенсорной функцией кишки отмечается значительное снижение тонической активности

внутреннего сфинктера с отсутствием его рефлекторной активности.

Внутренний сфинктер - это главное звено между анальным и кишечным компонентами держания, при удалении которого любая операция не является органосохраняющей.

Причиной наших плохих результатов является удаление внутреннего сфинктера при выполнении промежностного этапа брюшно-анальной резекции и его аналогичное удаление при наложении очень низкого, аппаратного колоанального анастомоза во время низкой передней резекции прямой кишки.

Противоречивая ситуация. Последний вопрос: какова функциональная длина анального канала?

При анализе 1684 профилометрий за 11 лет средняя длина профиля анального сфинктера в состоянии покоя составила 4,2 см. При этом у 14,8% пациентов функциональная длина анального сфинктера была более 5 см. У таких пациентов осуществление достаточной дистальной границы резекции при локализации опухоли на 7 см без удаления внутреннего сфинктера при низкой передней резекции весьма проблематично даже при небольших опухолях. В данной ситуации брюшно-анальная резекция имеет определенное преимущество. При визуальном контроле есть возможность выделить слизистую анального канала и пересечь кишку выше внутреннего анального сфинктера, сохранив основное патогенетическое звено органосохраняющих операций при среднеампулярном раке прямой кишки.

Выводы. Брюшно-анальная резекция прямой кишки - это последняя из возможных органосохраняющих операций при среднеампулярном раке. Обладая достаточной онкологической радикальностью, уступает по функциональным результатам низкой передней резекции из-за нарушения тонической активности наружного и внутреннего сфинктера и имеет достаточно высокий процент послеоперационных осложнений.

На современном этапе технического оснащения хирурга в подавляющем большинстве случаев можно выполнить органосохраняющую операцию при среднеампулярном раке только из лапаротомного доступа. Однако по нашему мнению брюшно-анальная резекция прямой кишки имеет право на существование, являясь не желаемой, а вынужденной необходимостью. Применение данной операции обосновано в следующих ситуациях:

- у пациентов с протяженностью профиля анального сфинктера в покое более 5 см при среднеампулярном раке на 7 – 8 см по данным жесткой ректоскопии;
- если для соблюдения необходимой лате-

ральной и дистальной границы резекции отсутствует адекватный визуальный контроль и высока вероятность повреждения тазовых анатомических структур, а также будет нанесена травма (кускование) опухоли из-за значительной тракции кишки;

- если из-за особенностей хирургической анатомии происходит сверхрадикальное удаление прямой кишки в дистальном направлении с вхождением в пространство между внутренним и наружным сфинктерами и наложением аппаратного колоанального анастомоза. В данной ситуации удаляется внутренний сфинктер – основной элемент, который осуществляет взаимосвязь между анальным и кишечным компонентами держания. Данный вариант операции не является органосохраняющим и пациент обречен на пассивную форму анального недержания. Реабилитация таких пациентов, особенно с повышенной моторной функцией ободочной кишки, крайне затруднительна и ведет к инвалидности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kovanyi-Holzer B. The history of rectal resection: The quest for sphincter preservation // Intersphincteric Resection for Low Rectal Tumors – 2012. – P.65-72
2. Pucciani F, Ringressi M. N. Obstructed defecation: the role of anorectal manometry // Techniques in Coloproctology – 2012. – Vol. 16. – Num. 1. – P.67-72
3. Han F, Li H, Zheng D. et al. A new sphincter-preserving operation for low rectal cancer: ultralow anterior resection and colorectal/coloanal anastomosis by supporting bundling-up method Kennedy J T, McOmish D, Bennett RC. et al. International Journal of Colorectal Disease – 2010. – Vol. 25. – Num. 7. – P. 873-880
4. Doglietto GB, Ratto C, Parello A. et al. Rectal Resection // Fecal Incontinence – 2007. – Sec.IV. – P.241-249
5. Kennedy JT, McOmish D, Bennett RC. et al. Abdomino-anal pull-through resection of the rectum // British Journal of Surgery – 1970. – Vol. 57. – Iss. 8. – P.589–596
6. Delaini G, Scaglia M, Colucci G. et al. Functional Results of Sphincter-Preserving Operations for Rectal Cancer // Rectal Cancer – 2005. – P.147-155
7. Wu JS, Fazio VW. Management of rectal cancer // Journal of Gastrointestinal Surgery – 2004. – Vol. 8. – Num. 2. – P.139-149
8. Inoue Y, Kusunoki M. Resection of rectal cancer: A historical review // Surgery Today – 2010. – Vol. 40. – Num. 6. – P.501-506
9. Tonelli F, Garcea A, Batignani G. Different role of the colonic pouch for low anterior resection and coloanal anastomosis // Techniques in Coloproctology - 2005. – Vol. 9. – Num. 1. – P. 15-20
10. Schiessel R. Do we need a pouch after intersphincteric resection? // Intersphincteric Resection for Low Rectal Tumors – 2012. – Part 4. – P.173-176

Опыт использования внутрипросветной брахитерапии в комплексном лечении рака пищевода

Е.В. ЛЕВЧЕНКО, С.Ю. ДВОРЕЦКИЙ, С.В. КАНАЕВ, А.М. ЩЕРБАКОВ, А.С. БАРЧУК,
Е.И. ТЮРЯЕВА, З.А. РАДЖАБОВА, А.И. СЕМЕНОВА, И.В. КОМАРОВ, А.А. АВАНЕСЯН

ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург

Для лечения рака грудного отдела пищевода был применен метод индукционной химиолучевой терапии (ХЛТ) с использованием внутрипросветной брахитерапии (БТ). С июня 2008г. по август 2012г. в исследование было включено 32 пациента, средний возраст которых составлял $54,3 \pm 1,3$ года). Протяженность первичной опухоли до 6 см определена у 11, более 6 см - у 21 пациента. Индукционная терапия включала в себя три сеанса БТ (7Gy X 3; q7d) и два цикла химиотерапии (PF; q28d). Проведенная ХЛТ у 2 (6%) пациентов сопровождалась осложнениями, не позволившими в дальнейшем выполнить оперативное лечение. После ХЛТ у 22/30 чел. отмечен полный или частичный рентгенологический регресс опухоли, у 8/30 чел. - стабилизация опухолевого процесса. Через 26-31 день после индукционной ХЛТ проводилось оперативное лечение. Субтотальная резекция пищевода типа Lewis выполнена в 28 случаях, трансхиатальная экстирпация пищевода - в 2-х, во всех случаях выполнялась трехзональная лимфодиссекция. В послеоперационном периоде осложнения возникли у 13(43%) больных и были купированы при помощи консервативных мероприятий, летальный исход отмечен в одном случае (3,3%). При патогистологическом исследовании в 9 случаях (30%) выявлен полный регресс первичной опухоли.

Таким образом, применение комбинации внутрипросветной брахитерапии и химиотерапии способствовало уменьшению размеров первичной опухоли пищевода, что может оказаться действенным фактором в улучшении результатов хирургического лечения.

Ключевые слова: рак пищевода, индукционная химиолучевая терапия, брахитерапия.

Рак пищевода (РП), составляющий не более 2-3 % в структуре онкологической заболеваемости в России, находится в первой десятке опухолей с наибольшей летальностью [5]. Около 70 % больных умирает в течение первого года после установления диагноза. Общая 5-летняя выживаемость составляет не более 10% [1]. Причинами фатального характера заболевания являются трудности диагностики ранних форм РП и неудовлетворительные результаты лечения больных с данной патологией. Отсутствие стандартных подходов в лечении РП определяет необходимость дальнейшего поиска эффективных схем терапии. Крайне ограничен выбор оптимального лечения больных с местнораспространенным процессом (T3-4N0-1), составляющих 70-80% от всех больных РП. При хирургическом лечении РП протяженностью больше 6 см число осложнений и послеоперационная летальность увеличиваются в два раза [3]. Комплексный подход в лечении местнораспространенного РП является на сегодняшний день общепризнанным, что подтверждается резуль-

татами рандомизированных исследований [9, 11] и рекомендован при лечении РП в странах Европы и США [4, 14]. Применение индукционной химиолучевой терапии (ИХЛТ) повышает частоту радикальных оперативных вмешательств, уменьшает частоту местных рецидивов и улучшает отдаленные результаты [15]. Вопросы о способах и оптимальных дозах облучения при комбинировании с химиотерапией все еще остаются предметом дискуссии. Внутрипросветная брахитерапия широко используется в паллиативном лечении РП [6]. Однако работы, публикующие способы предоперационного лечения РП, сочетающие внутрипросветную брахитерапию и химиотерапию, носят единичный характер [7, 13].

Целью исследования явилась оценка эффективности использования предоперационной химиолучевой терапии, основанной на комбинации внутрипросветного облучения опухоли и радиомодифицирующего действия химиопрепаратов, в комплексном лечении рака пищевода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование с июня 2008 г. по август 2012 г. включено 32 больных раком грудного отдела пищевода в возрасте от 43 до 70 лет (средний возраст - $54,3 \pm 1,3$ года). Мужчины составили 84% (27 чел.), женщины – 16% (5 чел.). У 30 пациентов опухоль была представлена плоскоклеточным раком, у 1 - аденокарциномой и у 1 - мелкоклеточным РП.

Для оценки распространенности опухолевого процесса использовалась компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости, фиброэзофагогастроскопия, ультразвуковое исследование лимфоузлов шеи и брюшной полости, рентгеноскопия, эндосонография опухоли пищевода.

Распределение больных по клиническим стадиям заболевания (7-я TNM, 2010 [2]) было следующим:

I A – 1 чел. (3%), II A - 16 чел. (51%), II B - 4 чел. (12%), III A - 10 чел. (31%), IV - 1 чел. (3%). Верхнегрудная локализация опухоли была у 3 (9%) чел., среднегрудная - 19 (60%) чел., нижнегрудная – 10 (31%) чел.

Основным симптомом заболевания была дисфагия. В зависимости от степени дисфагии (А.И. Савицкий) пациенты распределились следующим образом:

дисфагия I ст. – 16 (50%) чел., дисфагия II ст. – 12 (38%) чел., дисфагия III ст. – 3 (9%) чел. отсутствие дисфагии – 1 (3%) чел.

При рентгеноскопическом исследовании пищевода минимальная протяженность опухоли была 46 мм, максимальная - 136 мм. Протяженность опухоли меньше 60 мм – 11 пациентов (35%), а больше 60 мм – 21 пациентов (65%).

Первый этап комплексного лечения начинался в момент диагностики РП и заключался в эндоскопической аргонплазменной реканализации (АПР) опухолевого стеноза пищевода, устраняющей дисфагию и обеспечивающей в последующем возможность проведения внутрипросветной брахитерапии (БТ).

Сеансы эндоскопического лечения проводились с интервалом 3-5 дней. Для реканализации просвета пищевода до диаметра 7-8 мм, обеспечивающего свободное проведение радиотерапевтического аппликатора, проводилось от 2-х до 4-х сеансов АПР. После реканализации опухолевого стеноза проводилась БТ с шагающим источником иридия -192 , высокой мощностью дозы излучения и активностью 5-10 Ки. Основным преимуществом БТ являлась относительно низкая средняя энергия гамма-излучения (0,412

МэВ), благодаря чему достигалась эффективная локальная защита прилегающих к пищеводу жизненно важных органов и тканей.

Для проведения БТ использовался стандартный пищеводный аппликатор в виде пластикового катетера диаметром 6 мм, длиной 100 см, что позволяло облучать РП любой локализации. Брахитерапия пищевода проводилась в следующем режиме: разовая очаговая доза (РОД) 7Гр, один раз в неделю, суммарная очаговая доза (СОД) 21Гр. Первый сеанс БТ сочетался с началом химиотерапии, обеспечивающей радиомодифицирующий и цитотоксический эффекты лечения.

Использовалась следующая схема химиотерапии: Цисплатин $75\text{мг}/\text{м}^2$ в/в в 1-й день, 5-Фторурацил $1000\text{мг}/\text{м}^2$ в день длительная в/в инфузия в 1-4-й дни. Больные получали 2 цикла химиотерапии с интервалом в 28 день с последующей оценкой результата. Через 26-31 день после окончания химиолучевой терапии (ХЛТ) выполнялся хирургический этап лечения с патогистологическим исследованием операционного материала и оценкой степени лечебного патоморфоза [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После проведенного клинического обследования ранняя стадия (IA) заболевания была диагностирована только у одного пациента (3%). Больных с III- IV стадиями заболевания было 34%. Наиболее многочисленной была группа больных с II клинической стадией заболевания – 20 (63%) пациентов (табл. 1).

Проводимая индукционная химиолучевая терапия с использованием брахитерапии сопровождалась развитием осложнений у 12 (36%) пациентов. Постлучевой эзофагит возник у 3 (9%) больных, гематологические осложнения – у 5 (15%), постлучевой рубцовый стеноз пищевода – у 2 (6%) пациентов. Пройодимость пищевода при рубцовом стенозе была восстановлена при помощи баллонной дилатации. Гематологические осложнения были транзиторными и не требовали назначения стимулирующих факторов роста.

Внутрибольничная аспирационная пневмония (1 чел.), и тяжелое кровотечение из хронической язвы желудка (1 чел.) изменили дальнейшую тактику лечения. Этим больным хирургический этап комплексного лечения рака пищевода не применялся (исключены из дальнейшего исследования).

Таким образом, осложнения после индукционной ХЛТ возникли у 12 чел. (36%), и в 2 случаях

(6%) повлияли на дальнейшую тактику лечения.

Через 4 недели после применения индукционной ХЛТ проводилась оценка эффекта лечения. Распределение больных по степени рентгенологического регресса опухоли пищевода по Y.Kurokava et al., 2006 [10], после проведенной индукционной ХЛТ, представлено в таблице 2.

Применение химиолучевой терапии в 73,5% случаев (22 чел.) способствовала полному или частичному регрессу опухоли, а у 8 (26,5%) пациентов – стабилизации заболевания. Случаев прогрессирования РП отмечено не было. Удельный вес больных, с протяженностью опухоли менее 6 см, увеличился с 34% (10 чел.) - перед началом лечения до 76% (23 чел.) - после индукционной ХЛТ.

При фиброзофагогастроскопии полный местный регресс опухоли отмечен у 6 (21%) больных, частичный регресс опухоли – у 10 (33%), рубцовый стеноз в зоне опухоли, затруднивший осмотр пищевода – у 7 (23%), стабилизация опухолевого процесса – у 7 (23%) больных. Эндоскопических признаков прогрессирования опухолевого процесса также выявлено не было.

Таким образом, проведение индукционной ХЛТ более чем в 50% случаев привело к полному или частичному регрессу первичной опухоли пищевода. Число больных с протяженностью опухоли менее 6 см увеличилось в два раза. Случаев прогрессирования рака пищевода после проведенного химиолучевого лечения зафиксировано не было.

Через 26-31 день после окончания химиолучевой терапии больным выполнялось оперативное вмешательство. При средне- и нижнегрудной локализации опухолевого процесса 28 больным выполнена субтотальная резекция пищевода с одномоментной пластикой широким

желудочным стеблем (типа Lewis). У 4 пациентов мобилизация желудка выполнена лапароскопически. При верхнегрудной локализации опухоли 2 больным была выполнена экстирпация пищевода трансхиатальным доступом с пластикой узким стеблем из большой кривизны желудка. Во всех случаях выполнялась трехзональная (3F) лимфодиссекция.

Осложнения в послеоперационном периоде развились у 13 (43%) больных:

послеоперационная пневмония – у 3 больных; ОНМК по ишемическому типу – у 1; дисфункция надгортанника – у 3-х; экссудативный плеврит – у 3-х и послеоперационный делирий смешанного генеза – у 3-х пациентов. Все осложнения носили нехирургический характер и не требовали повторных оперативных вмешательств. Несостоятельности анастомоза отмечено не было. Послеоперационный летальный исход был у 1 (3,3%) пациента из-за острой сердечно-сосудистой недостаточности, возникшей на 4-е сутки послеоперационного периода. Длительность послеоперационного периода составила в среднем 21 день.

Все удаленные операционные препараты подверглись патогистологическому исследованию с оценкой степени лечебного патоморфоза. Распределение больных по стадиям заболевания после патоморфологического исследования операционного материала представлены в таблице 3.

При морфологическом исследовании операционного материала в 9 случаях (30%) выявлен полный местный регресс первичной опухоли (V степень лечебного патоморфоза по Miller I.D., Payne S, 2010). Из них в 7 (23%) случаях данных за опухолевый рост при исследовании удаленного препарата выявлено не было. В 2 (7%) случа-

Таблица 1. Распространенность опухолевого процесса (7-TNM; 2010) до начала лечения

Стадия заболевания	cTNM	Количество больных		%
I A	T1N0M0	1	1	3
II A	T2N0M0	11	16	51
	T3N0M0	5		
II B	T2N1M0	4	4	12
III A	T3N1M0	8	10	31
	T4aN0M0	2		
IV	T2N1M1	1	1	3

Табл. 2. Оценка эффекта химиолучевой терапии (рентгенологический способ)

Эффект индукционной ХЛТ	Количество больных	%
Полный регресс	2	7
Регресс (75-50%)	5	16,6
Регресс (49-30%)	7	23,4
Регресс (29-10%)	8	26,5
Стабилизация	8	26,5
Прогрессирование	0	0
Всего:	30	100

ях была диагностирована резидуальная опухоль пищевода (IV степень лечебного патоморфоза).

Таким образом, после проведенного комплексного лечения с использованием индукционной ХЛТ с брахитерапией у 11 больных (37%) достигнут лечебный патоморфоз опухоли IV-V степени. При этом у 9 (30%) пациентов опухолевые клетки в стенке пищевода не были обнаружены.

В адъювантном режиме 8 (27%) больным с pT4 и M1 проведена химио (лучевая) терапия. Медиана наблюдения составила 15 месяцев. За время наблюдения умерло 5 пациентов (17%). В четырех случаях летальный исход возник по при-

чине прогрессирования заболевания, в одном – острый инфаркт миокарда.

Отдаленные результаты после проведенного комплексного лечения рака пищевода были исследованы по методу Каплан-Майер при помощи статистической программы IBM SPSS Statistics 19. Медиана безрецидивной выживаемости составила 26 ± 8 мес (95% CI 8 – 43 мес). Среднее время безрецидивного дожития - 35 ± 6 мес (95% CI 21 – 48 мес). Медиана общей выживаемости не достигнута. Среднее время дожития составило 44 ± 6 мес (95% CI 32 – 55 мес).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наш опыт применения индукционной химиолучевой терапии с использованием внутрисветной брахитерапии свидетельствует об удовлетворительной переносимости предложенной методики. Данный метод лечения позволил в 30% случаев достигнуть полного местного регресса опухоли пищевода, что может явиться действенным фактором в улучшении результатов хирургического лечения. Эффективность данного трехмодального подхода в лечении рака грудного отдела пищевода требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мерабишвили В.М. Динамика показателей деятельности онкологической службы Санкт-Петербурга

Табл. 3. Патоморфологическая стадия опухолевого процесса (7-TNM; 2010)

Стадия заболевания	pTNM	Количество больных		%
Полный патоморфологический регресс опухоли	T0N0M0	7	7	23
Полный патоморфологический регресс первичной опухоли	T0N1M0	2	2	7
II A	T2N0M0	4	5	17
	T3N0M0	1		
II B	T1N1M0	1	8	27
	T2N1M0	7		
III A	T4aN0M0	2	3	10
	T3N1M0	1		
III C	T4aN1M0	2	4	13
	T4aN2M0	2		
IV	T2N1M1	1	1	3

по районам города в 2007-2009гг. Экспресс-информация Популяционного ракового регистра. СПб., 2010. – 35 с.

2. Собин Л.Х. (под ред.) TNM: Классификация злокачественных опухолей / Под ред. Л.Х. Собина и др; пер. с англ. и научн. ред. А.И. Щеголев, Е.А. Дубова, К.А. Павлов. – М.: Логосфера, 2011. – 304 с.

3. Столяров В.И., Симонов Н.Н., Щукин В.В. Результаты одномоментных резекций и эзофагопластики при раке пищевода на этапах клинического внедрения // Вопросы онкологии. – 1998. – Т.44. – №2. – С.190-195.

4. Тюляндин С.А. (перевод.) Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO) Редакторы русского перевода: проф. С.А.Тюляндин, к.м.н. Д.А. Носов; проф. Н.И. Переводчикова, - М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. – 436 с.

5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2010. – 256 с.

6. Щербаков А.М., Канаев С.В., Аванесян А.А., Тюреева Е.И. Использование способов внутрипросветной эндоскопической хирургии и сочетанной лучевой терапии для лечения больных раком пищевода (новая медицинская технология). С-Петербург, 2011. – 23 с.

7. Gaspar L.E., Winter K., Kocha W.I. // A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy, and concurrent chemotherapy for patients with localized carcinoma of the esophagus (Radiation Therapy Oncology Group Study 9207): final report // Cancer. – 2000. – Mar. 1. – P.88 (5):988-95.

8. Frobe A, Jones G, Jaksic B, et al. Intraluminal

brachytherapy in the management of squamous carcinoma of the esophagus // Dis Esophagus. – 2009. – 22(6). – P.513-8.

9. Kersting S., Konopke R., Dittert D. et al. Who profits from neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced esophageal carcinoma? // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – May. – 24(5). – P. 886-95.

10. Kurokawa Y., Yoshimura K., Yamamoto S., et al. Inter-criteria reproducibility of RECIST, WHO, Japanese response criteria for gastric cancer or esophageal cancer: From the response dataset of Japan Clinical Oncology Group (JCOG) phase III trials // Journal of Clinical Oncology. – 2006. – Vol 24. – P.4065.

11. Malaisrie S.C., Untch B., Aranha G.V. et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer: experience at a single institution // Arch Surg. – 2004. – May -139(5). – P. 532-8.

12. Miller I.D., Payne S., Ogston K.N. A new histological grading system to assess response of breast cancer to primary chemotherapy // Int. J. Oncol. – 2002. – № . – 20 (4). – P. 791–796.

13. Muijs C.T., Beukema J.C., Mul V.E. et al. External beam radiotherapy combined with intraluminal brachytherapy in esophageal carcinoma // Radiother Oncol. – 2011. – Aug 30. [Epub ahead of print]

14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. (Excluding the proximal 5 cm of the stomach). Version 2.2011 – P. 97

15. Schwer A.L., Ballonoff A., McCammon R.J. et al. Survival effect of neoadjuvant radiotherapy before esophagectomy for patients with esophageal cancer: a surveillance, epidemiology, and end-results study // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2009. – Feb.1. –73(2): P.449-55.

Роль паллиативной нефрэктомии в лечении диссеминированного рака почки в эру таргетной терапии

М.И. ВОЛКОВА, А.В. КЛИМОВ

ФГБУ РОНЦ им. Блохина РАМН, Москва

В настоящее время стандартным подходом к ведению больных диссеминированным раком почки является таргетная терапия. Паллиативная нефрэктомия по-прежнему остается общепринятым методом, применяющимся в лечении данной категории больных. Результаты двух рандомизированных исследований свидетельствуют об увеличении общей выживаемости оперированных пациентов, получавших лечение цитокинами, по сравнению с больными, которым назначалась только иммунотерапия. В ретроспективных сериях получены данные о преимуществе общей выживаемости при использовании таргетной терапии в сочетании с паллиативной нефрэктомией. Оптимальные сроки удаления первичной опухоли (до системного лечения или после курса индукции таргетными агентами) неизвестны. Окончательный ответ на вопрос о целесообразности циторедуктивных хирургических вмешательств в эру таргетного лечения будет получен после завершения рандомизированных исследований CARMENA и SURTIME.

Ключевые слова: диссеминированный рак почки, паллиативная нефрэктомия, таргетная терапия.

Появление препаратов, блокирующих ангиогенез и mTOR-зависимый путь внутриклеточной передачи сигнала, существенно улучшило прогноз больных диссеминированным раком почки [1-4]. В настоящее время паллиативная нефрэктомия остается стандартом лечения данной категории пациентов. Основанием для этого являются результаты двух рандомизированных исследований, сравнивавших нефрэктомию с последующей иммунотерапией и только иммунотерапией [5,6]. В данных протоколах было продемонстрировано достоверное увеличение медианы общей выживаемости оперированных больных на 6 месяцев по сравнению с пациентами, получавшими только цитокиновую терапию. Однако не ясно сохранится ли это преимущество при использовании таргетных агентов. Практически все пациенты, получавшие лечение в рамках исследований эффективности таргетных препаратов, были подвергнуты паллиативной нефрэктомии [1-4]. В настоящее время доказательной базы, оправдывающей применение циторедуктивных вмешательств при планировании таргетного лечения диссеминированного рака почки, фактически нет.

Существует ряд теоретических выкладок, свидетельствующих о возможном отсутствии пользы циторедуктивных операций при использовании антиангиогенных или анти mTOR-агентов. В отличие от цитокинов таргетные препараты способны

контролировать все проявления почечно-клеточного рака, включая первичную опухоль. В связи с этим можно предположить, что циторедуктивная операция, ассоциированная с риском осложнений и смерти, не нужна пациентам, которым планируется таргетная терапия. Более того, увеличение времени до начала лекарственного лечения, обусловленное наличием периоперационного периода, теоретически может привести к прогрессированию опухолевого процесса

Тем не менее, получены ретроспективные данные, свидетельствующие об увеличении выживаемости у больных диссеминированным раком почки, подвергнутых паллиативной нефрэктомии (медиана 19,8 и 9,4 месяца соответственно, $p < 0,0001$) [7]. Весьма важен факт отсутствия преимуществ циторедуктивной операции у больных группы плохого прогноза по классификации Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). Дальнейшие ретроспективные исследования показали, что наилучшие результаты комбинированного лечения достигаются у пациентов, у которых удаленное новообразование представляло собой наибольший массив опухоли в организме [8]. Все эти ретроспективные данные говорят о том, что нефрэктомия может играть существенную роль в улучшении прогноза отобранных больных.

Для того, чтобы ответить на вопрос о целесообразности паллиативной нефрэктомии в

эру таргетной терапии в настоящее время проводится интернациональное проспективное рандомизированное исследование (CARMENA: NCT00930033). В рамках данного протокола больных диссеминированным светлоклеточным раком почки с хорошим соматическим статусом (ECOG PS 0 или 1) рандомизируют на нефрэктомии с последующим лечением сунитинибом или 2) проводят лечение только сунитинибом. В группе лекарственного лечения допускается выполнение нефрэктомии в дальнейшем, при появлении симптомов, обусловленных первичной опухолью. Первичной целью исследования является общая выживаемость. Планируется включение в протокол 1000 пациентов. Результаты ожидаются в 2016 году.

Существует еще один подход к паллиативному лечению больных раком почки с неудаленной первичной опухолью, заключающийся в проведении таргетной терапии с последующим хирургическим вмешательством [9-11]. В данном аспекте изучались сунитиниб, сорафениб и бевацизумаб. Проводится исследование пазопаниба в неоадьювантном режиме. Теоретически существует ряд преимуществ и недостатков использования таргетной терапии до паллиативной нефрэктомии. С одной стороны, системная терапия начинается незамедлительно, без задержки, обусловленной планированием, выполнением хирургического вмешательства и выздоровлением после операции. Кроме того, таргетные агенты способны уменьшить размеры первичной опухоли, несколько облегчая ее удаление. Три исследования II фазы продемонстрировали умерен-

ное уменьшение новообразований почки в ответ на антиангиогенное лечение (2-6% по критериям RECIST) [9-11] (таблица 1). Хотя случаев прогрессирования потенциально удалимых опухолей в неоперабельные формы рака почки на фоне неоадьювантного лечения зарегистрировано не было, медиана степени редукции размеров первичной опухоли после 12-18 недель лечения сунитинибом составила только 14%. Более того, отмечено замедление заживления операционной раны (с 12% до 18%), а также выраженный фиброз тканей забрюшинного пространства, затрудняющий хирургическое вмешательство. Таким образом, несмотря на то, что нефрэктомия после таргетной терапии представляется относительно безопасной, а ее результаты - сопоставимыми с историческим контролем, не складывается впечатление о том, что неоадьювантное лечение делает паллиативные вмешательства технически легче, а их переносимость выше.

Еще одним преимуществом неоадьювантной терапии является селекция больных раком почки, первично рефрактерных таргетному лечению первой линии. Это позволяет относительно своевременно перейти к агентам второй линии, не теряя время на нефрэктомию [9]. С другой стороны, удаление первичной опухоли само по себе способно привести к усилению ответа на системное лечение, снижая, таким образом, долю пациентов с первично резистентными опухолями. Объем проспективно полученной информации, касающейся этого вопроса, ограничен. Частота первичной резистентности рака почки к таргетной терапии составляет около 17%, однако

Таблица 1. Неоадьювантная таргетная терапия у больных диссеминированным раком почки, ранее не получавших лечение.

Автор	Cowey et al. [9]	Powles et al. [10]	Jonasch et al [11]
Число больных	30	66	50
Агент	Сорафениб	Сунитиниб	Бевацизумаб+/- эрлотиниб
Длительность лечения, недели	1-8	12-16	8
Уменьшение опухоли почки, медиана, %	9,6	14,5	5
Длительность госпитализации, дни	Лапароскопическая - 3,7 Открытая - 7,5	7	5
Кровопотеря, медиана, мл	Лапароскопическая - 150 Открытая - 950	725	400
Операционная летальность	0	1 (2%)	2 (4%)
Длительность операции, медиана, мин	Лапароскопическая - 135 Открытая - 185	189	165
Тяжелые осложнения (Clavien-Dindo III-IV)	Нет данных	4 (11%)	Нет данных

эти данные требуют уточнения [9]. Тем не менее, инициация лекарственного лечения до операции может облегчить селекцию кандидатов для паллиативной нефрэктомии.

Одним из неприятных аспектов выполнения нефрэктомии после неoadъювантной таргетной терапии является риск прогрессирования во время перерыва в системном лечении. По данным Powles T. et al. (2011), частота прогрессирования в течение периоперационного периода, по критериям RECIST, составляет 33% [9]. Однако для предотвращения замедления заживления операционной раны перерыв необходим. Как правило, рекомендуют отмену таргетных препаратов за 2 дня до и в течение 14 дней после нефрэктомии. Влияние прогрессирования на фоне отмены терапии на прогноз не изучено. В 70% случаев у пациентов с прогрессированием во время вынужденного перерыва в дальнейшем регистрируют стабилизацию опухолевого процесса на фоне возобновления таргетной терапии после операции. Надо отметить, что известен факт возможности прогрессирования во время 2-недельных прерывов в терапии сунитинибом, не влияющего на общий прогноз заболевания. Не исключено, что клиническое значение прогрессирования рака почки во время периоперационного периода также минимально.

Для подтверждения целесообразности назначения неoadъювантной таргетной терапии кандидатам для паллиативной операции в настоящее время иницировано рандомизированное исследование III фазы, сравнивающее немедленную и отсроченную паллиативную нефрэктомию (EORTC 30073, SURTIME). Больные группы исследования получают 3 цикла терапии сунитинибом до нефрэктомии. Первичной целью данного протокола является беспрогрессивная выживаемость. Кроме того, проводится изучение тканей и сывороток в отношении потенциальных молекулярных маркеров ответа на антиангиогенную терапию.

Таким образом, в настоящее время не получено весомых доказательств, свидетельствующих о необходимости выполнения паллиативной нефрэктомии кандидатам для таргетного лечения диссеминированного рака почки. По ретроспективным данным циторедуктивные операции увеличивают общую выживаемость больных групп хорошего и промежуточного прогноза MSKCC. Не исключено, что назначение таргетной терапии до паллиативного вмешательства позволит проводить более адекватную селекцию больных, нуждающихся в нефрэктомии. Оконча-

тельные ответы на эти вопросы будут получены после завершения рандомизированных исследований CARMENA и SURTIME.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Words of Wisdom. Re: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(22):2271-2281.
2. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):115-124.
3. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008;372(9637):449-456.
4. Sternberg C, Szczylik E, Lee PV, et al. A randomized, double-blind phase III study of pazopanib in treatment-naïve and cytokine-pretreated patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol.* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 5021A)
5. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(23):1655-1659.
6. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: A randomised trial. *Lancet.* 2001;358(9286):966-970.
7. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol.* 2011;185(1):60-66.
8. Barbastefano J, Garcia JA, Elson P, et al. Association of percentage of tumour burden removed with debulking nephrectomy and progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *BJU Int.* 2010;106(9):1266-1269.
9. Powles T, Blank C, Chowdhury S, et al. The outcome of patients treated with sunitinib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *Eur Urol.* 2011;60(3):448-454.
10. Cowey CL, Amin C, Pruthi RS, et al. Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(9):1502-1507.
11. Jonasch E, Wood CG, Matin SF, et al. Phase II presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(25):4076-4081.
12. Escudier B. Benefit of cytoreductive nephrectomy in metastatic RCC: do we learn from retrospective studies and small prospective studies? *Ann Oncol.* 2011;22(5):995-996.

Современные возможности лекарственной терапии больных раком почки с метастатическим поражением головного мозга.

Д.Р. НАСХЛЕТАШВИЛИ

ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н.Блохина» РАОН, Москва

Частота метастатического поражения головного мозга у больных раком почки составляет 2-11%, постоянно растет и является одной из важных причин неудач в лечении этих пациентов. Хирургическое лечение и лучевая терапия, в том числе, радиохирургическое лечение, должны рассматриваться как оптимальные методы лечения больных раком почки с метастазами в головном мозге. Системная лекарственная терапия играет в последние годы все возрастающую роль в лечении пациентов с прогрессированием опухолевого процесса в головном мозге. При этом отсутствуют точные фармакокинетические данные о лекарственных препаратах, зарегистрированных для лечения диссеминированного рака почки, в отношении их концентрации в ЦНС при применении в терапевтических дозах. Исходя из данных литературного обзора и результатов собственных исследований, можно сделать заключение, что пока еще ни один из новых таргетных препаратов не продемонстрировал достоверного преимущества над другими в лечении больных раком почки с метастазами в головном мозге. Все препараты продемонстрировали способность достигать клинического и рентгенологически подтвержденного объективного эффекта (в большинстве случаев, в виде стабилизаций) лечения метастазов в головном мозге. Больше всего данных по эффективности лечения имеется по препаратам сунитиниб и сорафениб. В случае прогрессирования опухолевого процесса в головном мозге лекарственное лечение должно обсуждаться в каждой ситуации индивидуально, в соответствии со стандартными подходами в лечении больных диссеминированным раком почки.

Ключевые слова: рак почки, метастазы в головном мозге, таргетная терапия.

Примерно у 2-11% больных раком почки метастатическое поражение головного мозга выявляется или при установлении первичного диагноза опухолевого заболевания, или в процессе лечения (27, 33). Больные с метастазами в головном мозге имеют плохой прогноз, медиана выживаемости в этой группе пациентов не превышает 4-7 месяцев (34). Большинство этих пациентов имеет плохой соматический статус вследствие диссеминированного опухолевого процесса (43). В предыдущие годы лечение этих пациентов ограничивалось только симптоматической терапией (10, 44). Однако в последнее время произошел прогресс в области лекарственного лечения злокачественных опухолей, в том числе, рака почки, благодаря внедрению в клиническую практику ингибиторов VEGF и mTOR (22).

Системная терапия при лечении больных солидными опухолями с метастазами в головном мозге играет определенную роль, как правило, после локального лечения опухолевого поражения головного мозга, включающего хирургиче-

ское лечение и лучевую терапию. В отдельных случаях химиотерапия позволяет достичь объективных ответов в головном мозге, подтвержденных данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ), а также улучшает соматическое состояние пациентов в случае рецидива/прогрессирования болезни после локального лечения (1). Как правило, пациенты с метастатическим поражением головного мозга исключаются из клинических исследований по лекарственному лечению опухолей.

Большинство больных раком почки с метастатическим поражением головного мозга умирают из-за прогрессирования болезни в экстракраниальных очагах (метастазы в других органах) и только небольшая часть больных умирает из-за прогрессирования опухолевого процесса непосредственно в головном мозге и связанных с этим осложнений (43). Системная терапия играет все возрастающую роль в лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга. При

этом больные диссеминированным раком почки имеют прогностические параметры, влияющие на выживаемость при проведении лечения. В соответствии с этими параметрами пациенты делятся на различные группы в зависимости от прогноза выживаемости: благоприятная, неблагоприятная и промежуточная (4, 37). Одним из важнейших параметров является функциональное состояние пациентов, улучшение которого во время проведения лекарственной терапии позволяет увеличить продолжительность жизни больных и повысить качество жизни. У больных диссеминированным раком почки не выявлено биомаркеров с доказанным прогностическим значением в отношении лекарственной терапии.

Современная лекарственная терапия диссеминированного рака почки включает цитокины (интерлейкин-2 и интерферон-альфа), тирозинкиназные ингибиторы рецептора VEGF (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, акситиниб), антитела к VEGF (бевацизумаб), а также ингибиторы mTOR (темзиролимус, эверолимус) (9, 13, 17, 19, 26, 31, 39). Ранее были опубликованы отдельные клинические наблюдения о регрессии метастазов в головном мозге на фоне иммунотерапии и таргетной терапии (12, 31, 41, 42).

У большинства противоопухолевых лекарственных препаратов ограничена способность проникать через гематоэнцефалический барьер в связи с их низкой липофильностью и/или высокой молекулярной массой. В таблице 1 представлены данные о молекулярной массе и липофильности лекарственных препаратов, применяемых в лечении диссеминированного рака почки.

Необходимо также учитывать роль транспортной эффлюкс-системы (Р-гликопротеин и др.), способной уменьшать концентрацию препаратов в центральной нервной системе (15, 21, 29). У 10% больных с метастазами в головном мозге

судорожные приступы являются первым клиническим проявлением опухолевого поражения головного мозга (4). Большинство пациентов с метастатическим поражением головного мозга нуждается в противоэпилептической терапии. Многие противоэпилептические препараты способны ингибировать или индуцировать систему цитохром Р450 (СYP). Это также опосредованно (через систему цитохром Р450) влияет на концентрацию противоопухолевых лекарственных препаратов в ЦНС (23, 36). Взаимосвязь между системой цитохром Р450 (СYP) и таргетными препаратами представлена в таблице 2.

ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Сунитиниб обладает как антипролиферативным так антиангиогенным эффектом и зарегистрирован в качестве первой линии лечения метастатического светлоклеточного рака почки. К сожалению, нет данных по концентрации сунитиниба в спинномозговой жидкости у людей. Ранее были опубликованы отдельные клинические наблюдения о регрессии метастазов в головном мозге на фоне лечения сунитинибом. Сунитиниб изучался в ряде исследований у больных диссеминированным почечноклеточным раком с метастазами в головном мозге (5, 11, 14, 25, 40, 46). В одно из исследований по эффективности и безопасности сунитиниба был включен 321 пациент с метастазами в головном мозге. У 92% больных был светлоклеточный рак почки, у 98% были метастазы в других органах. Предшествующее лечение включало в себя нефрэктомия (88%) и системную терапию антиангиогенными препаратами (12%) и/или цитокинами (74%). Схема лечения была следующей: сунитиниб – 50 мг/сутки внутрь 1-28 дни, интервал между курсами – 2 недели. У ¼ больных доза сунитиниба была редуцирована в процессе лечения. Сунитиниб как антиангиогенный препарат может повышать риск геморрагических осложнений интракрани-

Таблица 1. Молекулярный вес и липофильность таргетных препаратов.

Препарат	Молекулярный вес (г/моль)	Липофильность (за единицу принимается липофильность октанола к воде)
Сунитиниб	398	2.6
Сорафениб	465	4.1
Пазопаниб	474	3.1
Темзиролимус	1030	5.6
Эверолимус	958	5.9

Таблица 2. Взаимосвязь между таргетными препаратами и системой цитохром Р450 (СYP450).

Препарат	СYP метаболизм
Сунитиниб	СYP3A4
Сорафениб	СYP3A4
Пазопаниб	СYP3A4, СYP2C8, СYP1A2
Темзиролимус	СYP3A4
Эверолимус	СYP3A4, СYP2C8

ально. Однако в группе больных раком почки с метастазами в головном мозге был отмечен только один случай кровоизлияния в головном мозге (1-2 степени) на фоне лечения сунитинибом (11). Эффективность лечения была оценена у 213 больных (66%). У 1 пациента была достигнута полная регрессия в головном мозге (0,5%), у 25 больных – частичная регрессия (12%) и у 111 больных (52%) отмечена стабилизация болезни продолжительностью 3 месяца и более. Медиана выживаемости без прогрессирования и медиана общей выживаемости составили 5,6 мес. и 9,2 мес., соответственно, что превосходит результаты предшествующих исследований с изучением эффективности иммунотерапии (интерферон- α , интерлейкин-2), где медиана выживаемости больных раком почки с метастазами в головном мозге не превышала 4-6 месяцев. В то же время было показано, что у больных диссеминированным раком почки без метастазов в головном мозге, получавших лечение сунитинибом, медиана выживаемости без прогрессирования составила 10,9 мес., а медиана общей выживаемости – 18,4 мес., что намного выше, чем у больных с метастатическим поражением головного мозга (11).

В другом исследовании сунитиниб назначался больным в качестве второй линии таргетной терапии, после прогрессирования болезни на фоне лечения сорафенибом или бевацизумабом. В исследование всего был включен 71 пациентом диссеминированным раком почки. При ретроспективном анализе было отмечено, что метастазы в головном мозге были у 6 пациентов (8%), получавших лечение сунитинибом (6). Частичная регрессия в головном мозге была достигнута в одном случае (16,7%), в 5 случаях (83,3%) была отмечена стабилизация болезни или прогрессирование. Медиана времени до прогрессирования составила 3,62 мес., медиана общей выживаемости больных раком почки с метастазами в головном мозге составила 12,47 мес. Результаты этого небольшого исследования позволяют с оптимизмом смотреть на возможность дальнейшего лечения в ситуациях, когда отмечается прогрессирование болезни в виде метастатического поражения головного мозга на фоне предшествующей терапии таргетными препаратами.

Анализ данных различных исследований с целью оценки значения сунитиниба в снижении риска появления метастазов в головном мозге показывает одинаковую частоту метастатического поражения головного мозга у больных раком почки, получавших лечение сунитинибом,

в сравнении с группой исторического контроля (14). Однако нет проспективных исследований в этой области.

Сорафениб – это другой мультитаргетный тирозинкиназный ингибитор, обладающий как антапролиферативным, так и антиангиогенным действием. Сорафениб был первым тирозинкинасным ингибитором, внедренным в клиническую практику в лечении больных диссеминированным раком почки. Он показал свою эффективность как после иммунотерапии, так и после терапии другими тирозинкиназными ингибиторами (8). Нет точных данных о концентрации сорафениба в спинномозговой жидкости у людей (18). В одно из исследований по сорафенибу было включено 70 больных диссеминированным раком почки с метастазами в головном мозге. У 99% были метастазы в других органах. Предшествующее лечение включало в себя нефрэктомия (79%), лучевую терапию (81%) и системную терапию (49%) антиангиогенными препаратами (бевацизумаб, талидомид) и/или цитокинами. Не было отмечено случаев геморрагических осложнений интракраниально. Эффективность сорафениба была оценена у 50 (71%) больных. У 2 пациентов (4%) была достигнута частичная регрессия в головном мозге. У большинства пациентов (68%) была отмечена стабилизация болезни продолжительностью 8 недель и более (38).

В другом исследовании, где группа больных диссеминированным раком почки, получавших лечение сорафенибом (70 пациентов) сравнивалась с группой пациентов, получавших плацебо (69 пациентов), было показано снижение частоты метастатического поражения головного мозга у больных в группе с сорафенибом (24). Так, в группе с сорафенибом метастатическое поражение головного мозга в течение первых двух лет от начала лечения выявлено у 2 пациентов (2,8%), а в группе с плацебо – у 8 (11,6%).

При анализе литературных данных по другим лекарственным препаратам, зарегистрированным для лечения больных диссеминированным раком почки, нет данных больших клинических исследований по изучению их эффективности при метастатическом поражении головного мозга. Описаны отдельные клинические случаи по применению бевацизумаба, темзиrolимуса у больных с метастазами в головном мозге (2, 3, 7, 16, 20, 28, 32 43).

В таблице 3 представлены суммарные данные по эффективности лекарственных препаратов в лечении больных раком почки с метастатическим поражением головного мозга.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В отделении нейрохирургическом (онкологическом) РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН лечение таргетными препаратами было проведено 11 больным диссеминированным раком почки с метастазами в головном мозге. 6 пациентам проводилось лечение сунитинибом, 4 пациентам – сорафенибом и один пациент проходил терапию пазопанибом. Нефрэктомия ранее была выполнена у 5 больных из 6 в группе с сунитинибом, всем 4 пациентам в группе с сорафенибом и 1 больному, получившему лечение пазопанибом. В группе с сунитинибом 2 больных ранее получали цитокины и 3 больных получали лечение таргетными препаратами. В группе с сорафенибом 3 больных получали ранее цитокины и 1 больной получал лечение препаратом сунитиниб. Пациент, получивший лечение пазопанибом, ранее

получал лечение цитокинами. Характеристика больных представлена в таблицах 4, 5 и 6.

Эффект оценен у 11 больных, получивших лечение ингибиторами тирозинкиназ (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб). Достигнуто 3 частичных регрессии (27,3%) в головном мозге (во всех случаях таргетная терапия сочеталась со стереотаксической радиохирургией на область очагов в головном мозге) и 6 стабилизаций (54,5%) в головном мозге (в 1 случае таргетная терапия сочеталась со стереотаксической радиохирургией на область очагов в головном мозге). Эффект лечения метастазов в других органах оценен у 10 больных из 11. Достигнуто 2 частичные регрессии (20%), 5 стабилизаций (50%) длительностью 3 месяца и более. У всех больных (7) контроль роста опухоли в других органах сочетался с контролем опухолевого процесса в головном мозге. Частичные регрессии в головном мозге достигнуты только в группе больных, получавших сте-

Таблица 3

Исследование	Число больных	Схема лечения	Объективный ответ (по критериям RECIST)	Выживаемость без прогрессирования (в месяцах)	Выживаемость (в месяцах)
Проспективное (11)	213	Сунитиниб	1 (0,5%) – ПЭ 25 (12%) – ЧЭ 111 (52%) – Стабил. 3 месяца и более	5,6	9,2
Проспективное (38)	50	Сорафениб	2 (4%) – ЧЭ 34 (68%) – стабил 8 недель и более	Нет данных	Нет данных
Ретроспективное (6)	6	Сунитиниб (после прогрессирования на фоне бевацизумаба или сорафениба)	1 (17%) – ЧЭ 5 (83%) – Стабил. или прогрессирование	Медиана выживаемости 3,6	Медиана выживаемости 12,5
Ретроспективное (3)	11 8 4	Сунитиниб Сорафениб Бевацизумаб	2 (18%) – ЧЭ 2 (25%) – ЧЭ Нет объективных ответов	Нет данных	Нет данных
Ретроспективное (43)	2 1	Бевацизумаб Темзиролимус	2 стабил. 1 стабил.	21,6 и 8,7 Нет данных	46,9 и 36,9 6,0
Ретроспективное (35)	18	Интерлейкин-2	3 (17%) – ЧЭ 15 (83) – стабил. или прогрессирование	Нет данных	Нет данных
Ретроспективное (34)	19	Иммунотерапия (интерферон-альфа, интерлейкин-2)	Нет данных	Нет данных	Медиана выживаемости 6,1
Ретроспективное (45)	5	Интерферон-альфа	4 (80%) – прогрессирование (клинически) 1 – стабилизация (клинически)	Нет данных	От 1 до 4 месяцев

ЧЭ – частичный эффект, стабил. – стабилизация

Таблица 4. Характеристика больных в группе, получавшей сунитиниб

Больной	Возраст	Пол	Предшествующее лечение	Прогностическая группа	Локальный контроль метастазов в головном мозге
№1, Ч.	74 года	Муж.	Нефрэктомия	промежуточная	Удален 1 метастаз из 2
№2, Б.	44 года	Муж.	Нет	плохой прогноз	Нет
№3, М.	58 лет	Муж.	Нефрэктомия, цитокины, таргетный препарат	промежуточная	1 метастаз удален, на 2 узла проведена СРХ
№4, Н.	65 лет	Муж.	Нефрэктомия, цитокины, таргетный препарат	промежуточная	1 метастаз из 4 удален
№5, У.	52 года	Муж.	Нефрэктомия	Промежуточная	СРХ на солитарный метастаз
№6, Л.	67 лет	Муж.	Нефрэктомия, таргетный препарат	Плохой прогноз	СРХ на 4 метастаза

СРХ – стереотаксическая радиохирургия, муж. - мужской

реотаксическую радиохирургию в сочетании с таргетной терапией. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6 месяцев, медиана общей выживаемости не достигнута. Один год и более прожили 4 больных (36,3%). Результаты лечения представлены в таблице 7.

Таким образом, таргетная терапия с/без дополнительного локального воздействия позволяет в большинстве случаев добиться контроля опухолевого процесса у больных диссеминированным раком почки с метастазами в головном мозге. При этом эффективность терапии выше при сочетании с локальными методами лечения метастазов в головном мозге (хирургией и стереотаксической радиохирургией).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота метастатического поражения головного мозга у больных раком почки постоянно растет и является одной из важных причин неудач в лечении этих пациентов. Хирургическое лечение и лучевая терапия, в том числе, радиохирургическое лечение, должны рассматриваться как

оптимальные методы лечения больных раком почки с метастазами в головном мозге. Системная лекарственная терапия играет в последние годы все возрастающую роль в лечении пациентов с прогрессированием опухолевого процесса в головном мозге. При этом отсутствуют точные фармакокинетические данные о лекарственных препаратах, зарегистрированных для лечения диссеминированного рака почки, в отношении их концентрации в ЦНС при применении в терапевтических дозах. Исходя из данных литературного обзора и результатов собственных исследований, можно сделать заключение, что пока еще ни один из таргетных препаратов не продемонстрировал достоверного преимущества над другими в лечении больных раком почки с метастазами в головном мозге. Все препараты продемонстрировали способность достигать клинического и рентгенологически подтвержденного объективного эффекта (в большинстве случаев, в виде стабилизаций) лечения метастазов в головном мозге. Наибольшее количество данных по эффективности лечения имеется по препаратам сунитиниб и сорафениб. В случае прогрессирования опухоле-

Таблица 5. Характеристика больных в группе, получавшей с сорафениб

Больной	Возраст	Пол	Предшествующее лечение	Прогностическая группа	Локальный контроль метастазов в головном мозге
№1, Г.	55 лет	Муж.	Нефрэктомия, цитокины	Промежуточная	СРХ на 7 очагов
№2, М.	56 лет	Муж.	Нефрэктомия, цитокины	Плохой прогноз	1 метастаз удален и на 1 проведена СРХ
№3, Ч.	50 лет	Муж.	Нефрэктомия, цитокины	Плохой прогноз	Нет
№4, Л.	69 лет	Муж.	Нефрэктомия, таргетный препарат	Плохой прогноз	СРХ на 4 метастаза

Таблица 6. Характеристика пациента, получавшего лечение пазопанибом

Больной	Возраст	Пол	Предшествующее лечение	Прогностическая группа	Локальный контроль метастазов в головном мозге
№1, Т.	61 год	Жен.	Нефрэктомия, цитокины	промежуточная	Удаление 1 метастаза из двух

Жен. – женский

Таблица 7. Эффективность лечения и выживаемость

Препарат	Больной	Объективный ответ (в головном мозге)	Объективный ответ (экстракраниально)	Выживаемость без прогрессирования (в месяцах)	Выживаемость (в месяцах)
Сунитиниб	№1, Ч.	Прогрессир.	Прогрессир.	2 мес.	3 мес.+
	№2, Б.	Стабил.	Стабил.	3 мес.+	3 мес.+
	№3, М.	Стабил.*	ЧЭ	5 мес.+	5 мес.+
	№4, Н.	Прогрессир.	Прогрессир.	2 мес.	3 мес.+
	№5, У.	ЧЭ*	--	12 мес.	20 мес.+
	№6, Л.	ЧЭ*	ЧЭ	13 мес.	19 мес.
Сорафениб	№1, Г.	ЧЭ*	Стабил.	10 мес.+	10 мес.+
	№2, М.	Стабил.	Прогрессир.	8 мес.	20 мес.
	№3, Ч.	Стабил.	Стабил.	13 мес.+	13 мес.+
	№4, Л.	Стабил.	Стабил.	3 мес.	5 мес.
Пазопаниб	№1, Т.	Стабил.	Стабил.	6 мес.+	6 мес.+

ЧЭ – частичный эффект, стабил. – стабилизация, прогрессир. – прогрессирование, * - в сочетании со стереотаксической радиохирургией, + - прогрессирования не отмечено, пациент жив.

вого процесса в головном мозге лекарственное лечение должно обсуждаться в каждой ситуации индивидуально, в соответствии со стандартными подходами в лечении больных диссеминированным раком почки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME, et al. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol 2010;96:85-96.
2. Besse B, Lasserre SF, Compton P, et al. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. Clin Cancer Res. 2010; 16:269-278.
3. Choueiri TK, Duh MS, Clement J, et al. Angiogenesis inhibitor therapies for metastatic renal cell carcinoma: effectiveness, safety and treatment patterns in clinical practice-based on medical chart review. BJU Int. 2009;105:1247-1254.
4. Culine S, Bekradda M, Kramar A, et al. Prognostic factors for survival in patients with brain metastases from renal cell carcinoma. Cancer. 1998;83:2548-2553.
5. Dalhaug A, Haukland E, Nieder C. Leptomeningeal carcinomatosis from renal cell cancer: treatment attempt with radiation and sunitinib. World J Surg Oncol. 2010;8:36.
6. Elfiky AA, Cho DC, McDermott DF, et al. Predictors of response to sequential sunitinib and the impact of prior VEGF-targeted drug washout in patients with metastatic clear cell renal carcinoma. Urol Oncol. 2010; doi:10.1016/j.

uro Oncol. 2010;01.008; [Epub ahead of print].

7. Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alpha-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. J Clin Oncol. 2010; 28:2144-2150.

8. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cell cancer global evaluation trial. J Clin Oncol. 2009;27:3312-3318.

9. Feldman DR, Baum MS, Ginsberg MS, et al. Phase 1 trial of bevacizumab plus escalated doses of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. Genitourinary Cancer. 2009;27:1432-1439.

10. Gleave ME, Elhilali M, Fradet Y, et al. Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. New Engl J Med. 1998;338:1265-1271.

11. Gore ME, Hariharan S, Porta C, et al. Sunitinib in metastatic renal carcinoma patients with brain metastases. Cancer. 2011;117:501-509.

12. Guirgis LM, Yang JC, White DE, et al. Safety and efficacy of high dose IL-2 therapy in patients with brain metastasis. J Immunother. 2002;25:82-87.

13. Haznedar J, Patyna S, Bello CL, et al. Single and multiple dose disposition kinetics of sunitinib malate, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor: comparative plasma kinetics in non-clinical species. Cancer Chemother Pharmacol. 2009;64:691-706.

14. Helgason HH, Mallo HA, Droogendijk H, et al. Brain metastases in patients with renal cell cancer new targeted treatment. J Clin Oncol. 2008;26:152-154.

15. Hu S, Chen Z, Franke R, et al. Interaction of the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib with solute carriers and ATP-binding cassette transporters. *Clin Cancer Res.* 2009;15:6062-69.
16. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alpha, or both for advanced renal cell carcinoma. *New Engl J Med.* 2007;456:2271-2281.
17. Iwamoto FM, Lamborn KR, Robins IH, et al. Phase II trial of pazopanib (GW786034), an oral multi-targeted angiogenesis inhibitor, for adults with recurrent glioblastoma (North American Brain Tumor Consortium Study 06-02). *Neuro Oncol.* 2010;12:855-861.
18. Kim A, McCully C, Cruz R, et al. The plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of sorafenib after intravenous administration in non-human primates. *Invest New Drugs.* 2010; doi:10.1007/s10637-010-9585-1; [Epub ahead of print].
19. Kirchner H, Strumberg D, Bahl A, et al. Patient based strategy for systemic treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;10:585-596.
20. Kuhn JG, Chang SM, Wen PY, et al. Pharmacokinetic and tumor distribution characteristics of temsirolimus in patients with recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res.* 2007;13:7401-7406.
21. Lagas JS, van Waterschoot RA, Sparidans RW, et al. Breast cancer resistance protein and p-glycoprotein limit sorafenib brain accumulation. *Molec Cancer Ther.* 2010;9:319-326.
22. Larkin J, Gore M. Is advanced renal cell carcinoma becoming a chronic disease? *Lancet.* 2010;376:574-575.
23. Lukas RV, Chmura S, Nicholas MK. Management of central nervous system metastases from renal cancer. *Emerg Cancer Therap.* 2011;2:157-168.
24. Massard C., Zonierek J., Gross-Goupil M., et al. Incidence of brain metastases in renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol* 2010;21:1027-31.
25. Medioni J, Cojocarasu O, Belcaceres JL, et al. Complete cerebral response with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2007;18:1282-1283.
26. Motzker RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alpha in metastatic renal cell carcinoma. *New Engl J Med.* 2007;356:115-24.
27. Muacevic A, Siebels M, Tonn JC, et al. Treatment of brain metastases in renal cell carcinoma: radiotherapy, radiosurgery, or surgery? *World JUrol.* 2005;23:180-184.
28. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.* 2010;116:4256-4265.
29. Muldoon LL, Soussain C, Jahnke K, et al. Chemotherapy delivery issues in central nervous system malignancy: a reality check. *J Clin Oncol.* 2007;25:2295-2305.
30. Murata JI, Sawamura Y, Terasaka S, et al. Complete response of a large brain metastasis of renal cell cancer to interferon-alpha: case report. *Surg Neurol.* 1999;51:289-291.
31. Nicholas MK, Lukas R. Immunologic privilege and the brain. In: Arnason BG, ed. *NeuroImmune Biology: The Brain and Host Defense*, Vol. 9. London, UK: Elsevier; 2010: 169-181.
32. O'Reilly T, McSheehy P, Kawai R, et al. Comparative pharmacokinetics of RAD001 (everolimus) in normal and tumor-bearing rodents. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;54:625-639.
33. Saitoh H. Distant metastases from renal carcinoma. *Cancer.* 1988;48:1487-1491.
34. Samlowski WE, Majer M, Boucher KM, et al. Multidisciplinary treatment of brain metastases derived from clear cell renal cancer incorporating stereotactic radiosurgery. *Cancer.* 2008;113: 2539-2548.
35. Shuch B, LaRochelle JC, Klatte T, et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival. *Cancer.* 2008; 113:1641-1648.
36. Shukla S, Robey RW, Bates SE, et al. Sunitinib (Sutent, SU11248), a small-molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, blocks function of the ATP-binding cassette (ABC) transporters p-glycoprotein (ABCB1) and ABCG2. *Drug Metab Dispos.* 2009;37:359-365.
37. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:655-661.
38. Stadler WM, Figlin RA, McDermott DF, et al. Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. *Cancer.* 2010;116:1272-1279.
39. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:1061-1068.
40. Thibault F, Billefont B, Rixe O. Regression of brain metastases of renal cell carcinoma with antiangiogenic therapy. *J Neurooncol.* 2008; 86:243-244.
41. Ranze O, Hoffman E, Distelrath A, et al. Renal cell cancer presented with leptomeningeal carcinomatosis effectively treated with sorafenib. *Onkologie.* 2007;30:450-451.
42. Valcamonica F, Ferrari V, Amoroso V, et al. Long lasting successful cerebral response with sorafenib in advanced renal cell carcinoma. *J Neurooncol.* 2009;91:47-50.
43. Vogl UM, Bojic M, Lamm W, et al. Extracerebral metastases determine the outcome of patients with brain metastases from renal cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2010;10:480.
44. Vredenburgh JJ, Cloughesy T, Samant M, et al. Corticosteroid use in patients with glioblastoma at first or second relapse treated with bevacizumab in the BRAIN study. *Oncologist.* 2010;15:1329-1334.
45. Yamanaka K, Gohji K, Hara I, et al. Clinical study of renal cell carcinoma with brain metastasis. *Int J Urol.* 1998;5:124-128.
46. Zeng H, Li X, Yao J, et al. Multifocal brain metastases in clear cell renal cell carcinoma with complete response to sunitinib. *Urol Int.* 2009;83:482-485.

Альтернативная лекарственная терапия рака

Д.Б. КОРМАН

Институт биохимической физики им.Н. М. Эммануэля Российской Академии наук, Москва

В альтернативной лекарственной терапии рака (АЛТР) можно выделить средства, применяемые для симптоматического лечения больных, и средства, предлагаемые для лекарственного лечения рака. Оставляя в стороне правомочность или неправомочность применения средств АЛТР в этих целях, целесообразно рассмотреть проблему с точки зрения возможности создания на основе средств АЛТР новых противоопухолевых препаратов. Проанализированы данные литературы о результатах изучения противоопухолевых свойств и механизмов действия нескольких наиболее изученных и часто применяемых средств АЛТР (омелы белой, акульского хряща, препарата PC-SPES – комбинации экстрактов 8 лекарственных растений). Показано, что как эти средства (распространяемые как БАД`ы), так и некоторые из составляющих их индивидуальных химических веществ, способны *in vitro* подавлять пролиферацию клеток разных опухолей человека, индуцировать в них апоптоз; *in vivo* ингибировать рост экспериментальных опухолей. Молекулярные механизмы противоопухолевого действия этих веществ опосредованы влиянием на сигнальные пути и ключевые молекулы, регулирующие пролиферацию, гибель (апоптоз), инвазию и миграцию опухолевых клеток, а также блокированием опухолевого неоангиогенеза. Эти данные рассматриваются как доказательства возможности создания на основе средств АЛТР эффективных противоопухолевых препаратов. Однако результаты клинического изучения этих средств и их компонентов весьма противоречивы, большей частью указывают на их неэффективность или низкую эффективность. Рассмотрены возможные причины несоответствия результатов экспериментальных и клинических исследований.

Ключевые слова: рак, альтернативная терапия, омела белая, акулий хрящ, PS-SPES.

Термином «альтернативная терапия» обозначают разнообразные способы терапевтических воздействий, не входящие в число методов, разрешенных специальными регуляторными органами. Такие методы принято обозначать как «конвенциональные» [1].

Несмотря на все достижения противоопухолевой химиотерапии, альтернативная лекарственная терапия рака (АЛТР), противопоставляемая конвенциональной терапии или дополняющая ее, продолжает находить весьма широкое применение. Этому феномену можно дать разные объяснения (табл.1), но несомненным является факт устойчивого спроса на средства АЛТР, несмотря на регулярно появляющиеся заключения официальных медицинских организаций об их неэффективности или недостаточном эффекте, о возможных побочных явлениях, в том числе и серьезных, и пр. [14, 21]. По суммированным данным 26 исследований, проведенных в 13 странах во второй половине 1990-х годов, в среднем 31,4% онкологических больных используют АТ. По общему мнению, эти цифры в последующие годы существенно возросли.[23, 35]. Увеличивается интерес к АТ со стороны официальной меди-

цины. Показателем может служить увеличение бюджета Национального центра альтернативной медицины США с 50 миллионов долларов в 1997 году до 120 миллионов в 2006 [37].

Все эти ситуации заставляют больных искать альтернативные методы лечения и обращаться к людям, предлагающим такое лечение. Успех АТ, возможно, заключается в следующей сентенции «Магия всегда будет более привлекательной, чем обыденность, надежда лучше, чем реальность, и ожидание чуда является потребностью всех людей, страдающих тяжелыми заболеваниями» [18, 34]].

Каковы же ожидания больных от применения АТ? В качестве примера в таблице 2 приведены результаты одного из опросов [35]. Другие опросы дают в целом аналогичные данные [13,23].

В АЛТР можно выделить средства и методы, применяемые для симптоматического лечения, и средства и методы, предлагаемые для лечения рака. Знание онкологами особенностей методов альтернативной терапии, их безопасности, возможности сочетания с конвенциональными методами лечения рака необходимо для выдачи больным обоснованных рекомендаций и советов.

Таблица 1. Причины обращения онкологических больных к альтернативной терапии [35]

Неверие в возможность официальной медицины лечить и излечивать рак.
Боязнь стандартных методов лечения и связанных с ними осложнений.
Желание предотвратить или уменьшить побочные явления, связанные с применением конвенциональных методов лечения (в первую очередь химиотерапии) путем добавления к ним средств АТ.
Неудовлетворенность врачами официальной медицины, их нежеланием выслушивать больных, обсуждать возникающие проблемы и отвечать на вопросы.
Отказ в проведении конвенционального лечения. Обычными причинами такой ситуации являются: а) бесперспективность применения стандартных препаратов из-за распространенности опухолевого процесса (инкурабельные больные), б) тяжесть состояния больного или наличие серьезных противопоказаний, в) первичная или вторичная рефрактерность к противоопухолевой лекарственной терапии.
Собственные взгляды (жизненные установки) на болезнь и способы ее лечения, связанные с определенными воззрениями на жизнь, здоровье, болезнь, смерть.

Среди медицинского сообщества существует устойчивое мнение, что все средства АЛТР не имеют никакого научного обоснования, а приписываемые им эффекты либо недостоверны, либо являются результатом «эффекта плацебо» [38, 41]. Для подавляющего большинства подобных средств, это действительно так, однако для некоторых препаратов существует весьма обширная научная литература, в которой приведены результаты большого числа разнообразных экспериментальных исследований, выполненных на адекватных моделях и адекватными современными методами, аналогично исследованию «конвенциональных» противоопухолевых препаратов [39, 40].

Оставляя в стороне проблему правомочности или неправомочности практического применения средств АЛТР, целесообразно рассмотреть другую проблему – могут ли эти средства стать источником для создания новых противоопухолевых препаратов. Одним из подходов к решению этой проблемы может стать анализ информации о химическом составе средств АЛТР, которые обычно представляют собой сложные многокомпонентные системы, т.к., как правило, производятся из природного сырья, а также о механизмах действия, как самих средств, так и составляющих их компонентов [2,5].

Рассмотрим подобные данные на примере нескольких наиболее изученных и часто применяемых средств.

Более полувека для АЛТР в разных странах Европы используются препараты, получаемые из растения **омела белая** (ОБ) (*Viscum album* L.), в виде экстрактов (ЭОБ) (**«Искадор»**), их отдельных компонентов (лектин, агглютинин), а в последнее время в виде рекомбинантного препарата авискумин (rViscumin). Показано, что пре-

параты ОБ, подобно современным конвенциональным таргетным препаратам, способны влиять на внутриклеточные мишени и процессы, вовлеченные в опухолевый рост [3].

В1981 г. было сообщено о выделении из ЭОБ лектина ML- I (mistletoe lectin), который стал рассматриваться как основное действующее вещество ЭОБ. Лектины ОБ (*Viscum lectin*) являются представителями семейства растительных белков, инактиваторов рибосом II типа, и поэтому считаются потенциальными ингибиторами трансляции и синтеза белка на уровне рибосом. Противоопухолевую активность лектинов ОБ связывают как с прямым цитотоксическим действием на опухолевые клетки в результате ингибирования синтеза белка из-за инактивации рибосом, так и с опосредованным влиянием в результате модулирования иммунных противоопухолевых реакций [22].

Возможные механизмы прямого цитостатического действия лектинов ОБ связывают с индукцией апоптоза, проявляющегося появлением морфологических признаков апоптоза, ак-

Таблица 2. Результаты, ожидаемые онкологическими больными, от проведения альтернативной терапии.[35].

Ожидаемые результаты	Число больных (%)
Улучшение качества жизни	76,7
Повышение иммунитета	71,1
Продление жизни	62,5
Облегчение симптомов, вызванных опухолью или лечением	44,0
Излечение	37,5%

тивацией каскада каспаз (каспазы 3,7,8,9), ингибированием антиапоптотических белков (Bcl-2, NF-каппа В, протеин киназы В), усилением синтеза проапоптотических белков (Bax), усилением выброса митохондриями цитохрома с, а также с индукцией оксидативного стресса, со снижением в клетке уровня микроРНК [3].

Исследования препаратов ОБ *in vivo*, проведенные на моделях перевиваемых опухолей разных штаммов и на ксенографтах опухолей человека, указывают на наличие существенной противоопухолевой активности. Регистрируемые эффекты включали торможение роста опухолей, их частичную, в ряде случаев полную, регрессию, продление жизни животных-опухоленосителей. Определенную роль в противоопухолевом эффекте может играть антиангиогенное действие (индукция апоптоза эндотелиальных клеток) [11].

Механизм противоопухолевого действия препаратов ОБ связывают также с модификацией как врожденных, так и адаптивных иммунных систем. Основой иммуномодулирующего действия препаратов ОБ считается селективное связывание лектина с ганглиозидами CD75s в клеточных мембранах большинства эффекторных клеток иммунной системы. Установлено, что введение препаратов ОБ, может приводить к изменению разнообразных параметров клеточного и гуморального иммунитета (увеличение числа и повышение активности NK-клеток (CD16+), увеличение количества больших гранулярных лимфоцитов и других типов лимфоцитов (общие лимфоциты CD3+, Т-хелперы CD4+, цитотоксические лимфоциты CD8+), усиление фагоцитарной активности гранулоцитов, возрастание уровня цитокинов – интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12), фактора некроза опухоли-альфа, интерферона-гамма, увеличение уровня иммуноглобулинов (A, G, M)) [3].

Однако имеющиеся данные о клинических испытаниях препаратов ОБ резко контрастируют с данными экспериментальных исследований, как по объему, так и по результатам.

Практический опыт использования препаратов ОБ отражен в большом числе публикаций, посвященных описанию отдельных случаев эффективного применения ЭОБ.

В клинических испытаниях в рамках I-II фазы наиболее часто регистрировалась стабилизация процесса. В исследовании авискумина I фазы, организованном EORTC, включившем 26 больных различными опухолями, резистентных к химиотерапии, установлено, что подкожное введение препарата хорошо переносится без развития

значимых побочных явлений. У 8 больных (колоректальный рак), у 5 (меланома), по одному (мягкотканая саркома, почечно-клеточный рак) - зарегистрирована стабилизация продолжительностью 79-250 дней [8].

Привлекают внимание данные, указывающие на определенную эффективность экстрактов омелы при гепатоцеллюлярном раке. В рамках II фазы клинических испытаний экстракта омелы у 3 из 23 ранее не леченых больных зарегистрирована полная ремиссия длительностью 8-38 месяцев, у 2 - частичная ремиссия продолжительностью 6-8 месяцев. У 9 больных во время лечения наблюдалось прогрессирование опухолевого процесса [26].

Гораздо больше клинических исследований посвящено изучению эффективности препаратов ОБ в качестве средства дополнительной лекарственной терапии. В нескольких исследованиях, охвативших в общей сложности несколько тысяч больных, получены схожие результаты - отмечалось существенное уменьшение побочных явлений, обусловленных одновременно проводимым стандартным лечением, улучшение качества жизни, увеличение длительности безрецидивного периода и выживаемости.

В сравнительном нерандомизированном исследовании, включившем 1442 больных раком молочной железы I-III стадий, изучалась эффективность применения Искадора в дополнение к стандартной адъювантной терапии (химио-гормоно-лучевой). Медиана продолжительности применения Искадора составила 52 месяца. При медиане наблюдения за больными 67 -61 месяц зарегистрировано увеличение выживаемости больных в группе Искадора (710 больных) – относительная смертность составила 0,46 от контрольной группы (732 пациентки) ($p=0,038$). Обнаружено также достоверное уменьшение в группе Искадора числа побочных явлений, связанных со стандартной терапией (16,3% против 54,1% в контрольной группе) ($p<0,001$). [8].

В аналогичном исследовании, включившем 686 больных меланомой II и III стадий, исследовалась эффективность применения Искадора в течение в среднем 30 месяцев после удаления опухоли. Анализ отдаленных результатов (медиана наблюдения за больными составила 81 и 57 месяцев) показал, что относительный риск смерти от меланомы в группе больных, получавших Искадор (329 пациентов) составил 0,41 от контрольной группы (357 больных) ($p=0,002$); абсолютная смертность от меланомы за период наблюдения снизилась с 10,7% в контроле до 8,9% ($p=0,07$). Положительный эффект от применения Искадора

выразился также в достоверном увеличении времени до прогрессирования, возрастании общей выживаемости и достоверном уменьшению метастазирования в легкие и мозг [6].

В клиническом исследовании по аналогичному протоколу, в котором приняли участие 26 центров, оценивалась эффективность применения Искарора в дополнение к стандартной адъювантной терапии колоректального рака I-III стадий. Из 804 включенных в исследование больных, 429 получали Искарор в среднем 52 месяца, 375 составили контрольную группу. Медиана продолжительности наблюдения за больными составила 58 и 51 месяц соответственно. Лечение Искарором достоверно увеличило время до прогрессирования опухолевого процесса - относительный риск прогрессирования в этой группе составил 0,60 от контрольной группы ($p=0,013$). Отмечено также, что у больных, получавших Искарор, достоверно реже возникали побочные явления, обусловленные химиотерапией и облучением -19% против 48% в контроле ($p<0,0010$). [19].

В то же время в ряде аналогичных исследований не зарегистрировано какого-либо положительного эффекта от адъювантной терапии препаратами ОБ.

Проведено несколько обобщенных анализов результатов большого числа разнообразных клинических исследований эффективности препаратов ОБ при различных опухолях. Основное заключение, сделанное в результате анализа данных 21 рандомизированного исследования, включившего 3484 больных, сводилось к тому, что пока нет убедительных данных о пользе применения препаратов ОБ у онкологических больных, хотя в некоторых отдельных исследованиях регистрировался и непосредственный противоопухолевый эффект, и увеличение длительности жизни больных, и улучшение качества жизни, при этом подчеркивалось значительное методологическое несовершенство большинства исследований. [22].

Улучшение качества жизни фиксируемое по таким характерным для онкологических больных показателям как утомляемость, нарушение аппетита и сна, стрессовое психо-эмоциональное состояние, похудание, снижение работоспособности, депрессия, чувство страха, тошнота, рвота считается наиболее достоверными эффектом применения препаратов ОБ, т.к. многие результаты были получены в исследованиях, выполненных в последние годы, когда стали использоваться современные и хорошо себя зарекомендовавшие методы оценки изменения качества жизни, при которых качество жизни и физическое состояние

оценивается самими больными с помощью разнообразных опросников.

Описываемое больными улучшение качества жизни связывают с усилением продукции β -эндорфина, индуцируемым действием препаратов ОБ.

В последние годы большое внимание химиотерапевтов привлекают препараты, подавляющие опухолевый неоплазматический ангиогенез. В 1971 г. J.Folkman предложил использовать для получения ингибиторов ангиогенеза (ИА) хрящевую ткань (ХТ) - единственную ткань, полностью лишенную сосудов, что, как предполагалось, связано с высоким содержанием в ней ИА.

Позже было предложено получать ИА из скелета акулы, т.к. он целиком хрящевой и мог обеспечить достаточное количество первичного сырья. С 1975 по 2001 годы было получено около полутора десятков различных препаратов из акульего (АХ) или бычьего хряща в виде порошков из ХТ, либо разнообразных экстрактов (Э) и их фракций, распространяемых как БАД'ы. Особое внимание привлек препарат АЕ-941 (Неовастат), представляющий собой стандартизованный Э АХ, производимый и тестируемый в соответствии с правилами GMP, содержащий, очевидно, весь спектр ИА, имеющихся в ХТ, и позиционируемый не как БАД, а как настоящий противоопухолевый препарат [16, 15, 20].

На разных экспериментальных моделях в опытах *in vitro* и *in vivo* установлено, что ИА из ХТ, действуют на разные этапы неоплазматического ангиогенеза – пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток (ЭК), расплавление базальной мембраны капилляров, тубулогенез [4].

Молекулярные механизмы этих эффектов разнообразны – блокирование связи ростовых факторов, в первую очередь VEGF, с рецепторами в эндотелиальных клетках, подавление в них синтеза ДНК, влияние на клеточный цикл, индуцирование апоптоза эндотелиальных клеток в результате активации ряда каспаз (каспазы -3,8,9), ингибирование активности матриксных металлопротеаз. Неовастат рассматривается как мультитаргетный ИА опухоли [4].

Противоопухолевый эффект препаратов АХ регистрировался на разных опухолевых моделях – карциноме Льюис, меланоме В-16, разнообразных перевиваемых опухолях человека, трансплантированных мышам, опухолях, растущих под роговицей глаза, в хорионлантоисной мембране куриного эмбриона. Эффекты заключались в торможении роста опухоли и метастазирования; регрессию опухолей наблюдали очень редко. В ряде экспериментов отмечено

увеличение выживаемости животных-опухоленосителей. Следует подчеркнуть, что при асцитных опухолях и лейкозах все препараты АХ были неэффективны, что расценивается как еще одно доказательство антиангиогенного механизма их противоопухолевой активности [4].

Однако клинические испытания разных препаратов из АХ, как правило, были безуспешны. Ни для одного препарата, включая Неовастат, не получено воспроизводимых доказательных клинических данных о противоопухолевой эффективности.

При I-II фазе клинического изучения Неовастата при немелкоклеточном раке легкого объективного эффекта от применения препарата не отмечено. Стабилизация процесса зарегистрирована у 14%-26% больных (в зависимости от дозы препарата) [27].

Национальный Институт рака США организовал плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование эффективности применения Неовастата в дополнение к химиотерапии и лучевой терапии больным немелкоклеточным раком легкого III стадии. Предварительные результаты исследования, представленные в 2007 на ежегодном конгрессе ASCO, были разочаровывающими. В анализ включили 379 больных, из них 188 получали Неовастат. Не отмечено улучшения отдаленных результатов конвенциональной терапии – медиана выживаемости больных, получавших Неовастат, составила 14,4 месяца, в контрольной группе (в дополнение к химиотерапии и облучению получали плацебо) – 15,6 месяца ($p=0,73$). Эти результаты были подтверждены при окончательном анализе, опубликованном в 2010 г. Исследователи пришли к заключению, что, т.к. Неовастат не улучшил выживаемость больных раком легкого, получавших стандартную химиолучевую терапию, то применение каких либо препаратов из акульского хряща при этой опухоли нецелесообразно [30].

Одной из опухолей, перспективных для лечения ингибиторами неоангиогенеза, считается почечно-клеточный рак. Из 22 больных почечно-клеточным раком (среди 144 больных разными опухолями, получавших Неовастат в рамках II фазы клинических испытаний препарата), у 2 был зарегистрирован объективный эффект – полная регрессия мягкотканого метастаза в области лица и частичная регрессия метастаза в надключичной области. Следует отметить, что при других опухолях объективные эффекты в этом исследовании не регистрировались [7].

В других клинических исследованиях замет-

ного эффекта от применения Неовастата как при почечно-клеточном раке, так и при некоторых других опухолях не отмечалось, и в марте 2007 года компания Aetema Zentars (разработчик Неовастата) объявила, что она прекращает исследование препарата, т.к. не было обнаружено существенного эффекта при использовании препарата для лечения больных раком молочной железы, почки, легкого и множественной миеломой, где антиангиогенные препараты показали определенную эффективность.

Тем не менее, препараты из АХ, в том числе Неовастат, продолжают выпускаться и использоваться в АЛТР.

В АЛТР используется большее количество разнообразных средств, приготовляемых из «лечебных растений». Характерным примером является препарат PC-SPES, который применяется как средство АЛТ рака предстательной железы (PC – prostatic cancer, SPES – по латыни «надежда»). Препарат PC-SPES принимали и продолжают принимать тысячи больных. Например, в 2002 году в США ~ 10 000 больных РПЖ принимали PC-SPES, часто в дополнение к стандартному лечению или вместо стандартного лечения. Более 70% пациентов отметили положительный результат как по снижению уровня ПСА (часто до неопределяемых значений), так и по улучшению качества жизни.

PC-SPES – это патентованная смесь экстрактов 6 растений и 1 гриба, применяемых в традиционной китайской медицине, и экстрактов плодов карликовой пальмы, растущей на западном побережье Америки. Состав PC-SPES по содержанию различных веществ весьма сложен – жидкостной хроматографией высокого давления спиртового Э PC-SPES, выделено 6 основных пиков, относящихся к 6 различным индивидуальным веществам (табл.3).

Все ингредиенты, составляющие PC-SPES, по отдельности и в различных комбинациях в течение столетий используются в традиционной медицине в Китае, Японии для лечения различных заболеваний, в том числе злокачественных опухолей.

Современному экспериментальному изучению на различных моделях подвергнуты как сам PC-SPES, так и составляющие его компоненты и индивидуальные вещества. Оказалось, что все они в той или иной степени обладают антипролиферативной активностью – подавляют пролиферацию опухолевых клеток, воздействуют на клеточный цикл, индуцируют апоптоз. Индукция апоптоза во всех случаях ассоциировалась с обычными механизмами – изменением соот-

Таблица 3. Индивидуальные компоненты PC-SPES

Индивидуальный ингредиент	Основные действующие вещества
Шлемник байкальский (<i>S.baicalensis</i>)	Флавоноиды (байкален)
Прутьевик сизочашечный (<i>Rabdosia</i>)	Дитерпеноиды (оридонин, поницидин)
Трутовник лакированный (<i>Ganoderma lucidum</i> , Reishi mushroom)	Тритерпеноиды (ганодеровые кислоты), полисахариды (ганаполи),
Карликовая пальма (<i>Serenoa repens</i>)	Фитостеролы (β -ситостерол), жирные кислоты
Вайда красильная (<i>Isatis tinctoria</i>)	Бета-стеролы (индирубин, глюкобрассицин)
Хризантема (<i>Chrysanthemum indicum</i>)	-
Солодка (<i>Glycyrrhiza glabra</i> , <i>Glycyrrhiza uralensis</i>)	Сапонины (глицирризиновая кислота), флавоноиды (глицирризин, ликохалкон-А)
Женьшень (<i>Panax ginseng</i> , <i>Panax quiqueflus</i> , <i>Panax pseudoginseng</i>)	Сапонины (тритерпеновые гликозиды - гинсенозиды)

ношения антиапоптотических и проапоптотических белков (ингибирование экспрессии Bcl-2 и усилением экспрессии Bax), деградацией поли(АДР-рибоза)-полимеразы, активацией каспаз 3, 8 и 9, выходом цитохрома c из митохондрий и пр. В опытах *in vivo* выявлена противоопухолевая активность, проявляющаяся торможением роста опухоли и метастазирования, увеличение выживаемости мышей.

Определенное значение в реализации противоопухолевого эффекта придает иммуномодулирующему действию, обусловленному наличием в некоторых компонентах полисахаридов.

Данные о результатах клинического изучения PC-SPES отражены в большом числе публикаций, причем значительная часть их посвящена описанию клинического опыта применения препарата исключительно у больных РПЖ. Более или менее правильно организованные клинические исследования, как правило, нерандомизированные, были немногочисленны. Основным клиническим проявлением эффективности PC-SPES при РПЖ, является зафиксированное в разных исследованиях существенное снижение в крови уровня ПСА, которое наблюдается у большинства больных андроген-зависимым РПЖ и у более чем половины больных с андроген-независимым РПЖ. Как правило, это сочеталось с улучшением качества жизни пациентов. Следует отметить, что часто эти эффекты объясняют небольшой контаминацией диэтилстильбэстроном, обнаруженной в некоторых партиях препарата [32].

Во время II фазы клинических испытаний препарат был применен у 33 больных с андроген-зависимым и у 37 больных с андроген-независимым

РПЖ. К андроген-зависимым опухолям относили РПЖ у больных, имевших нормальный уровень тестостерона в сыворотке крови ($> 120\text{ng/ml}$) и не получавших гормональной терапии по поводу прогрессирования процесса (повышение уровня ПСА в сыворотке крови в трех последовательных анализах). Андроген-независимыми считали опухоли у больных с кастрационным уровнем тестостерона ($< 50\text{ ng/ml}$) и прогрессированием после отмены антиандрогенов. PC-SPES принимали по 3 капсулы трижды в день, использовался препарат из одной и той же партии.

Наиболее выразительно эффективность препарата демонстрировалась изменением уровня ПСА. В первой группе снижение уровня ПСА в сыворотке крови более чем на 80% от исходного значения зарегистрировано у всех больных (100%), в том числе в 81,3% случаев он стал недетектируемым. Медиана продолжительности уменьшения ПСА составила 57+ недель. Во второй группе снижение ПСА также отмечалось, но было менее выраженным, встречалось реже и эффект был менее продолжительным. Снижение ПСА более чем на 50% зарегистрировано у 54% больных этой группы при медиане продолжительности эффекта 16 недель. Зафиксированы несколько случаев объективного эффекта – уменьшение метастазирования в кости (по данным сканирования костей) в 4 случаях, исчезновение опухолевого поражения мочевого пузыря (по данным компьютерной томографии) у одного пациента [36].

В сравнительном мультицентровом рандомизированном исследовании, включившем 90 больных с андроген-независимым РПЖ, сравнивалась эффективность PC-SPES и диэтилстильбэ-

строла (ДЭСЭ). Установлено, что по степени снижения уровня ПСА в крови и торможении роста опухоли PC-SPES превосходит ДЭСЭ, причем это сочеталось со снижением риска тромбообразования. Уменьшение уровня ПСА в сыворотке крови на 50% и > зарегистрировано у 40% больных, получавших PC-SPES (по 3 капсулы 3 раза в день) и у 24%, леченных ДЭСЭ (по 3 мг в день). Медиана времени до прогрессирования в первой группе равнялась 5,5 месяца, во второй – 2,9 месяца [33].

Необходимо указать, что это исследование было прекращено досрочно, т.к. при анализе партий PC-SPES, использованных в исследовании, в них были обнаружены разные количества ДЭСЭ, что, по мнению исследователей, могло помешать правильной интерпретации результатов. Однако следует заметить, что содержание ДЭСЭ в PC-SPES было значительно меньше терапевтических доз ДЭСЭ – колебалось от 0,01% до 3,1% от суточной дозы ДЭСЭ, которую получали больные, рандомизированные в группу ДЭСЭ. Это дает основания полагать, что более высокую эффективность PC-SPES в этом исследовании нельзя объяснить только наличием в препарате ДЭСЭ [33].

Входящие в состав PC-SPES отдельные компоненты широко применяются в АЛТР и в качестве самостоятельных средств для лечения различных злокачественных опухолей, причем основным обоснованием является факт использования этих средств в традиционной медицине ряда азиатских стран (Китае, Японии, Корее). Однако сведения о клиническом изучении некоторых из них немногочисленны, и хотя в ряде публикаций приводятся данные о получении положительных эффектов, организация этих исследований и отсутствие стандартизованных препаратов не дают оснований для обоснованного заключения о противоопухолевой эффективности этих средств [40].

Таким образом, результаты экспериментального изучения рассмотренных средств АЛТР (и ряда других аналогичных средств, не вошедших в настоящий обзор), проведенного на адекватных моделях и адекватными современными методами, показывают, что они обладают свойствами, позволяющими рассматривать их как потенциальные источники для разработки новых противоопухолевых препаратов. Анализируя публикации, посвященные противоопухолевым свойствам и механизмам действия рассмотренных средств АЛТР, нельзя отделаться от мысли, что по таким же механизмам работают многие современные таргетные препараты. В чем же причина различий в клинической судьбе средств

АЛТР и таких таргетных препаратов?

Весьма вероятно, что индукция в опухолевых клетках молекулярных повреждений, которые теоретически должны вести к гибели клеток, а также эффект на опухолевых моделях *in vivo* является необходимым, но не достаточным условием для противоопухолевого эффекта у человека. Для реализации этого эффекта необходимо наличие еще ряда условий, которые для средств АЛТР практически не изучались. Это создание эффективной стандартизованной лекформы, адекватные биодоступность, биотрансформация и фармакокинетика, возможность достижения в опухоли эффективной концентрации, установление оптимальных доз и режимов применения препаратов.

Нельзя исключить, что химические и биологические особенности средств АЛТР в принципе обуславливают невозможность получения в клинике достаточного и воспроизводимого эффекта. К этому следует добавить, что, поскольку большинство средств АЛТР имеют природное (растительное) происхождение, высока вероятность существенной вариабельности состава и биологических свойств разных партий одного и того же препарата, что зависит от условий и региона произрастания исходного сырья, условий его сбора и хранения, методов приготовления лекформ и пр. Декларируемая для ряда препаратов стандартизация достаточно условна, учитывая сложный многокомпонентный состав этих средств.

Следует заметить, что для конвенциональных таргетных препаратов данные о молекулярных механизмах действия послужили основанием для всестороннего экспериментального и клинического изучения, что позволило внедрить многие из них в клиническую практику. В то же время средства АЛТР подобному изучению практически не подвергались. С чем это может быть связано? Существует устойчивое мнение, что это обусловлено тем, что таргетные препараты являются разработкой мощных фармацевтических компаний, рассчитывающих на высокую прибыль при успешном внедрении их препаратов. Очевидно, что на это трудно рассчитывать при использовании препаратов, созданных на основе средств АЛТР, и поэтому они не привлекают внимания фармацевтических компаний, имеющих как финансовые, так и научно-производственные ресурсы для проведения такой работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корман Д.Б. «Альтернативная терапия рака». Практическая онкология, 2007, №4, 235-244.
2. Корман Д.Б. «Зеленый чай – перспективный

источник новых противоопухолевых препаратов?»
Вопр. онкологии, 2010, №3, 262-271.

3. Корман Д.Б. «Противоопухолевые свойства лектинов омелы белой». «Вопр.онкологии», 2011, №6, 689-698.

4. Корман Д.Б. «Антиангиогенные и противоопухолевые свойства хрящевой ткани». Вопр. онкологии, 2012, №5.

5. Корман Д.Б. «Средства альтернативной лекарственной терапии рака: Летрил.» Вопр.онкологии 2012, №6.

6. Augustin M., Bock P.R., Hanisch J. et al. Safety and efficacy of the long-term adjuvant treatment of primary intermediate-to high-risk malignant melanoma (UICC/ASCO stage II and III) with a standardized fermented European mistletoe (*Viscum album* L.) extract. Results from a multicenter comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland // *Arzneimittelforschung*. – 2005. – Vol.55. – P.38-49.

7. Batist G., Patenande F., Champagne P. et al. Neovastat (AE-941) in refractory renal cell carcinoma patients // *Ann.oncol.* – 2002. – Vol.13. – P.1259-1263.

8. Bergmann L., Aamdal S., Marreand S. et al. Phase I trial of rviscumin (INN:aviscumine) given subcutaneously in patients with advanced cancer: a study of the European organisation for Research and Treatment of cancer (EORTC protocol number 13001) // *Europ.J.Cancer*. – 2009. – Vol.44. – P.1657-1662.

9. Bock P.R., Friedel W.E., Hanisch J. et al. Efficacy and safety of long-term complementary treatment with standardized European mistletoe extract (*Viscum album* L.) in addition to the conventional adjuvant oncologic therapy in patients with primary non-metastasized mammary carcinoma. Results of a multicenter comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland // *Arzneimittelforschung*. – 2004. – Vol.54. – P.456-466.

10. Bonham M., Armed H., Montgomery B., Nelson P.S. Molecular effects of the herbal compound PC-SPES: identification of activity pathways in prostate carcinoma // *Cancer Res.* – 2002. – Vol.62. – P.3920-3924.

11. Burger A.M., Mengs U., Schuler J.B., Fiebig H.H. Antiproliferativ action of an aqueous mistletoe extract in human tumor cells lines and xenografts in vitro // *Arzneimittelforschung* – 2001. – Vol.51. – P.748-757.

12. Burkhart J., Walche C., Hensser P. et al. In vivo investigation into the potential of mistletoe extract to alleviate adverse effects of cyclophosphamide // *Altern.Ther. Heart Med.* – 2010. – Vol.16. – P.40-48.

13. Burstein H.J. Discussing complementary therapies with cancer patients: what should we talking about? // *J.Clin.Oncol.*-2000-Vol.18.-P.2501-2504

14. Cassileth B.R., Vickers A.J. High prevalence of complementary and alternative medicine use among cancer patients: implications for research and clinical care // *J.Clin.Oncol.* -2005. – Vol.23. – P.2590-2592

15. de Lemos M.L. Herbal supplement PC-SPES for prostatic cancer // *Ann.Pharmacother.* – 2002. – Vol.36. – P.921-926/

16. Dupont E., Falardeau P., Mousa S.A. et al. Antiangiogenic and antimetastatic properties of Neovastat (AE-941), an orally active extract derived from cartilage tissue

// *Clin.Exp. Metastasis*. – 2002. – Vol.19. – P.145-153.

17. Falardeau P., Champaguel P., Poyet P. et al. Neovastat, a naturally occurring multifunctional antiangiogenic drug, in phase III clinical trials // *Semin.Oncol.* – 2001. – Vol.28. – P.620-625.

18. Fitzgerald F.T. Choices in healing: integrating the best of conventional and complementary approaches to cancer // *New Engl.J.Med.* – 1994. – Vol.331. – P.1244-1248.

19. Friendel W.E., Matthes H., Bock P.R., Zanker K.S. Systematic evaluation of the clinical effects of supportive mistletoe treatment with chemo-and/or radiotherapy protocols and long-term mistletoe application in non-metastatic colorectal carcinoma: controlled, observational cohort study // *J.Soc.Integr.Oncol.* – 2009. – Vol.7. – P.137-145.

20. Gingras D., Boivin D., Deckers C. et al. Neovastat – a novel antiangiogenic drug for cancer therapy // *Anti-cancer Res.* 2003. – Vol.14. – P.91-96

21. Growing interest in complementary and alternative cancer therapies // *Ca:CancerJ.Clin.* – 2004. – Vol.54. – P.286-288.

22. Horneberr M.A., Bueschel G., Huber R. et al. Mistletoe therapy in oncology // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – apr.16 (2) : CD 003297.

23. Hyodo I., Amano N., Eguchi K. et al. Nationwide survey on complementary and alternative medicine in cancer patients in Japan // *J.Clin.Oncol.* – 2005.- Vol.23. – P.2645-2654.

24. Ikezoe T., Chen S.S., Yang Y. et al. PS-SPES: molecular mechanisms to induce apoptosis and down-regulate expression of PSA in LNCaP human prostate cancer cells // *Int.J.Oncol.* – 2003. – Vol.23. – P.1461-1470.

25. Kosty M.P. PC-SPES: Hope or hype // *J.Clin.Oncol.* – 2004. – Vol.22. – P.3667-3669.

26. Kubota T., Hisatake J., Hisatake Y. et al. PC-SPES: an unique inhibitor of proliferation of prostate cancer cells in vitro and in vivo // *Prostate*. – 2000. – Vol.42. – P.163-171.

27. Latrelle J., Batist G., Laberge F. et al. Phase I/II trial of the safety and efficacy of AE-941 (Neovastat) in the treatment of non-small-cell lung cancer // *Clin.Lung Cancer* - -2003. – Vol.4. – P.231-236.

28. Loprinzi O.L., Levitt R., Barton D.L. et al. Evaluation of shark cartilage in patients with advanced cancer // *Cancer* – 2005. – Vol.104. – P.176-182

29. Lu X., Guo J., Hsieh T.C. PC-SPES inhibits cell proliferation by modulating p21m cyclin D,E and B and multiple cell cycle-related genes in prostate cancer cells // *Cell cycle*. – 2003. – Vol.2. – P.59-63.

30. Lu C., Lee J., Komaki R. et al. Chemoradiotherapy with and without AE-941 in stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial // *J.Natl.Cancer Inst.* - 2010. – Vol.102. – P.859-865.

31. Melzer J., Iten F., Hostanski K., Saller R. Efficacy and safety of mistletoe preparations (*Viscum album*) for patients with cancer diseases. A systematic review // *Forsch. Komplement.Med.* – 2009. – Vol 16. - P.217-226.

32. Meyer J.P., Gillatt D.A. PS-SPES: a herbal therapy for the treatment of hormone refractory prostate cancer // *Prostatic Dis.* – 2002. – Vol.5. – P.13-15.

33. Oh W.K., Kantoff P.W., Weinberg V. et al. Prospec-

tive, multicenter, randomized phase II trial of the herbal supplement, PC-SPES, and diethylstilbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer // J.Clin.Oncol. – 2004/ - Vol.22. – P.3705-3712.

34. Penson R.T., Castro C.M., Seiden M.V. et al. Complementary, alternative integrative or unconventional medicine? // The Oncologist. -2001.- Vol.6. -P. 63-473

35. Richardson M.A., Sandler T., Palmer J.L. Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology// J.Clin. Oncol. – 2000. – Vol.18. – P.2505-2514.

36. Small E.J., Frohlich M.W., Bon R. et al. Prospective trial of the herbal supplement PC-SPES in patients with progressive prostate cancer // J.Clin.Oncol. – 2000. – Vol.18. – P.3595-3603.

37. Tascilar M., de Jong F.A., Verweij J. et al. Complementary and alternative medicine during cancer treatment: beyond innocence//The Oncologist. – 2006. –Vol.11. – P.732-741.

38. Vickers A. Alternative cancer cures: “unproven” or “disproven”// Ca:Cancer J.Clin. -2004. – Vol.54. – P.110-118.

39. Vickers A.J., Kuo J., Cassieth B.R. Unconventional anticancer agents: a systematic review of clinical trials//J. Clin.Oncol. – 2006. –Vol.24. – P.136-140.

40. Vickers A.J. Which botanicals or other unconventional anticancer agents should be taken to clinical trial?//J.Soc.Integr.Oncol. – 2007. – Vol.5. – P.125-129.

41. Weiger W.A., Smith M., Boon H. et al. Advising patients who seek complementary and alternative medical therapies for cancer// Ann.Inter.Med. -2002. – Vol.137. – P.889-903.

42. White J. PC-SPES – a lesson for future dietary supplement research // J.Nat./Cancer Inst. – 2002. – Vol.94. – 1261-1263.

43. Ziegler R. Mistletoe preparation Iscador: are there methodological concerns with respect to controlled clinical trials // eCAM – 2009. – Vol.6.- P.19-30.

Биологические микрочипы в лабораторной диагностике злокачественных новообразований

Т.В. НАСЕДКИНА¹, М.А. ЕМЕЛЬЯНОВА¹, И.С. АБРАМОВ¹, И.В. ЦЫГАНОВА²,
К.А. АРХИПОВА², И.Б. ЗБОРОВСКАЯ², Н.Н. МАЗУРЕНКО², Л.Н. ЛЮБЧЕНКО³

¹Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва

²НИИ Канцерогенеза ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАНХ, Москва

³НИИ КО, ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАНХ, Москва

Соматические мутации в генах EGFR, KRAS и BRAF важны для определения чувствительности ряда опухолей к таргетной терапии. Разработан метод, позволяющий детектировать 13 наиболее часто встречающихся мутаций в гене EGFR (9 вариантов делеций в 19 экзоне, точковые мутации в 858 и 719 кодонах), 13 мутаций в 12, 13 и 61 кодонах гена KRAS и мутацию в 600 кодоне гена BRAF. Для выявления минорных фракций опухолевых клеток в клинических образцах использовали амплификацию последовательностей опухолевой ДНК с подавлением амплификации последовательностей дикого типа в ходе ПЦР с помощью LNA (locked nucleic acid)-олигонуклеотидов. Продукты реакции LNA-блокирующей ПЦР далее гибридизовали с олигонуклеотидными зондами, иммобилизованными в геле на поверхности биочипов. С использованием этого подхода протестированы образцы опухолевой ДНК 123 пациентов с немелкоклеточным раком легкого, преимущественно, аденокарциномами. Использовали как образцы свежемороженой ткани, так и образцы, фиксированные в парафиновых блоках. В качестве референс-метода использовали секвенирование ПЦР продуктов, полученных из клинических образцов с обогащением опухолевыми клетками. Наличие мутации в гене BRAF исследовано в 93 образцах пациентов с меланомой. В качестве референс-метода использовали аллель-специфичную ПЦР и секвенирование. Разработанный метод с использованием биочипов позволяет с высокой достоверностью обнаруживать мутации в генах EGFR, KRAS и BRAF независимо от метода фиксации клинического материала, если доля клеток, несущих мутацию, составляет не менее 1%.

Ключевые слова: соматические мутации, рак легкого, меланома, EGFR, KRAS, BRAF, биочипы, диагностика

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухоли человека характеризуются большим числом генетических изменений [1]. Однако для многих видов злокачественных новообразований среди множества генетических, эпигенетических и хромосомных нарушений можно выделить характерные изменения в одном или нескольких генах, которые определяют и поддерживают опухолевый фенотип и выживание клеток [2]. Идентификация таких генов привела к созданию высокоэффективных противоопухолевых агентов для молекулярно охарактеризованных подгрупп пациентов. Мутации в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFR) или BRAF мутации при меланоме являются наиболее четкими примерами «ведущих» (driver) мутаций и одно-

временно, предиктивных биомаркеров ответа на терапию специфическими ингибиторами [3, 4].

В последние годы при лечении немелкоклеточного рака легкого активно используют таргетные препараты гефитиниб и эрлотиниб, которые избирательно связываются с тирозинкиназным доменом рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), тем самым, блокируя рост и пролиферацию клеток опухоли [5]. В ряде исследований показано, что данные препараты эффективны исключительно у пациентов, в опухолях которых обнаруживают соматические мутации в гене EGFR [6]. На эффективность таргетных препаратов, подавляющих активность рецептора эпидермального фактора роста EGFR, также влияет наличие соматических мутаций в генах KRAS и BRAF. Знание мутационного статуса этих генов в конкретной

опухоли позволяет подобрать индивидуальное лечение, увеличивая его эффективность и уменьшая риск развития токсических реакций. Другими примерами таргетной терапии, которая сопрягает выбранные низкомолекулярные ингибиторы с опухолями, несущими специфические онкогенные мутации, являются применение ингибитора BRAF-киназы (вемурафениб) при меланоме.

При анализе опухолевого материала доля клеток с анализируемыми соматическими мутациями может быть невелика, что не всегда позволяет выявить мутацию. Для решения этой проблемы используются различные подходы [7-10]. В нашем исследовании предложен высокочувствительный метод, совмещающий LNA(locked nucleic acid)-блокирующую мультиплексную ПЦР с гибридизацией на биочипе, что сделало возможным проведение одновременного анализа 13 соматических мутаций в гене *EGFR*, а также 13 мутаций в гене *KRAS* и мутации в гене *BRAF*. В результате разработаны высокоэффективные тест-системы, которые в дальнейшем можно использовать для скрининга и стратификации пациентов с различными злокачественными новообразованиями. Достоверное определение мутаций позволяет индивидуально подбирать противоопухолевую терапию, основываясь на генетическом портрете опухоли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 123 больных НМРЛ, прооперированных и/или получавших химиотерапевтическое лечение в НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Выборка представлена 109 аденокарциномами (мужчин - 65, женщин - 44) и 14 образцами плоскоклеточного рака легких (мужчин - 12, женщин - 2). Средний возраст больных с аденокарциномами составил 60,3 года (от 28 до 82 лет), а больных с плоскоклеточным раком – 59,2 года (от 30 до 76 лет). В 81 случае исследовали свежемороженый опухолевый материал, полученный в результате оперативного вмешательства и хранившийся в жидком азоте, а в 46 случаях – архивные парафиновые блоки опухолевых биопсий. Для четырех образцов проводили параллельное исследование свежемороженого материала и архивного материала из парафиновых блоков. При анализе мутации *BRAF* у больных меланомой были использованы образцы опухолевой ткани больных (n=93) с гистологически верифицированным диагнозом, проходивших обследование и лечение на базе НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Блохина РАМН с 1989 по 2010 г.г. (32,1% мужчин, 67,9%

женщин, средний возраст манифестации заболевания 55 лет).

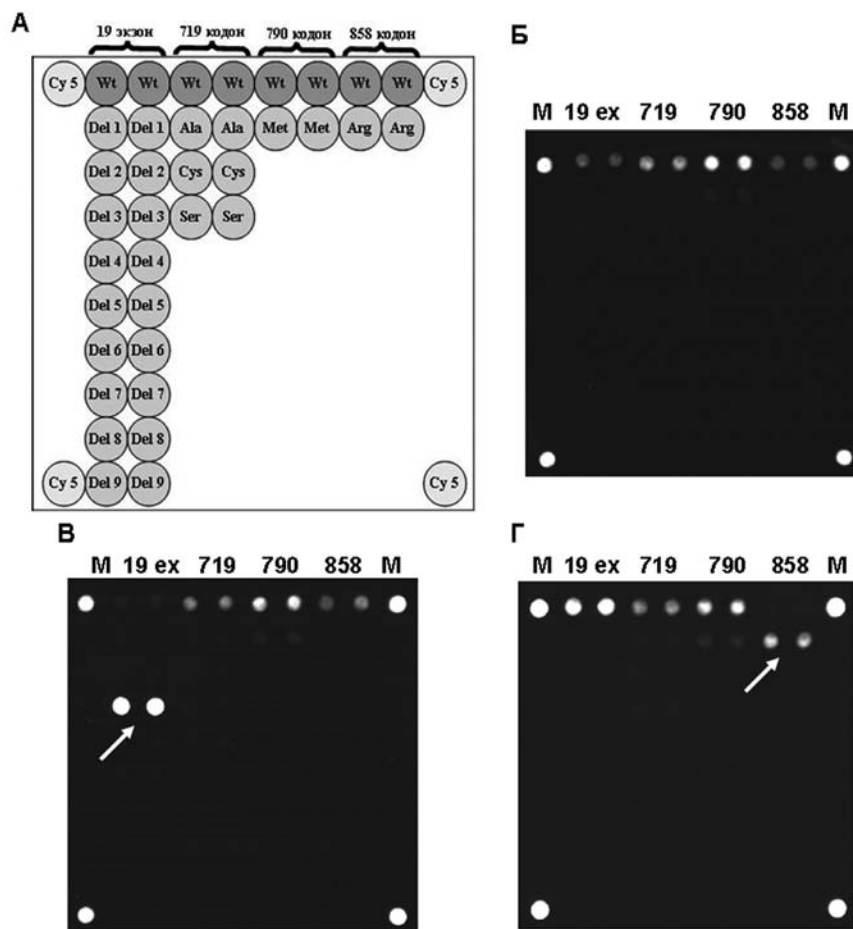
Для выделения ДНК из свежемороженого операционного материала использовали набор QIAamp DNA Micro Kit (Qiagen, Германия). При выделении из парафиновых блоков проводили ручную макродиссекцию опухолевых клеток со срезов под контролем серийного среза, окрашенного гематоксилин-эозином, геномную ДНК выделяли или с помощью протеиназы K [11], или с использованием набора QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Германия). В ячейках биочипа были иммобилизованы олигонуклеотиды, позволяющие определять точечные мутации в кодонах 719 и 858, а также делеции в 19 экзоне гена *EGFR*, мутации в 12, 13 и 61 кодонах гена *KRAS* [12] и мутацию V600E гена *BRAF*. Амплификацию интересующих участков генов *EGFR*, *KRAS* и *BRAF* проводили с помощью двухэтапной мультиплексной ПЦР. На первом этапе ПЦР в состав реакционной смеси входили LNA-олигонуклеотиды, комплементарные последовательностям «дикого типа» для каждого варианта мутации. На втором этапе проводили ассиметричную ПЦР с одновременным флуоресцентным маркированием нарабатываемых одноцепочечных фрагментов ДНК за счет включения флуоресцентно меченого дУТФ-Су5. Полученные флуоресцентно меченые продукты использовали для гибридизации на биочипе. Биочипы изготавливали, как описано ранее [12, 13]. Флуоресцентный сигнал с ячеек биочипа регистрировали с помощью портативного анализатора биочипов, снабженного камерой ПЗС и программным обеспечением Imageware (ООО «Биочип – ИМБ», Россия). Считали, что сигнал свидетельствует об образовании дуплекса, если интенсивность флуоресценции от соответствующей ячейки не менее чем в пять раз превышала интенсивность флуоресценции фона. В зависимости от локализации сигнала на биочипе можно судить о наличии той или иной мутации в исследуемом образце. При анализе образцов опухоли при НМРЛ все образцы ДНК со срезов были секвенированы параллельно с анализом на биочипах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 приведена схема фрагмента биочипа для анализа мутаций в гене *EGFR* (А) и примеры гибридизационных картин образца с последовательностью гена *EGFR* дикого типа (рис. 1, Б) и образцов с мутациями: 2235-2249del (E746-A750del) в 19 экзоне (рис. 1, В) и Leu858Arg (рис. 1, Г). Разработанный метод генотипирования на биочипе использован при анализе 123 образцов

Мутации в гене *EGFR* обнаружены только в образцах пациентов с аденокарциномой легкого. В опухолевых образцах 14 пациентов с диагнозом плоскоклеточный рак мутации отсутствовали. Всего мутации в гене *EGFR* были обнаружены в 21% случаев (23 из 109 аденокарцином). Точечные замены Leu858Arg и делеции в 19 экзоне встречались с равной частотой - в 48% случаев (11 из 23), мутация Gly719Ala присутствовала только в 1(4%) образце. Наиболее часто выявлялась делеция 2235-2249 del (E746-A750del). Анализ мутационного статуса гена *EGFR* у пациентов с аденокарциномой в зависимости от пола показал, что мутации чаще встречаются у женщин (34%,

Рис.1. Определение мутаций в гене EGFR с использованием биочипов.



119 пациентов. Мутации в гене *KRAS* также обнаружены только у пациентов с аденокарциномой, в образцах пациентов с плоскоклеточным раком мутации выявлены не были. Частота мутаций в образцах больных с аденокарциномами составила 18% (19 случаев из 104). Наиболее часто встречались мутации в 12 кодоне (16 из 19), значительно реже – мутации в 13 (2 из 19) и 61 (1 из 19) кодонах.

При анализе образцов меланомы мутация V600E в гене *BRAF* обнаружена у 47,3% (44 из 93) пациентов. Для 56 образцов параллельно был проведен анализ мутации V600E методом аллель-специфичной ПЦР, совпадение результатов генотипирования составило 94,67%. Образцы, в которых было выявлено расхождение результатов, повторно исследовали методом LNA-блокирующей ПЦР с последующим секвенированием. Во всех случаях подтвержден результат, полученный с помощью биочипов, что свидетельствует о высокой специфичности и чувствительности этого метода определения мутации *BRAF*.

Разработанный метод генотипирования мутаций в гене *EGFR*, *KRAS* и *BRAF* с использованием LNA-блокирующей ПЦР и гибридизации на биологическом гидрогелевом микрочипе является удобным и эффективным инструментом при анализе соматических мутаций в опухолевых клетках. Биочип позволяет одновременно анализировать большое количество мутаций. Возможно и дальнейшее увеличение числа анализируемых мутаций. Для детекции флуоресценции на биочипе используется недорогой портативный анализатор биочипов (ООО «Биочип-ИМБ», Россия). Разработанный метод обладает высокой аналитической чувствительностью, позволяя выявлять мутации при низком содержании в образце мутантной ДНК. Это позволяет использовать для анализа клинический материал без предварительного обогащения опухолевыми клетками. Основываясь на результатах генотипирования, можно сделать вывод, что разработанная методика принципиально не уступает в достоверности секвенированию препаратов ДНК, полученных при обогащении препаратов опухолевыми клетками за счет макродиссекции. Следует отметить, что при анализе с помощью биочипов с одинаковой эффективностью могут быть использована как ДНК, выделенная из свежезамороженной ткани, так и ДНК, выделенная из ткани, фиксированной в парафиновых блоках.

Работа была выполнена при финансовой поддержке Федеральной целевой программы Минобрнауки (ГК №16.512.11.2238) и грантов Российского фонда фундаментальных исследований (№11-04-01950 и 11-04-12097).

ЛИТЕРАТУРА

1. MacConaill LE, Garraway LA. Clinical implications of the cancer genome. // *J Clin Oncol*. 2010. – Vol. 28. – P. 5219-28.
2. Weinstein IB. Cancer. Addiction to oncogenes--the Achilles heel of cancer // *Science*. 2002. – Vol. 297. – P. 63-4.
3. De Luca A, Normanno N. Predictive biomarkers to tyrosine kinase inhibitors for the epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung cancer. // *Curr Drug Targets*. – 2010. – Vol. 11. – P. 851-64.
4. Smalley KS, McArthur GA. The current state of targeted therapy in melanoma: this time it's personal. // *Semin Oncol*. – 2012. – Vol. 39. – P. 204-14.
5. Ciardiello F, Tortora G. EGFR Antagonists in Cancer Treatment // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 358. – P.1160-1174.
6. Tomizawa Y, Iijima H., Sunaga N., Sato K., Takise A., Otani Y., Tanaka S., Suga T., Saito R., Ishizuka T., Dobashi K., Minna J.D., Nakajima T., Mori M. Clinicopathologic Significance of the Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. // *Clin Cancer Res*. – 2005. – Vol.11. – P. 6816-6822.
7. Iinuma H., Okinaga K., Adachi M., Suda K., Sekine T., Sakagawa K., Baba Y., Tamura J., Kumagai H., Ida A. Detection of tumor cells in blood using CD45 magnetic cell separation followed by nested mutant allele-specific amplification of p53 and K-ras genes in patients with colorectal cancer. // *Int J Cancer*. – 2000. – Vol. 89. – P. 337–344.
8. Nishikawa T., Maemura K., Hirata I., Matsuse R., Morikawa H., Toshina K., Murano M., Hashimoto K., Nakagawa Y., Saitoh O., Uchida K., Katsu K. A simple method of detecting K-ras point mutations in stool samples for colorectal cancer screening using one-step polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism analysis. // *Clin Chim Acta*. – 2002. – Vol. 318. – P. 107–112.
9. Milbury C.A., Li J., Makrigiorgos G.M. PCR-based methods for the enrichment of minority alleles and mutations. // *Clin Chem*. – 2009. Vol. 55. – P. 632-640.
10. Beranek M., Jandik P., Sacha M., Rajman M., Sakra L., Stumr F., Soudkova E., Zivny P., Havlicek K. LNA clamped PCR: A specific method for detection of Ki-ras gene mutations in patients with sporadic colorectal carcinomas. // *Klin Biochem Metab*. – 2006. – Vol. 14. – P. 217–220.
11. Гаргарин И.М. Молекулярные маркеры эффективности ингибиторов EGFR при немелкоклеточном раке легкого и колоректальном раке. Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2011. — 34 с.
12. Емельянова М.А., Амосенко Ф.А., Чудинов А.В., Суржиков С.А., Казубская Т.П., Любченко Л.Н., Заседателев А.С., Наседкина Т.В. Определение мутаций в гене *KRAS* в опухолевых клетках с помощью биологических микрочипов. // *Молекулярная биология* - 2011. Том 45 (4). - С. 1–8.
13. Глотов А.С., Наседкина Т.В., Иващенко Т.Э., Юрасов Р.А., Суржиков С.А., Паньков С.В., Чудинов А.В., Баранов В.С., Заседателев А.С. Создание биочипа для анализа полиморфизма в генах системы биотрансформации. // *Молекуляр. биология*. – 2005. – Vol. 39. – С. 403-412.

Клинико-генетическая гетерогенность меланомы кожи

Л.Н. ЛЮБЧЕНКО¹, П.А. ЧЕРНЕНКО¹, С.А. ХАТЫРЕВ¹, М.А. ЕМЕЛЬЯНОВА²,
Т.В. НАСЕДКИНА², Е.Е. ПИСАРЕВА³, С.П. КОВАЛЕНКО³, В.А. ШАМАНИН⁴

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН, Москва

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва

³Институт молекулярной биологии и биофизики Сибирского Отделения РАМН, Новосибирск

⁴ООО «БиоЛинк», Новосибирск

Меланома кожи (МК) является этиологически гетерогенным заболеванием, развитие которого связано с воздействием как средовых, так и генетических факторов. С использованием сегрегационного анализа и сравнительной геномной гибридизации были выделены наследственные онкологические синдромы, на фоне которых развивается МК, и картированы гены, вовлеченные в наследственный канцерогенез МК. В молекулярный патогенез спорадической МК вовлечены онкогены и гены-супрессоры, входящие в состав различных сигнальных каскадов. Гиперактивация сигнального пути RAS-RAF-MEK-MAPK наблюдается до 90% случаев МК человека, при этом соматические мутации в гене *BRAF* являются определяющими в 50-70% случаев МК.

Ключевые слова: меланома кожи, наследственные онкологические синдромы, соматические мутации гена *BRAF*.

Меланома кожи (МК) является одной из наиболее агрессивных форм солидных злокачественных новообразований. Во всем мире отмечается рост заболеваемости - в 2011 году в развитых странах было диагностировано 166 900 случаев МК [1], а средняя продолжительность жизни при распространенных стадиях не превышает 3-11 месяцев [2].

Результаты фундаментальных исследований, посвященных МК, кардинально изменили понимание молекулярно-генетических механизмов развития заболевания. Полногеномный скрининг показал зависимость последовательных генетических событий - изменений протоонкогенов, генов-супрессоров и микро- (мк) РНК генов от типа и анатомической локализации меланомы, а также определил их ключевую роль в дифференцировке и прогрессии, что позволяет рассматривать структурные и функциональные перестройки в качестве диагностических и/или прогностических маркеров [3, 4]. В результате, классификационная система, основанная на клинических и гистологических критериях первичной опухоли, в настоящее время дополнена молекулярными характеристиками, составляющими диагностическую панель для ДНК-тестирования

с целью индивидуализации лечебных подходов.

Генетические нарушения в процессе злокачественной трансформации представлены амплификацией, делециями, повышением или снижением функциональной регуляции онкогенов или генов-супрессоров. При изучении экспрессионного профиля с использованием биочиповых технологий показано, что 2 602 гена имеют различный уровень экспрессии в неизмененной ткани, нормальных и диспластических невусах, первичной и метастатической меланоме [5], включая гены *BRAF*, *NRAS*, *PERK* (при доброкачественных невусах и МК), *CDKN2A*, *CDK4*, *CCND1*, *AKT* (задействованных в патогенезе диспластических невусов и МК), *KIT*, *ERBB4*, *RB*, *TP53*, *CDH1* (на стадии радиального распространения меланомы), *SPP1*, *CXCL1*, *RAB32*, *CDH1*, *MMP2* (при прорастании опухоли в нижние слои кожи), *MET*, *PTEN*, *APAF1* (при метастатической меланоме).

МК является этиологически гетерогенным заболеванием, его развитие связано с воздействием как средовых, так и генетических факторов. Спорадическая форма МК составляет около 90% всех случаев, тогда как генетически детерминированная или наследственная меланома наблюдается в 5-10% случаев [6].

НАСЛЕДСТВЕННАЯ МЕЛАНОМА КОЖИ

По данным литературы частота МК у близких родственников больных составляет от 8 до 14%. На основании проведенных многочисленных исследований были установлены основные клинические критерии семейной МК [7]:

- ранний возраст возникновения заболевания;
- наличие случаев МК в семейном анамнезе;
- наличие большого количества пигментных невусов на коже;
- первично-множественные очаги поражения МК.

С использованием сегрегационного анализа и сравнительной геномной гибридизации были выделены наследственные онкологические синдромы, на фоне которых развивается МК, и картированы гены, вовлеченные в наследственный канцерогенез МК, такие как *CDKN2A*, *CDK4*, *MC1R*, *PTEN*, *XP* и др. (Табл. 1).

Ген *CDKN2A* (p16/INK4A/CDKN2A/Multi Tumor-Suppressor MTS1/cyclin-dependent kinase inhibitor 2A) (9p21) (OMIM № 600160). Преобладающее значение в развитии наследственной формы МК принадлежит гену *CDKN2A*, мутации которого наблюдаются, по данным разных авторов, в 20-50% случаев, особенно в семьях с тремя и более случаями МК [9, 10]. МК, ассоциированная с мутациями в гене *CDKN2A*, имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Вероятность передачи генетического дефекта в соответствии с законами Менделя составляет 50%. Спектр злокачественных новообразований, наблюдающийся в семьях носителей мутаций гена *CDKN2A*, включает семейную форму МК, рак поджелудочной железы, увеальную меланому, астроцитому и, по некоторым данным, рак молочной железы. Стоит отметить, что мутации в гене *CDKN2A* обнаруживают также и при спорадической МК, однако их частота не превышает 1-2% [11]. Несмотря на наличие гомологии между соматическими и герминальными мутациями гена *CDKN2A* [12], были отмечены популяционные различия по частоте и спектру герминальных мутаций [13]. Goldstein A.M. с соавторами [14] при сравнительном анализе результатов исследований в различных странах мира с учетом количества семей, в каждой из которых было выявлено ≥ 3 больных МК, показали, что мутации гена *CDKN2A* были диагностированы в среднем в 39% семей. Частота мутаций варьировала от 20% в Австралии до 45% в Северной Америке и 57% в Европе, тогда как по данным исследований, проведенных в Польше и Латвии, функционально значимых гер-

минальных мутаций в гене *CDKN2A* выявлено не было [15, 16]. По данным работы, выполненной в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН частота герминальных мутаций в гене *CDKN2A* у больных МК с онкологически отягощенным анамнезом составляет 8,1%, при этом аномальное метилирование промоторного района гена *CDKN2A* отмечено в 24,3% случаев [17].

СПОРАДИЧЕСКАЯ МЕЛАНОМА КОЖИ

В молекулярный патогенез спорадической МК вовлечены онкогены и гены-супрессоры, входящие в состав различных сигнальных каскадов (Рис. 1). Наиболее изученным при МК является MAPK-ERK (mitogen-activated protein kinase-extracellular-related kinase) - путь сигнальной трансдукции или центральный пролиферативный путь, регулирующий клеточное деление, дифференцировку и метастазирование [18, 19]. Гиперактивация сигнального пути RAS-RAF-MEK-MAPK наблюдается до 90% случаев МК человека [20], при этом наиболее часто определяются мутации в генах *BRAF* (50-70%) и *NRAS* (15-30%). Другие пути, регуляция которых нарушена при МК, включают гены *KIT*, частота мутаций которого при МК колеблется от 2 до 45%, и *PI3K* (type I phosphatidylinositol-3-kinase), вовлеченных в синтез и метаболизм белка, клеточную дифференцировку и апоптоз, а также ген *TP53* – инициирующий репарацию ДНК и подавляющий неконтролируемый клеточный рост посредством апоптоза.

Показано, что высокий риск развития МК и прогрессия заболевания ассоциированы с герминальными мутациями в генах, кодирующих *CDKN2A*, *CDK4* и *MC1R*, а также с соматическими

Рисунок 1. Основные сигнальные пути, задействованные в канцерогенезе МК.

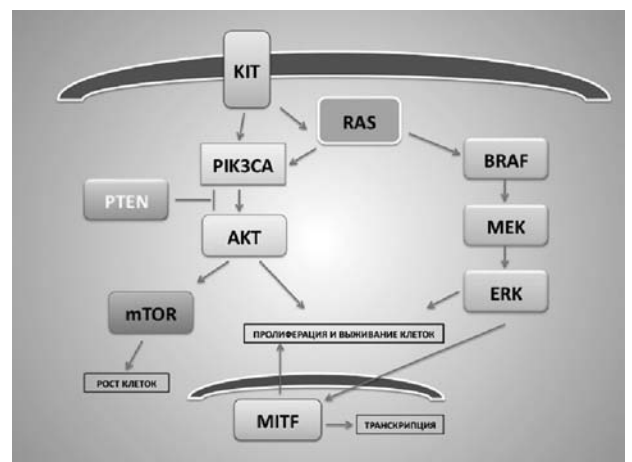


Таблица 1. МК в составе наследственных онкологических синдромов [8].

Синдром	Ген и хромосомная локализация	Описание
Семейная меланома (Familial malignant melanoma). Семейная меланома с наличием/отсутствием диспластических невусов (Включает Синдром диспластических невусов - Dysplastic Nevus Syndrome, Синдром множественных диспластических невусов, ассоциированный с меланомой - Familial Atypical Multiple Mole Melanoma syndrome, а также Синдром Меланома-Астроцитомы - Melanoma–Astrocytoma Syndrome) Номера OMIM: 155600; 155601; 123829; 155755. Тип наследования: Аутосомно-доминантный.	Ген CDKN2A/p16 (9p21). Ген MM1 (1p36). Ген CDK4 (12q14).	Наличие первично-множественной МК в анамнезе Наличие 2 и более близких родственников с диагнозом МК Наличие рака поджелудочной железы Наличие меланомы и множественных атипичных невусов в личном и семейном анамнезе Известны, по меньшей мере, три гена, ассоциированных с наследственной МК. В семьях с мутациями в этих генах могут быть диагностированы множественные диспластические невусы. Ассоциация данных невусов и семейной меланомы носит название Синдром множественных диспластических невусов, ассоциированный с меланомой (FAMMM-синдром). В семьях,отягощенных наследственной меланомой, также повышен риск развития рака поджелудочной железы. У лиц с Синдромом меланома-астроцитомы наблюдаются структурно-функциональные перестройки в гене CDKN2A, в связи с чем повышен риск развития меланомы и астроцитомы.
Синдром Ли-Фраумени (Li-Fraumeni Syndrome) Номер OMIM: 151623. Тип наследования: Аутосомно-доминантный.	Ген TP53 Примерно у 50% семей с синдромом Ли-Фраумени выявляют мутации в гене TP53 (17p13.1). Большинство мутаций локализуется в 5-8 экзонах гена.	Ассоциирован с развитием остеогенных и мягкотканых сарком (обычно диагностируемых в возрасте до 45 лет), рака молочной железы, меланомы, лейкоза, рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, опухоли головного мозга и аденокарциномы рака. Повышен риск возникновения первично-множественных злокачественных новообразований Риск развития МК не определен.
Семейная ретинобластома (Familial Retinoblastoma) Номер OMIM: 180200. Тип наследования: Аутосомно-доминантный.	Ген RB1 Ген RB1 (13q14) состоит из 27 экзонов. Ген RB1 функционирует как регулятор клеточного роста.	Ретинобластома - злокачественная опухоль сетчатки, развивающаяся преимущественно у детей в возрасте до 5 лет Существуют две формы ретинобластомы: односторонняя и двусторонняя. Двусторонняя форма чаще всего носит наследственный характер. Лица с мутациями в гене RB1 имеют предрасположенность к развитию ретинобластомы, а также повышенный риск развития с возрастом других видов опухолей: остеосаркомы, опухолей головного мозга, рака молочной железы и лейкоза. Риск развития меланомы повышен в 50 раз по сравнению общей популяцией.
Синдром Коудена -синдром множественных гамартром (Cowden Syndrome - Gingival Multiple Hamartoma Syndrome) Номер OMIM: 158350. Тип наследования: Аутосомно-доминантный.	Ген PTEN (10q23) - ген-супрессор опухолевого роста, который кодирует фосфатазу, регулирующую активацию серин/треонин киназ АКТ1/2/3 - основных регуляторов клеточной пролиферации.	Синдром Коудена - это редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся множественными гамартомами. У 30% женщин с синдромом Коудена выявляется рак молочной железы. Кроме того, отмечено возникновение других злокачественных новообразований: меланомы, рака щитовидной железы, рака эндометрия и др.

мутациями в протоонкогенах (*BRAF*, *NRAS* и *KIT*) и генах-супрессорах *CDKN2A*, *TP53* и *PTEN* (Табл. 2).

Ген **BRAF (V-RAF MURINE SARCOMA VIRAL ONCOGENE HOMOLOG B1)**

(OMIM № 164757) (7q34) был идентифицирован в 1992 году как протоонкоген [31], относится к семейству RAF генов (A-RAF1, B-RAF RAF1).

Ген **BRAF** расположен на длинном плече 7-ой хромосомы, состоит из 18 экзонов, размером около 190 kb и кодирует серин-треониновую киназу, являющуюся ключевым фактором сигнального пути RAS-RAF-MEK-MAPK, активированного при многих типах злокачественных новообразований [21], посредством которого участвует в

Таблица 1. Окончание

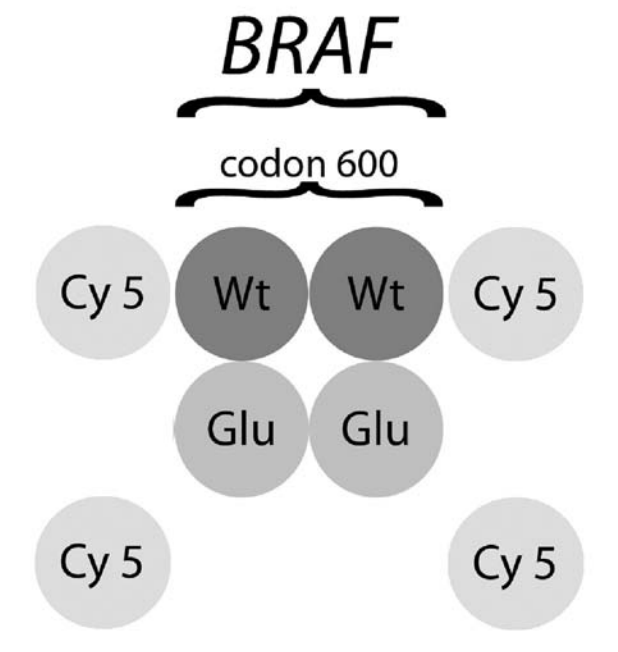
Синдром	Ген и хромосомная локализация	Описание
Пигментная ксеродерма (Xeroderma pigmentosum) и группы Номера OMIM: 278700 (Ген XPA в группе XP-A); 133510 (Ген ERCC3 в группе XP-B); 278720 (Ген XPC в группе XP-C); 278730 (Ген ERCC2 в группе XP-D); 278740 (Ген XPE в группе XP-E); 278760 (ERCC4 в группе XP-F); 278780 (Ген ERCC5 в группе XP-G). Тип наследования: Аутосомно-рецессивный.	Гены XP , отвечающие за репарацию поврежденных ДНК, индуцированных УФ-облучением, представляют собой генетически гетерогенную группу. XP-A (9q34.1); XP-B (2q21); XP-C (3p25.1); XP-D (19q13.2); XP-E (11p12–p11); XP-F (16p13.2–p13.1) и XP-G (13q32–q33).	Пигментная ксеродерма - гетерогенная группа редких наследственных заболеваний, обусловленных нарушениями репарации повреждений ДНК, индуцированных УФ-облучением. Характерны повышенная чувствительность к солнечному свету, фотофобия, атипичная пигментация, шелушение, трещины, изъязвление, очаги атрофии, возможно развитие фотодерматита, солнечного кератоза и кератоакантом. Лица с данным заболеванием имеют высокий риск развития злокачественных новообразований кожи, включая меланому - риск повышен в 1000 раз по сравнению с общей популяцией. Также высок риск развития лейкоза, опухолей головного мозга, рака желудка, рака легких, рака молочной железы и рака матки.
Синдром Вернера – Прогерия взрослых (Werner syndrome – “Adult Progeria”) Номер OMIM: 277700. Тип наследования: Аутосомно-рецессивный.	Ген WRN (8p12–p11.2) состоит из 35 экзонов и кодирует белок, состоящий из 1432 аминокислот.	Синдром Вернера - редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание. Проявляется преждевременным старением кожи, поражением нервной, эндокринной, костной и других систем организма, а также увеличением риска развития злокачественных новообразований, в том числе меланомы, остеосаркомы, других видов сарком и рака щитовидной железы.
Синдром Ваарденбурга (Waardenburg syndrome, WS) Номер OMIM: 193500 (Ген PAX3 в группе WS1,WS3); 277580 (Ген EDNRB в группе WS4A); 613265 (Ген EDN3 в группе WS4B); 613266 (Ген SOX10 в группе WS4C). Тип наследования: Аутосомно-доминантный.	Гены PAX3 (2q36.1); EDNRB (endothelin receptor type B) (13q22.3); EDN3 (endothelin-3) (20q13.32); SOX10 (22q13.1).	Синдром Ваарденбурга – группа генетических заболеваний, характеризующихся сочетанием врожденного тяжелого нарушения слуха по нейросенсорному типу со своеобразным строением лица, связанным с телекантом, смещением слезных точек, а также нарушением пигментации радужной оболочки глаз, волос и кожных покровов. Высокие уровни экспрессии генов PAX3, EDNRB, EDN3, SOX10 наблюдаются при исследовании первичной и метастатической меланомы. Кроме того, структурно-функциональные перестройки этих генов могут быть связаны с увеличением риска заболевания меланомой, поскольку регулируют процессы дифференцировки меланоцитов.
Синдром наследственного рака молочной железы/яичников (Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) syndrome). Номер OMIM: 113705; 600185. Тип наследования: Аутосомно-доминантный.	Гены BRCA1 (17q21) и BRCA2 (13q12.3)	Синдром наследственного рака молочной железы/яичников ассоциирован с мутациями в гене <i>BRCA1</i> и/или <i>BRCA2</i> . Женщины-носительницы мутаций имеют высокий риск развития рака молочной железы и рака яичников, а мужчины – рака грудной железы и рака предстательной железы. Кроме того, повышен риск развития меланомы, особенно у лиц с мутациями в гене <i>BRCA2</i> .

регуляции процессов пролиферации и дифференцировки клеток.

В 2002 году Davies с соавторами опубликовали данные об идентификации соматических мутаций в гене *BRAF* в клеточных линиях и опухолях различной локализации [32]. Мутации были обнаружены в среднем в 8% случаев. Частота мутаций варьировала в зависимости от локализации злокачественного процесса: при папиллярном раке щитовидной железы соматические мутации были выявлены в 44,2% случаев, при раке толстой кишки — в 15%, при раке яичников — в

10%, а также более чем в половине случаев МК - в 59% клеточных линий и 75% первичных меланом [30]. В последующем было установлено, что соматические мутации гена *BRAF* являются основополагающими в 40-80% случаев МК и в 74-82% - при доброкачественных меланоцитарных невусах [33, 34, 35, 36, 37, 38], что подтверждает участие гена *BRAF* в ранних этапах трансформации меланоцитов. Активирующие мутации *BRAF* наблюдаются чаще при МК, не подверженной хроническому солнечному повреждению (59%), и гораздо реже в случае наличия хронической ин-

Рисунок 2. Схема биочипа.



соляции (11%), при акральной меланоме (23%), меланоме слизистых оболочек (11%) и практически никогда не определяются при увеальной меланоме (<1%) [39].

На сегодняшний день идентифицировано более 40 различных соматических мутаций в гене *BRAF* [39]. В подавляющем большинстве случаев МК диагностируется активирующая точечная мутация в 15 экзоне гена *BRAF*, кодирующего каталитический домен *BRAF*-белка, - мутация *BRAF*

- T1799A, приводящая к замене валина на глутаминовую кислоту в 600-ом аминокислотном остатке соответствующего полипептида (V600E), частота которой составляет около 80-90% [32]. Кроме того, с частотой до 20% случаев выявляется мутация V600K, приводящая к замене валина на аспарагин [40].

В результате мутации V600E происходит нарушение процессов фосфорилирования, что в свою очередь приводит к конформационным изменениям киназного домена и повышению активности киназ в 10-480 раз по сравнению с продуктом «дикого типа» гена *BRAF*, а также конститутивной активации обеих протенкиназ MEK и MAPK [30, 32, 41].

Другие мутации – G464E, G466V, D594V - снижают каталитическую активность гена *BRAF*, повышая тем самым активацию MER-ERK сигнального пути [42].

В 2011-2012 гг. в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН было выполнено клинично-молекулярное исследование больных МК с определением мутационного статуса гена *BRAF* и его ассоциации с клинично-морфологическими характеристиками и отдаленными результатами лечения.

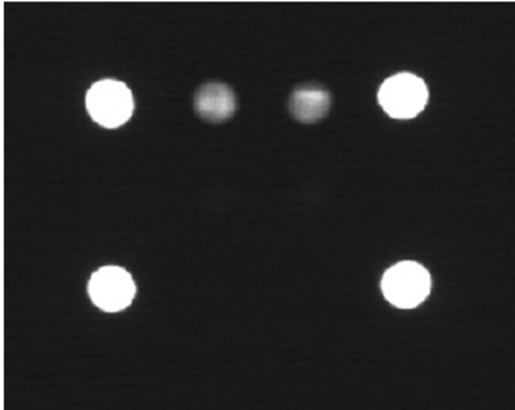
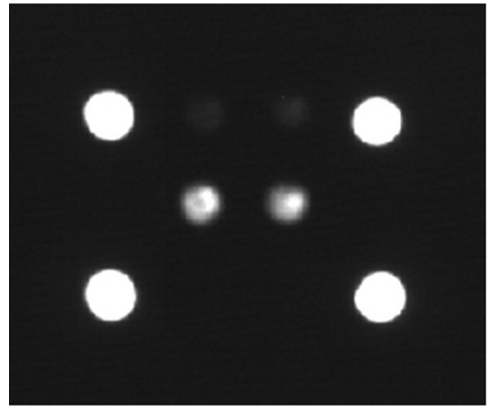
В качестве материала исследования были использованы образцы опухолевой ткани больных МК (n=102) с гистологически верифицированным диагнозом, проходивших обследование и лечение на базе НИИ клинической онкологии РОНЦ с 1989 по 2010 гг. Средний возраст манифестации заболевания составил 55 лет. Медиана наблюдения составила 21,5 месяцев (1 - 232 месяцев).

Таблица 2. Основные генетические изменения при МК [по данным 10, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30].

Группа генов	Ген	Частота изменений (%)	Характер изменений
Онкогены	<i>NRAS</i>	15-30	Активирующие мутации, наиболее частая мутация Q61R
	<i>BRAF</i>	50-70	Конститутивная активация, наиболее частая мутация V600E
	<i>c-KIT</i>	5-30	Активирующие мутации и амплификация
	<i>PIK3CA</i>	2-9	Активирующие мутации
	<i>AKT</i>	43-70	Гиперэкспрессия или активация
Супрессоры опухолевого роста	<i>CDKN2A</i>	20-50	Делеции, мутации, потеря гетерозиготности и гиперметилирование промотора
	<i>PTEN</i>	10-30	Инактивация
	<i>APAF-1</i>	40	Инактивация
	<i>TP53</i>	5-25	Мутация или инактивация
Другие	<i>Циклин D1</i>	6-44	Амплификация или гиперэкспрессия
	<i>MITF</i>	10-20	Амплификация

Рисунок 3. Гибридационная картина образцов МК.

а) Образец не содержит мутаций (WT)

б) Образец содержит мутацию V600E в гене *BRAF*

Соматические мутации гена *BRAF* определялись в ДНК, выделенной со срезов парафиновых блоков 102 образцов опухолевой ткани больных МК. Анализ наличия мутации V600E в гене *BRAF* проводили с использованием биологических микрочипов, позволяющих определять наиболее часто встречающуюся мутацию V600E в кодоне 600 гена *BRAF* (Рис. 2, 3). Кроме того, детекция мутации гена *BRAF* (V600E) в 56 образцах была выполнена с использованием другой молекулярно-генетической методики - аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, RT-ПЦР. С использованием обоих методов (биологических микрочипов и аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени) было протестировано 56 образцов. При

этом расхождение в результатах было выявлено в 3-х образцах, соответственно результаты исследования совпали для 53 из 56 образцов (94,6%) (Рис. 4, 5). Образцы, по которым было выявлено расхождение результатов, были повторно исследованы методом биологических микрочипов с выделением ДНК и последующим ресеквенированием. В спорных образцах мутация V600E гена *BRAF* была повторно подтверждена, что свидетельствует о высокой специфичности и чувствительности метода биочипов. Расхождение результатов может быть связано с различной чувствительностью методик, а также с генетической гетерогенностью самой опухолевой ткани, что в свою очередь было продемонстрировано в работе Yancovitz M. с соавторами (2012) на боль-

Рисунок 4. Секвенирование образцов МК.

Сиквенс образца дикого типа

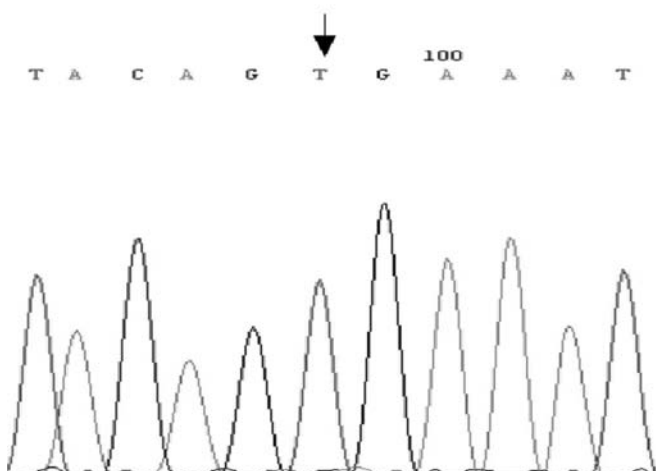
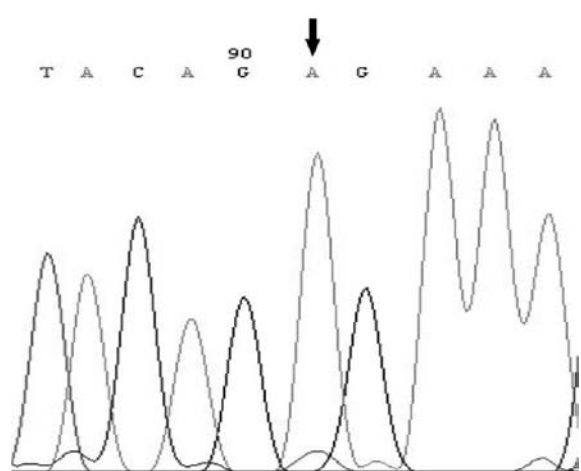
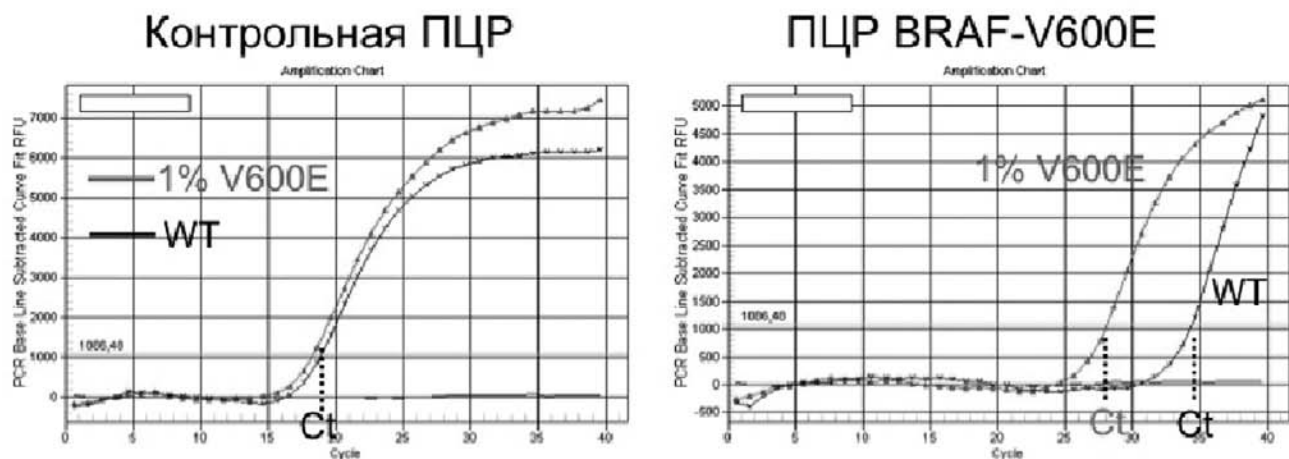
Сиквенс образца с мутацией V600E в гене *BRAF*

Рисунок 5. Детекция мутации V600E гена *BRAF* методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени.

10 нг ДНК в реакцию

WT – ДНК человека без мутации *BRAF*

Положительный стандарт (красная линия) – нормальная ДНК человека без мутации *BRAF* с добавлением 1% ДНК-копий *BRAF* V600E.

Контроль без ДНК (вода) – голубая линия. Уровень фона – зеленая линия.

шом клиническом материале МК (112 опухолевых образцов от 73 больных МК) [43].

Метод детекции соматической мутации V600E гена *BRAF* с использованием биочипов был валидирован в Лаборатории молекулярной диагностики (руководитель лаборатории – Professor Dr. Dieter Zimmermann) Института клинической патологии (директор – Professor and Chairman Holger Moch) Университетского госпиталя г. Цюриха, Швейцария (Institute of Surgical Pathology at the University Hospital in Zürich, Switzerland) путем автоматического секвенирования 15 экзона гена *BRAF*. Расхождения результатов выявлено не было, что подтверждает 100%-ную чувствительность и специфичность обеих методик.

Для выявления клиничко-молекулярных ассоциаций была выполнена статистическая обработка данных с использованием программы GraphPad Prism v.4.0, пакета программ Statistical Package for the Social Sciences software program (version 15.0; SPSS Inc.Chicago, IL). Выживаемость была проанализирована в соответствии с методом Каплана-Мейера и сравнивалась по лог-ранг тесту.

Частота соматической мутации V600E гена *BRAF* составила 49% (50/102 пациентов), что согласуется с данными, полученными ранее в

исследованиях Brose MS, 2002; Gorden A, 2003; James MR, 2006 и др. [33, 34, 35, 36, 37, 38].

Для изучения клинических характеристик МК в зависимости от статуса гена *BRAF* больные были разделены на 2 группы: с мутацией гена *BRAF* - *mt BRAF* (n=50) и без мутации - *wt BRAF* (n=52). Возраст манифестации МК был достоверно ниже в группе пациентов с мутацией гена *BRAF* (p=0,002). Разница в возрасте больных МК, составившая 10 лет, статистически значимо зависела от мутационного статуса гена *BRAF*. При этом больных моложе 50 лет было достоверно больше в группе с наличием мутации гена *BRAF* (p=0,001), аналогичные данные были получены и в других исследованиях. В работе Liu W с соавторами было показано, что мутация гена *BRAF* V600E чаще встречается у пациентов в возрасте ≤ 50 лет по сравнению с пациентами старше 50 лет (p=0,001) [44]. В исследовании Shinozaki M с соавторами наиболее часто мутации гена *BRAF* наблюдались у больных в возрасте ≤ 60 лет (p=0,001), при этом частота мутаций превышала 50% у пациентов моложе 40 лет. Тогда как в возрастной группе пациентов 70 лет и старше частота мутаций не превышала 10% [38].

В настоящем исследовании в группе с мутацией гена *BRAF* чаще встречались женщины (p=0,1), аналогичные данные были получены в

работе Shinozaki M с соавторами ($p=0,09$) [38].

Отягощение семейного анамнеза случаями МК чаще наблюдалось в группе с мутацией гена *BRAF* ($p=0,6$), хотя в исследовании Liu W с соавторами [44] такой взаимосвязи выявлено не было ($p=0,4$). Однако эти данные не достигли статистической значимости.

При оценке размера первичной опухоли показатель T1 достоверно чаще наблюдался в группе без мутации (15,4%) по сравнению с группой *mt BRAF* (2%) ($p=0,03$), что может говорить в пользу высокой скорости удвоения *BRAF*-ассоциированной МК. В этой же группе пациентов (*mt BRAF*) достоверно чаще встречалась толщина опухоли ≥ 1 мм ($p=0,05$), что является определяющим, поскольку толщина опухоли по Бреслоу признана одним из наиболее точных прогностических факторов на ранних стадиях развития МК [45]. Наличие мутации гена *BRAF* было ассоциировано с тенденцией к более частому возникновению изъязвления по сравнению с группой *wt BRAF* ($p=0,07$), в связи с чем частота развития местных рецидивов и поражения регионарных лимфатических узлов была достоверно выше в группе больных с мутацией гена *BRAF* по сравнению с группой *wt BRAF* ($p=0,01$). Поверхностно-распространяющаяся форма МК была характерна для группы без *BRAF*-мутаций ($p=0,1$). Аналогичные данные были представлены в работе Pacheco I с соавторами [46], тогда как в исследовании Liu W с соавторами мутация V600E гена *BRAF* достоверно чаще определялась при поверхностно-распространяющейся МК ($p=0,055$) [44]. Описанные различия в клинических характеристиках МК подтверждают неблагоприятную прогностическую значимость наличия мутации гена *BRAF*.

В нашей работе не было выявлено статистически достоверного влияния мутации на локализацию первичного опухолевого очага, хотя расположение очагов на туловище было выявлено чаще при наличии мутации гена *BRAF*, а на конечностях и голове, доступных для воздействия солнечных лучей, мутация чаще отсутствовала ($p=0,6$). В работе Maldonado JL с соавторами было показано, что трансверсия T>A, связанная с мутацией V600E, не является результатом УФ-индуцированного повреждения ДНК [36]. В исследовании Bauer J с соавторами было продемонстрировано, что меланомы, ассоциированные с мутацией в гене *BRAF*, развиваются в молодом возрасте при суммарно низких дозах воздействия УФ-лучей [47]. Curtin с соавторами более детально изучили данную взаимосвязь [3]. Оказалось, что большинство образцов МК с

отсутствием хронического солнечного повреждения (средние уровни УФ-экспозиции) имели мутации в генах *BRAF* или *NRAS* (59% и 22% соответственно). Общая частота мутаций этих генов была значительно ниже в опухолях кожи с наличием хронического солнечного повреждения или расположенных на участках, не подвергающихся воздействию солнечных лучей. Это свидетельствует о том, что мутация гена *BRAF* не связана с влиянием УФ-излучения и чаще наблюдается в группе МК со средними (промежуточными) показателями солнечной экспозиции.

При оценке отдаленных результатов лечения в работе Ugurel S с соавторами было показано снижение медианы выживаемости у больных *BRAF*-ассоциированной МК — 8,0 месяцев по сравнению 11,8 месяцами у пациентов-носителей гена *BRAF* «дикого типа» ($p=0,055$) [48]. В исследовании Shinozaki M с соавторами [49] наличие мутаций гена *BRAF* было связано со значительным снижением показателей общей выживаемости ($p=0,04$). Исследование Jovanovic B. с соавторами [50] подтвердило, что наличие *mt BRAF* и изъязвления в образцах МК значительно снижало выживаемость ($p=0,001$). Частота *BRAF*-мутаций была в два раза выше в группе пациентов с выживаемостью менее 5 лет.

В исследовании, проведенном в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН при анализе отдаленных результатов лечения больных МК в зависимости от мутационного статуса гена *BRAF* показано, что продолжительность жизни в группе пациентов с наличием мутации была ниже на 27 месяцев, чем в группе без мутации (медианы продолжительности жизни при *mt BRAF* - 40 месяцев против *wt BRAF* - 67 месяцев). Как и в представленных выше работах в нашем исследовании наличие мутации гена *BRAF* было связано с неблагоприятным прогнозом, однако полученные результаты не достигли статистической значимости ($p=0,6$).

При анализе безрецидивной и беспрогрессивной выживаемости были выявлены аналогичные показатели: наличие мутации было ассоциировано со снижением времени до развития местного рецидива и прогрессирования ($p=0,5$ и $p=0,6$ соответственно).

Полученные данные подчеркивают, что наличие мутации гена *BRAF* является прогностически неблагоприятным фактором, однако изменения только этого гена не являются ведущим фактором, предсказывающим исход заболевания, но без сомнения могут дополнять другие генетические перестройки, часто наблюдаемые при МК.

ЛИТЕРАТУРА

- 1) Woodman SE, Lazar AJ, Aldape KD, et al. New strategies in melanoma: molecular testing in advanced disease. *Clin Cancer Res*. 2012 Mar 1;18(5):1195-200. Epub 2012 Jan 24.
- 2) Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol*. 2009 Jan-Feb;27(1):3-9. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009 Jul-Aug;59(4):225-49. Epub 2009 May 27.
- 3) Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 2005 Nov 17;353(20):2135-47.
- 4) McCannel TA, Burgess BL, Rao NP, et al. Identification of candidate tumor oncogenes by integrative molecular analysis of choroidal melanoma fine-needle aspiration biopsy specimens. *Arch Ophthalmol*. 2010 Sep;128(9):1170-7.
- 5) Haqq C, Nosrati M, Sudilovsky D, et al. The gene expression signatures of melanoma progression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Apr 26;102(17):6092-7. Epub 2005 Apr 15.
- 6) Berking C., Bosserhoff A.K. Malignant Melanoma // Hereditary tumors / Allgayer H., Rehder H., Fulda S. – WILEY-VCH Verlag GmbH & Co.KgaA, 2009 – P. 411-420
- 7) Kopf AW, Hellman LJ, Rogers GS, et al. Familial malignant melanoma. *JAMA*. 1986 Oct 10;256(14):1915-9.
- 8) Lindor NM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Jul 15;90(14):1039-71.
- 9) Kefford RF, Newton Bishop JA, Bergman W, et al. Counseling and DNA testing for individuals perceived to be genetically predisposed to melanoma: A consensus statement of the Melanoma Genetics Consortium. *J Clin Oncol*. 1999 Oct;17(10):3245-51.
- 10) Puig S, Malvehy J, Badenas C, et al. Role of the CDKN2A locus in patients with multiple primary melanomas. *J Clin Oncol*. 2005 May 1;23(13):3043-51.
- 11) Somoano B, Niendorf KB, Tsao H. Hereditary cancer syndromes of the skin. *Clin Dermatol* 2005;23 – P. 85–106
- 12) Murphy JA, Barrantes-Reynolds R, Kocherlakota R, et al. The CDKN2A database: Integrating allelic variants with evolution, structure, function, and disease association. *Hum Mutat*. 2004 Oct;24(4):296-304.
- 13) Hayward N.K. Genetics of melanoma predisposition. *Oncogene*. 2003 May 19;22(20) – P. 3053-62].
- 14) Goldstein A.M., Chan M., Harland M., et al. Features associated with germline CDKN2A mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents *J Med Genet* 2007;44:99–10
- 15) Debniak T, van de Wetering T, Scott R, et al. Low prevalence of CDKN2A/ARF mutations among early-onset cancers of breast, pancreas and malignant melanoma in Poland. *Eur J Cancer Prev*. 2008 Oct;17(5):389-91.
- 16) Пьянова Д., Озола А., Вейналде Р., и др. Мутации в генах восприимчивости меланомы в Латвии. Тезисы Евразийского форума по меланоме и опухолям кожи. 22-23 июля 2011 г. Стр. 31
- 17) Черненко П.А., Казубская Т.П., Михайловский А.В., и др. Генетические и эпигенетические изменения гена CDKN2A у больных меланомой кожи. Тезисы Евразийского форума по меланоме и опухолям кожи. 22-23 июля 2011 г. Стр. 28
- 18) Miller AJ, Mihm MC Jr. Melanoma. *N Engl J Med*. 2006 Jul 6;355(1):51-65.
- 19) Berger MF, Garraway LA. Applications of genomics in melanoma oncogene discovery. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Jun;23(3):397-414, vii.
- 20) Cohen C, Zavala-Pompa A, Sequeira JH, et al. Mitogen-activated protein kinase activation is an early event in melanoma progression. *Clin Cancer Res* Dec;2002 8(12):3728–33.
- 21) Gray-Schopfer V, Wellbrock C, Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature*. 2007 Feb 22;445(7130):851-72
- 22) Bauer J, Curtin JA, Pinkel D, et al. Congenital melanocytic nevi frequently harbor NRAS mutations but no BRAF mutations. *J Invest Dermatol*. 2007 Jan;127(1):179-82. Epub 2006 Aug 3.
- 23) Houben R, Becker JC, Kappel A, et al. Constitutive activation of the Ras-Raf signaling pathway in metastatic melanoma is associated with poor prognosis. *J Carcinog*. 2004 Mar 26;3(1):6.
- 24) Stahl JM, Cheung M, Sharma A, et al. Loss of PTEN promotes tumor development in malignant melanoma. *Cancer Res*. 2003 Jun 1;63(11):2881-90.
- 25) Karbowiczek M, Spittle CS, Morrison T, et al. mTOR is activated in the majority of malignant melanomas. *J Invest Dermatol*. 2008 Apr;128(4):980-7. Epub 2007 Oct 4
- 26) Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 10;24(26):4340-6. Epub 2006 Aug 14
- 27) Stahl JM, Sharma A, Cheung M, et al. Deregulated Akt3 activity promotes development of malignant melanoma. *Cancer Res*. 2004 Oct 1;64(19):7002-10
- 28) Garraway LA, Widlund HR, Rubin MA, et al. Integrative genomic analyses identify MITF as a lineage survival oncogene amplified in malignant melanoma. *Nature*. 2005 Jul 7;436(7047):117-22.
- 29) Akslen LA, Monstad SE, Larsen B, et al. Frequent mutations of the p53 gene in cutaneous melanoma of the nodular type. *Int J Cancer*. 1998 Feb 20;79(1):91-5
- 30) Kong Y, Kumar SM, Xu X. Molecular pathogenesis of sporadic melanoma and melanoma-initiating cells. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Dec;134(12):1740-9

- 31) Eychène A, Barnier JV, Apiou F, et al. Chromosomal assignment of two human B-raf(Rmil) proto-oncogene loci: B-raf-1 encoding the p94Braf/Rmil and B-raf-2, a processed pseudogene. *Oncogene*. 1992 Aug;7(8):1657-60
- 32) Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002; 417:949–954.
- 33) Brose MS, Volpe P, Feldman M, et al. BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma. *Cancer Res* Dec 1;2002 62(23):6997–7000.
- 34) Gorden A, Osman I, Gai W, et al. Analysis of BRAF and N-RAS mutations in metastatic melanoma tissues. *Cancer Res* Jul 15;2003 63(14):3955–7
- 35) James MR, Dumeni T, Stark MS, et al. Rapid screening of 4000 individuals for germ-line variations in the BRAF gene. *Clin Chem*. 2006 Sep;52(9):1675-8. Epub 2006 Jul 27
- 36) Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst* Dec 17;2003 95(24):1878–90
- 37) Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet* Jan;2003 33(1):19–20
- 38) Shinozaki M, Fujimoto A, Morton DL, et al. Incidence of BRAF oncogene mutation and clinical relevance for primary cutaneous melanomas. *Clin Cancer Res* Mar 1;2004 10(5):1753–7
- 39) Davies MA, Samuels Y. Analysis of the genome to personalize therapy for melanoma. *Oncogene*. 2010 Oct 14;29(41):5545-55. Epub 2010 Aug 9.
- 40) Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 1;29(10):1239-46. Epub 2011 Feb 22.
- 41) Wan PTC, Garnett MJ, Roe SM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell*. 2004; 116:855–867
- 42) Heidorn SJ, Milagre C, Whittaker S, et al. Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. *Cell*. 2010 Jan 22;140(2):209-21.
- 43) Yancovitz M, Litterman A, Yoon J, et al. Intra- and inter-tumor heterogeneity of BRAF(V600E)) mutations in primary and metastatic melanoma. *PLoS One*. 2012;7(1):e29336. Epub 2012 Jan 3.
- 44) Liu W, Kelly JW, Trivett M, et al. Distinct clinical and pathological features are associated with the BRAF(T1799A(V600E)) mutation in primary melanoma. *J Invest Dermatol*. 2007 Apr;127(4):900-5
- 45) Elder, D.E., Van Belle, P., Elenitsas, R., et al. Neoplastic progression and prognosis in melanoma. *Semin. Cutan. Med. Surg.*, 15: 336–348, 1996.
- 46) Pacheco I, Buzea C, Tron V. Towards new therapeutic approaches for malignant melanoma. *Expert Rev Mol Med*. 2011 Nov 1;13:e33.
- 47) Bauer J, Büttner P, Murali R, et al. BRAF mutations in cutaneous melanoma are independently associated with age, anatomic site of the primary tumor, and the degree of solar elastosis at the primary tumor site. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011 Apr;24(2):345-51
- 48) Ugurel S, Thirumaran RK, Bloethner S, et al. B-RAF and N-RAS mutations are preserved during short time in vitro propagation and differentially impact prognosis. *PLoS One*. 2007 Feb 21;2(2):e236
- 49) Shinozaki M, O'Day SJ, Kitago M, et al. Utility of circulating B-RAF DNA mutation in serum for monitoring melanoma patients receiving biochemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2007 Apr 1;13(7):2068-74
- 50) Jovanovic B, Kröckel D, Linden D, et al. Lack of cytoplasmic ERK activation is an independent adverse prognostic factor in primary cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol*. 2008 Nov;128(11):2696-704. Epub 2008 May 29.

Экспрессионный анализ микроРНК для диагностики и прогноза рака молочной железы

Н.И. ПОСПЕХОВА¹, С.В. ПОЯРКОВ¹, Е.Г. ЗЕНИТ-ЖУРАВЛЁВА¹,
П.В. ШУБИН¹, А.В. КАРПУХИН¹, Е.В. КАТКОВА², В.А. ХАЙЛЕНКО²

¹ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва

²ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

В работе проанализированы данные научной литературы последних лет, посвящённые изучению роли микроРНК в возникновении и прогрессировании рака молочной железы, возможности использования этих молекул в качестве биомаркёров рака. Приведены результаты собственных исследований микроРНК. В работе проведен анализ уровней экспрессии 14 микроРНК, ассоциированных с развитием рака молочной железы, в 54 образцах опухолевой и нормальной ткани (27 пациентов). Показано, что паттерны экспрессии микроРНК разнообразны и пациент-специфичны. Установлен ряд закономерностей. Уровень экспрессии miR-182 повышен в 81% случаев. Экспрессия miR-31, супрессора метастазирования, подавлена в 56% случаев.

С использованием кластерного анализа выделен кластер коэкспрессии 5-ти микроРНК с преимущественно повышенной экспрессией miR-10b, miR-21, miR-155, miR-34a и miR-335. Предполагается существование ассоциации ко-экспрессирующихся в этом кластере микроРНК с патоморфологическими признаками, в том числе, преимущественным наличием метастазов. При анализе транскрипционной регуляции показано, что все микроРНК из кластера - транскрипционные мишени p53, RelA и NF-kB.

Кластеризация и выделение групп микроРНК (signature) позволяют классифицировать пациентов по различным параметрам, выделять особенности, связанные с кластерами, что может расширить представление о роли микроРНК в развитии рака.

Ключевые слова: рак молочной железы, микроРНК, анализ экспрессии микроРНК.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является гетерогенным заболеванием. Эта гетерогенность, которая в течение десятилетий характеризовалась на гистологическом уровне, в настоящее время оценивается на молекулярно-генетическом уровне: каждый тип опухоли является самостоятельным заболеванием [Sorlie et al. 2001; Sorlie et al. 2006]. Высокая гетерогенность опухолей молочной железы делает принципиально важным её молекулярную характеристику, основанную не только на определении генных мутаций и профиля экспрессии генов, но и на новых биологических маркёрах.

Таковыми новыми биомаркёрами являются микроРНК (microRNA, miRNA, miR) – небольшие молекулы, регулирующие экспрессию генов и участвующие, по-видимому, во всех клеточных процессах. К настоящему времени известно более двух тысяч микроРНК человека (miRBase,

<http://www.mirbase.org/>, 2012), каждая из которых потенциально может регулировать работу сотен генов-мишеней [Bartel, 2009], (TargetScan, <http://www.targetscan.org/>, 2012). МикроРНК контролируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне, вызывая деградацию мРНК-мишеней или нарушение трансляции [Janga et al., 2011; Sato et al., 2011]. Значительное количество микроРНК вовлечены в процесс канцерогенеза и изменение их экспрессии способствует образованию и развитию различных типов опухолей [Farazi et al., 2011]. Ассоциация микроРНК с раком молочной железы была установлена в 2005 г. в исследованиях с использованием клеточных линий, клинических образцов и моделей in vivo.

Разные микроРНК могут либо стимулировать, либо супрессировать развитие опухоли и метастазов. Они ассоциированы с разными подтипами рака, могут служить маркерами прогноза ответа на лекарственную терапию. МикроРНК

в качестве маркёров для диагностики РМЖ и прогноза имеют важные преимущества по сравнению с мРНК: в отличие от скрининга значительного числа экспрессируемых генов, может быть достаточным анализ небольшого числа микроРНК; эти молекулы РНК стабильны, и в плазме крови и парафиновых блоках микроРНК остаются в значительной степени интактными. Изучение роли микроРНК в процессах канцерогенеза демонстрирует возможность создания экспрессионных панелей этих молекул (miRNA signatures).

В течение последних нескольких лет исследования микроРНК привели к идентификации ряда miRNA, которые аберрантно экспрессируются в опухолях, в том числе в РМЖ. Хорошо охарактеризованы функции только небольшой части этих микроРНК. Активно изучаются взаимоотношения микроРНК с генами-мишенями и генами, регулирующими сами miR. В РМЖ, как и в других типах рака, различные микроРНК функционируют или как супрессор опухоли (tumor suppressors miRNA), или как онкогены (oncomir). Таким образом, возникновение и прогрессирование опухоли может быть следствием снижения активности микроРНК, супрессирующих опухоль, и/или избыточной экспрессии онкогенных микроРНК. Большое число исследований посвящено нескольким микроРНК, связанных с РМЖ. Среди них - микроРНК, обладающие онкогенными свойствами: miR-21, miR-155, miR-373/520c, и микроРНК, супрессирующие развитие опухоли: miR-31, miR-34a, miR-125b, miR-200, miR-145. В тоже время число miR, вовлечённых в канцерогенез РМЖ, увеличивается с каждым днём. Значительное число работ посвящено определению генов, являющихся мишенями микроРНК. Изменения в экспрессии таких генов, регулируемые miR, отражают нарушения в клеточных процессах при возникновении и развитии опухоли. Однако взаимодействие микроРНК/мРНК (ген-мишень) далеко не всегда отражается в виде координированной экспрессии этих молекул. Каждая miR потенциально взаимодействует с множеством генов, поэтому выявление конкретных путей действия микроРНК представляет значительную проблему.

Метастатический потенциал опухоли также может быть связан с изменением экспрессии определённых miR: прометастатических и антиметастатических микроРНК (metastamiR). К наиболее известным из них относится miR-10b, а также miR-31, miR-373/520c, miR-335 и ряд других.

Ассоциация экспрессии микроРНК в опухоли с её чувствительностью к химиотерапии проде-

монстрирована для большинства солидных опухолей. Разные микроРНК могут прогнозировать эффективность применения противоопухолевых препаратов. Известно, что микроРНК играют значительную роль в лекарственной устойчивости раковых клеток при терапии ингибиторами эстрогеновых рецепторов. Так, например, miR-221 и miR-222 определяют чувствительность клеток к тамоксифену, участвуя в регуляции экспрессии своего гена-мишени - рецептора эстрогена (*ESR1*) [Zhao et al., 2008]. Эти микроРНК также определяют чувствительность к фулвестранту (fulvestrant), который применяют при лечении гормоночувствительного РМЖ в случае неэффективности тамоксифена [Rao X. et al., 2011].

Циркулирующие микроРНК могут играть роль диагностического маркёра. В последние годы охарактеризованы некоторые микроРНК, циркулирующие в крови больных раком, в том числе РМЖ. Возможность определять концентрацию этих молекул в плазме (сыворотке) возникает вследствие высокой стабильности микроРНК, которые циркулируют в крови в составе микровезикул (экзосом) или в связанном с белками Argonaut (AGO) виде. Ряд miR с высокой специфичностью и чувствительностью позволяют дифференцировать больных РМЖ и здоровых людей. Например, в работе Roth с соавт. [Roth et al., 2010] были использованы miR-10b, miR-34a и miR-155, повышенная концентрация которых детектировалась в крови больных. В тоже время многие исследователи используют новые микроРНК, ассоциированные с РМЖ, в попытках обнаружить высокоспецифичный маркёр на ранней стадии заболевания.

Ниже дана краткая характеристика микроРНК, изученных в настоящей работе.

Одной из наиболее изученных при РМЖ является микроРНК-21, охарактеризованная как онкогенная miRNA в ряде исследований. Ингибирование активности микроРНК-21 запускает апоптоз и угнетает рост раковых клеток *in vitro* и *in vivo* через негативную регуляцию экспрессии bcl-2 [Si et al., 2007]. Как онкогенная микроРНК, miR-21 играет важную роль не только в росте опухоли, но и в инвазии и метастазировании опухоли через регуляцию экспрессии ряда генов опухолевых супрессоров, таких как TPM1, Pcd4 и maspin, являющихся её генами-мишенями [Zhu et al., 2007; Lu et al. 2008].

Гиперэкспрессия микроРНК-21 связана с определёнными клинико-патологическими свойствами РМЖ. Например, повышенный уровень miR-21 ассоциирован со стадией рака, наличием метастазов в регионарных лимфоузлах,

выживаемостью больных [Yan et al., 2008]. Высокий уровень микроРНК-21, циркулирующей в крови больных РМЖ, значительно коррелирует ($P < 0,001$) с наличием висцеральных метастазов [Asaga et al., 2011]. Наряду с другими микроРНК, miR-21 используется в качестве прогностического фактора. Показана корреляция уровня этой микроРНК с общей выживаемостью больных [Volinia et al., 2012].

МикроРНК-155 представляет собой многофункциональную микроРНК. Она имеет различные профили экспрессии и играет важную роль в различных физиологических и патологических процессах, в том числе в канцерогенезе. Имеющиеся экспериментальные доказательства того, что микроРНК-155 гиперэкспрессирована в большинстве злокачественных опухолей, позволяют считать эту молекулу микроРНК в числе наиболее значимых факторов в диагностике рака и прогнозе течения заболевания.

При РМЖ микроРНК-155 играет важнейшую роль в регуляции выживаемости раковых клеток и определяет чувствительность опухоли к некоторым химиопрепаратам, негативно регулируя FOXO3a [Kong et al., 2010]. MiR-155 участвует в развитии процесса эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), и её экспрессия часто повышена в инвазивном РМЖ [Kong et al., 2008]. Кроме того, показана взаимосвязь между микроРНК-155 и воспалительными процессами при опухолевом развитии [Taganov et al., 2006]. Интересно, что известный опухолевый супрессор BRCA1 эпигенетически контролирует экспрессию микроРНК-155 [Chang et al., 2011].

Опухолевый супрессор SOCS1 (suppressor of cytokine signaling 1) идентифицирован как мишень для микроРНК-155. Гиперэкспрессия микроРНК-155 негативно регулирует SOCS1, а также, по-видимому, приводит к активации STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) через сигнальный путь JAK-STAT, а также стимуляции раковых клеток интерфероном IFN-gamma и интерлейкином-6. Эти данные свидетельствуют о связующей роли микроРНК-155 между воспалением и раком молочной железы [Jiang et al., 2010].

Одной из ключевых микроРНК, дисрегуляция которой часто выявляется при РМЖ, является miR-10b. Её гиперэкспрессия, индуцируемая фактором транскрипции Twist, ассоциирована с развитием процесса эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) [Foubert et al., 2010]. Опухоли, гиперэкспрессирующие miR-10b, обладают выраженной инвазивностью и метастатическим потенциалом.

МикроРНК-31 является ещё одной из известных miR, потенциально регулирующих метастатическое прогрессирование РМЖ [Valastyan et al., 2009]. Исследования показали обратную зависимость между уровнем экспрессии микроРНК-31 и метастатическим потенциалом 15 различных эпителиальных клеточных линий РМЖ. Также было показано, что уровень микроРНК-31 в опухолях молочной железы обратно пропорционально связан с формированием отдалённых метастазов. Авторы отмечают, что в отличие от большинства других биомаркёров корреляция между экспрессией микроРНК-31 и тенденцией к рецидиву заболевания существует независимо от молекулярного подтипа первичной опухоли.

В тоже время в линиях раковых клеток агрессивного, базально-подобного подтипа отсутствует экспрессия микроРНК-31, а при исследовании опухолей получена обратная корреляция между уровнем экспрессии микроРНК-31 и стадией РМЖ. [Sossey-Alaoui et al., 2011]. Одним из основных механизмов потери экспрессии микроРНК-31 при РМЖ, и, в частности, в трижды-негативном раке (triple-negative breast cancer, TNBC) является гиперметилирование промотора гена LOC554202, в первом интроне которого и картируется микроРНК-31 [Augoff et al., 2012].

Показано, что экспрессия микроРНК-195 значительно выше в опухоли, чем в нормальной ткани молочной железы, особенно в HER2-позитивном РМЖ [Mattie et al., 2006]. Имеются данные о специфичности гиперэкспрессии микроРНК-195 именно для РМЖ [Heneghan et al., 2010].

МикроРНК-125b дифференциально экспрессируется в HER2-позитивном и HER2-негативном РМЖ [Mattie et al., 2006]. Эта микроРНК является потенциальным супрессором опухоли, повышенная экспрессия которой приводит к снижению количества mРНК генов *HER2* и *HER3* и соответствующего белка [Scott et al., 2007]. Опухоли, гиперэкспрессирующие микроРНК-125b, демонстрируют значительно больший процент пролиферирующих клеток, и, наоборот, меньшее число апоптотических клеток [Wang et al., 2012]. В этой же работе показана ассоциация количества микроРНК-125b, циркулирующей в крови больных, с устойчивостью к неоадьювантной химиотерапии.

В настоящее время роль микроРНК-182 в развитии РМЖ слабо изучена. Известно, что геном-мишенью для miR-182 является FOXO1 – транскрипционный фактор, экспрессия которого понижена в опухоли молочной железы [Guttilla et al., 2009]. Высокий уровень экспрессии ми-

кроРНК-182 детектируется в клеточной линии MCF-7, для которой характерен очень низкий уровень белка FOXO1. Эти данные позволяют предполагать, что miR-182 относится к онкогенным микроРНК.

Установлено, что miR-221 and miR-222 участвуют в развитии агрессивного базально-подобного РМЖ, их гиперэкспрессия характерна для эстрогенрецептор-негативных опухолей. Они функционируют в RAS-RAF-MEK сигнальном каскаде, ингибируют экспрессию транскрипционного фактора TRPS1, мишенью которого в свою очередь является супрессор ЭМП белок ZEB2. Увеличение уровня ZEB2, прямо ингибирующего E-cadherin и активирующего vimentin, запускает процесс ЭМП [Shah & Calin, 2011].

Следует отметить, что исследование микроРНК находится всё же на начальных этапах, однако в будущем они могут быть использованы для формирования панели маркёров для диагностики и прогноза рака.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованы 54 образца опухолевых и гистологически нормальных тканей, полученных при проведении оперативного лечения (27 больных РМЖ). Все больные до операции не были подвержены ни лучевой, ни химиотерапии. Образцы тканей хранили при -70°C . Опухоли классифицированы в соответствии с TNM-классификацией Международного противоракового союза (UICC) и гистологически верифицированы на основании критериев классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ).

Выделение суммарной (тотальной) РНК.

Суммарную РНК выделяли из образцов с помощью набора «RNeasy Mini Kit», Qiagen по протоколу производителя. Качество выделения РНК проверяли при электрофорезе продукта в 1,8% агарозном геле. Продукт окрашивали бромистым этидием и анализировали на трансиллюминаторе Whatman-Biometra TL-3 в ультрафиолетовом свете. Концентрацию выделенной РНК измеряли на спектрофотометре Nanodrop 1000.

Проведение реакции обратной транскрипции.

Обратную транскрипцию проводили, используя набор ImProm-II™ Reverse Transcriptase (Promega). Для каждой микроРНК использовали синтезированный специфичный олигонуклеотидный праймер. После проведения реакции измеряли концентрацию кДНК на спектрофотометре Nanodrop 1000.

ПЦР в реальном времени.

Уровень экспрессии микроРНК измеряли с помощью прибора StepOnePlus (Applied Biosystems, США). Условия проведения ПЦР - объем смеси 20 мкл, состав: 100-200 нг кДНК; 10 pM специфичного для каждой микроРНК (F) праймера; 10 pM универсального (R) праймера, 2 mM dNTP, 0,5 e. a. Taq-ДНК-полимеразы («СибЭнзим», Россия), буфер для ПЦР, краситель EvaGreen. Нормализацию полученных значений Ct для исследуемых микроРНК проводили по Ct мРНК U6. Изменение уровня экспрессии рассчитывали, используя метод $\Delta\Delta C_t$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для анализа экспрессии микроРНК использовали 14 микроРНК, полученных при анализе данных литературы, которые потенциально могли быть ассоциированы с прогрессией рака молочной железы (РМЖ). Экспрессию микроРНК в тканевых образцах группы пациентов с РМЖ (N=27), гетерогенной по TNM классификации, проанализировали методом ПЦР в реальном времени. Учитывали более чем 2-кратное изменение уровня экспрессии каждой микроРНК. Хотя экспрессия микроРНК была гетерогенна, паттерны экспрессии разнообразны и пациент-специфичны, оказалось возможным выделить ряд закономерностей.

Так уровень экспрессии miR-182 был повышен у 22 из 27 пациентов (81%) и понижен в 2-х образцах (7,4%), (рис.1). При этом miR-182 гиперэкспрессирована - увеличение экспрессии более чем в 10 раз - в 16 образцах опухоли (59%). Экспрессия miR-31, известного супрессора метастазирования, была подавлена в 56% (15 из 27) образцов РМЖ. Следует отметить, что уровни экспрессии miR-10b и miR-155 разделяются на 3 группы с повышенной, пониженной и неизменной экспрессией (рис.1).

Анализ экспрессии бимодальных микроРНК - miR-10b и miR-155 позволил разбить образцы на несколько групп. Используя кластерный анализ, мы смогли выделить 9 образцов из 27 проанализированных (33%), которые составляют кластер коэкспрессии 5-ти микроРНК с преимущественно повышенной экспрессией miR-10b, miR-21, miR-155, miR-34a и miR-335 (рис.2).

При сравнительном анализе клинико-патологических и экспрессионных данных в кластере оказались 4 из 7 образцов с локальным метастазированием в лимфоузлы. Этот кластер полностью представлен образцами с ЭР+ и ПР+ статусом, кроме этого в нем представлены все

Рис.1. Уровни экспрессии miR-182, miR-10b и miR-155 в образцах опухолевой ткани при раке молочной железы относительно условно нормальной ткани.

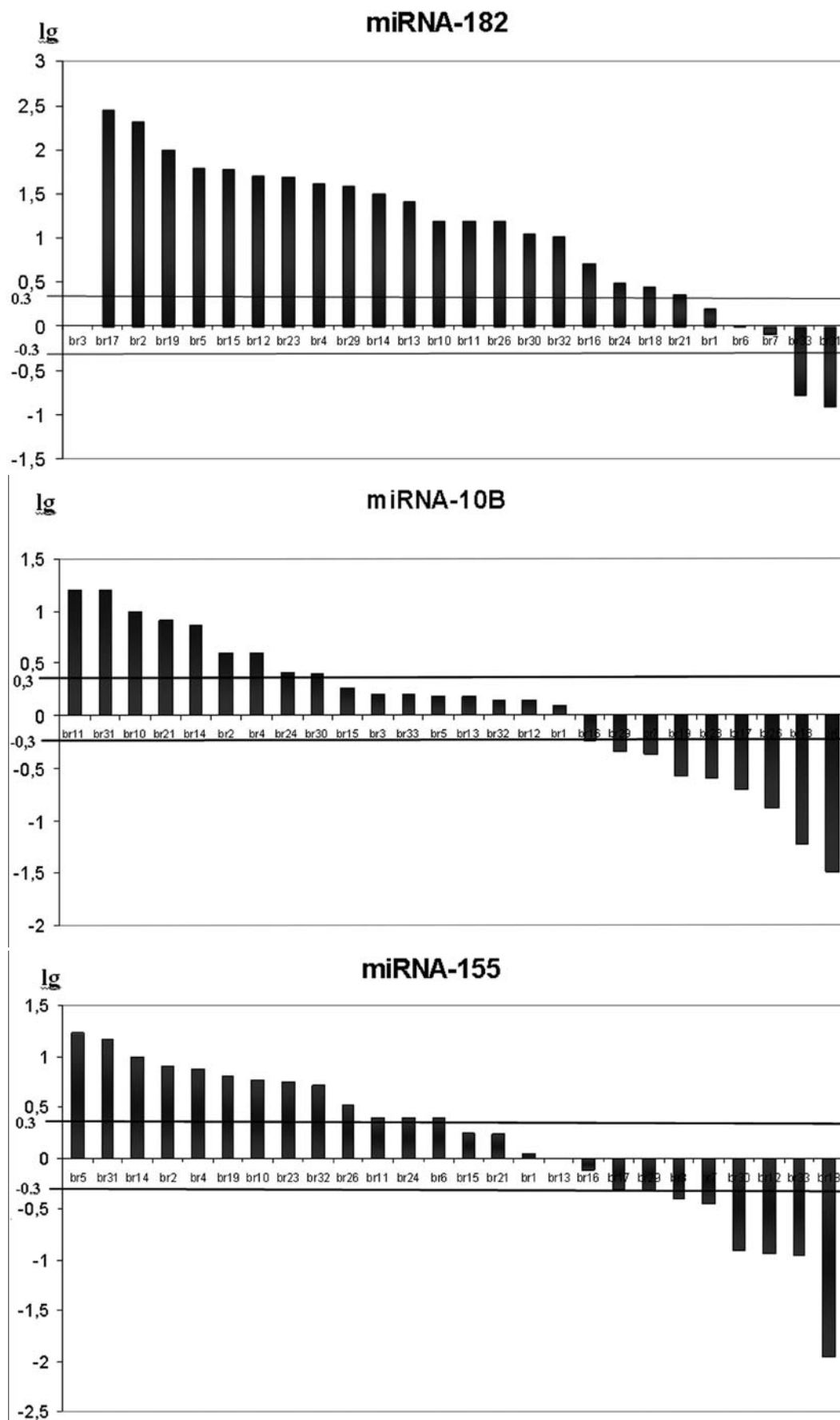
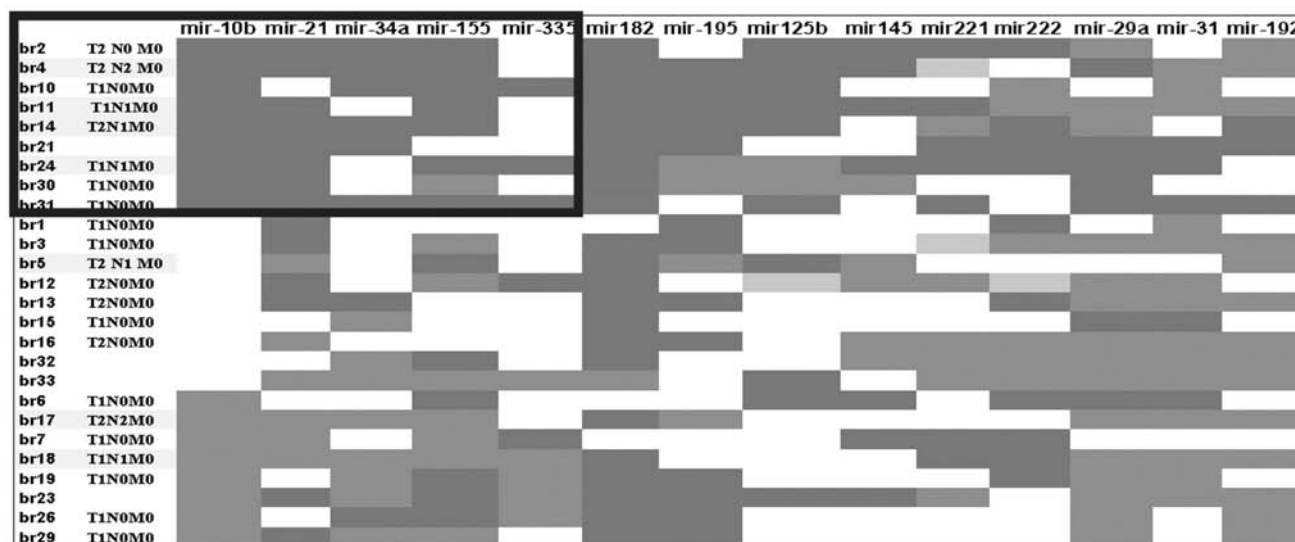


Рис.2. Кластеризация экспрессионных данных. Желтым выделены образцы с метастазированием в локальные лимфоузлы (TxN1-2M0). Красный цвет – повышенная экспрессия miR, голубой цвет – пониженная экспрессия miR, белый цвет – экспрессия не изменена.



образцы с инфильтративно-дольковым (ИД) и смешанным вариантами (инфильтративно-дольковый в сочетании с инфильтративно-протоковым) РМЖ. Это позволяет предположить существование ассоциации ко-экспрессирующихся в этом кластере микроРНК с патоморфологическими признаками, в том числе, и с преимущественным наличием метастазов.

Далее был проведён анализ транскрипционной регуляции. Как видно, рис.3., большинство микроРНК кластера регулируется 2-мя транскрипционными факторами: NF-kB (RelA) и p53, кроме того, 2 микроРНК регулируются эстрогеновым рецептором.

ОБСУЖДЕНИЕ

Стремительный прогресс в раскрытии роли микроРНК в развитии рака дает возможность использовать их как потенциальные биомаркеры и предикторы прогноза. Рак молочной железы - гетерогенная группа, хотя и существует классификация по профилю экспрессии генов, и ряд предиктивных сигнатур (signature), определяющих агрессивность, наличие метастазов и прогноз. [Ogino et al., 2012]. В дополнение к экспрессионным данным по генам, экспрессионные профили микроРНК позволяют существенно улучшить классификацию РМЖ [Eo et al, 2012].

Повышенная экспрессия miR-182 более чем в 80% образцов может объясняться важной ролью этой микроРНК для развития РМЖ. Ряд работ показали ассоциацию miR-182 с РМЖ [Moskwa et

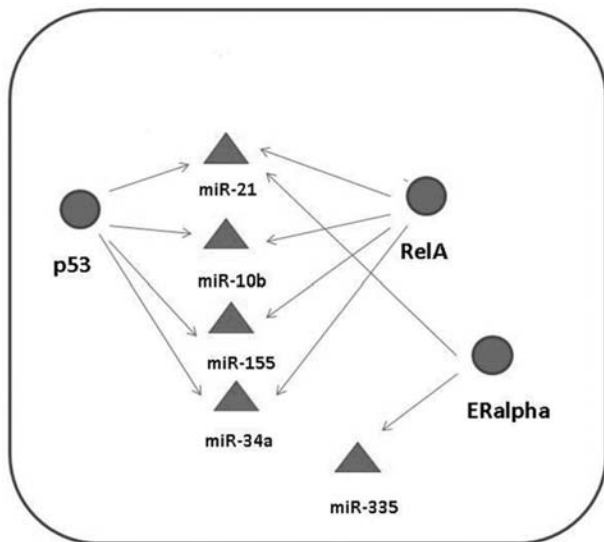
al., 2010]. miR-182 регулируется TGF-beta/SMAD сигнальными каскадами, известно, что при развитии РМЖ эти сигнальные пути часто deregulированы, кроме того, как и miR-10b, miR-182 активирует NF-kB сигнальный путь.

Ряд работ по экспрессии микроРНК в РМЖ показал основные изменения в экспрессии miR-10b, miR-21, miR-155 – онкогенных микроРНК, роль которых в развитии, прогрессии опухолей и метастазирования хорошо известна для многих типов рака [Gabriely et al., 2011; Mattiske et al., 2012; Niu et al., 2012]. Ко-ассоциация этих микроРНК в одном кластере не случайна, что подтверждается анализом транскрипционной регуляции – все они транскрипционные мишени p53 и RelA (NF-kB). Известно, что активация NF-kB часто ассоциирована с различными типами рака, в том числе и РМЖ. Выделение кластера NF-kB-зависимых микроРНК и роль их в прогрессии и метастазировании нуждаются в дальнейшем изучении.

Интересно отметить присутствие в кластере miR-335, роль которой в качестве oncomir противоречива. Так при раке желудка [Yan et al., 2012], глиоме [Jiang et al., 2012], колоректальном раке [Vickers et al., 2012] повышенная экспрессия ассоциирована с метастазированием и плохим прогнозом, при этом в РМЖ – это онкосупрессорная микроРНК [Png et al., 2011].

Предпринималось достаточно много попыток описать различные signature на основе кластерного анализа. [Lyng et al., 2012]. В нашей работе описан кластер (примерно 30% пациентов), в

Рис.3. Транскрипционная регуляция 5-ти микроРНК, образующих кластер.



котором корегулированы 5 разных oncomir. Повышенная экспрессия miR-34a в кластере заслуживает внимания, так как в РМЖ эта микроРНК выполняет онкосупрессорную функцию. Часто её гиперэкспрессия связана с повышенной агрессивностью опухоли, но при этом повышение экспрессии связано с увеличением средней выживаемости и периода без метастазов [Peurala H et al., 2011]. Кроме того, повышенная экспрессия этой miR ассоциирована с устойчивостью к доцетакселю [Kastl et al., 2011]. С этой точки зрения роль и значение этой микроРНК в метастазировании требует дальнейшего изучения. Все микроРНК из кластера являются транскрипционными мишенями p53, что может свидетельствовать о дерегуляции этого звена в кластере, связанной, например, с мутантным p53.

Комплексная природа дерегуляции экспрессии микроРНК не позволяет однозначно трактовать результаты экспрессионных данных, тем более для отдельных miR, так как почти для каждой микроРНК роль в развитии опухолевого процесса имеет зависимость от контекста. Кластеризация и выделение групп микроРНК (signature) позволяют классифицировать пациентов по различным параметрам, выделять особенности, связанные с этими кластерами, что может расширить представление о роли микроРНК в развитии рака.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, открытие и изучение микроРНК значительно расширили наше понима-

ние биологии рака. Наши знания в этой области исследований стремительно растут. Опухоль-супрессирующая и онкогенная роли этих молекул в определённых типах рака позволяют считать, что микроРНК могут быть использованы в качестве биомаркёров и, возможно, экспрессионные характеристики комплекса miR применимы для достижения клинического эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

- Asaga S., Kuo C., Nguyen T. et al. Direct Serum Assay for MicroRNA-21 Concentrations in Early and Advanced Breast Cancer.// *Clinical Chemistry*. - 2011. - V. 57. - P. 184-91.
- Augoff K., McCue B., Plow E. and Sossey-Alaoui K. miR-31 and its host gene lncRNA LOC554202 are regulated by promoter hypermethylation in triple-negative breast cancer.// *Mol. Cancer* - 2012. - V. 11. - P. 5-17.
- Bartel D.P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions.// *Cell*. - 2009. - V. 136(2). - P. 215-33.
- Chang N., Wang R., Akagi K. et al. Tumor suppressor BRCA1 epigenetically controls oncogenic microRNA-155.// *Nature Medicine* - 2011. - V. 17. - P. 1275-1283.
- Ho H.S., Heo J.Y., Choi Y. et al. A pathway-based classification of breast cancer integrating data on differentially expressed genes, copy number variations and MicroRNA target genes. // *Mol. Cells*. - 2012.
- Farazi T.A., Spitzer J.I., Morozov P., Tuschl T. miRNAs in human cancer.// *J Pathol*. - 2011. - V. 223(2). - P. 102-15.
- Foubert E., De Craene B. and Berx G. Key signalling nodes in mammary gland development and cancer. The Snail1-Twist1 conspiracy in malignant breast cancer progression // *Breast Cancer Res*. - 2010. - V. 12. - P. 206-217.
- Heneghan H.M., Miller N., Kelly R. et al. Systemic miRNA-195 differentiates breast cancer from other malignancies and is a potential biomarker for detecting non-invasive and early stage disease. // *Oncologist*. - 2010. - V. 15(7) - P. 673-82.
- Gabrieli G., Teplyuk N.M., Krichevsky A.M. Context effect: microRNA-10b in cancer cell proliferation, spread and death. // *Autophagy*. - 2011 - V. 7(11). - P. 1384-6.
- Guttilla I.K., White B.A. Coordinate regulation of FOXO1 by miR-27a, miR-96, and miR-182 in breast cancer cells // *J Biol Chem*. - 2009. - V. 284(35). - P. 23204-16.
- Janga S.C., Mittal N. Construction, structure and dynamics of post-transcriptional regulatory network directed by RNA-binding proteins.// *Adv. Exp. Med. Biol*. - 2011. - V. 722. - P. 103-17.
- Jiang J., Sun X., Wang W. et al. Tumor microRNA-335 expression is associated with poor prognosis in human glioma.// *Med. Oncol*. - 2012. May 27
- Jiang S., Zhang H.W., Lu M.H. et al. MicroRNA-155 functions as an OncomiR in breast cancer by targeting the suppressor of cytokine signaling 1 gene.// *Cancer Res*. - 2010. - V. 70(8). - P. 3119-27.
- Kastl L., Brown I., Schofield A.C. miRNA-34a is associated with docetaxel resistance in human breast cancer cells.// *Breast Cancer Res. Treat.* - 2012. - V. 131(2).

– P.445-54.

15. Kong W., He L., Coppola M. et al. MicroRNA-155 Regulates Cell Survival, Growth, and Chemosensitivity by Targeting FOXO3a in Breast Cancer. // *J. Biol. Chem.* – 2010. – V. 285(23). – P. 17869–17879.

16. Kong W., Yang H., He L. et al. MicroRNA-155 is regulated by the transforming growth factor beta/Smad pathway and contributes to epithelial cell plasticity by targeting RhoA. // *Mol. Cell. Biol.* – 2008. – V. 28. – P. 6773–6784.

17. Lu Z., Liu M., Stribinskis V. et al. microRNA-21 promotes cell transformation by targeting the programmed cell death 4 gene. // *Oncogene*. – 2008. – V. 27. – P. 4373–4379.

18. Lyng M.B., Lænkholm A.V., Søkilde R. et al. Global microRNA expression profiling of high-risk ER+ breast cancers from patients receiving adjuvant tamoxifen monotherapy: a DBCG study. // *PLoS One*. – 2012. – V. 7(5). e36170

19. Mattie M.D., Benz C.C., Bowers J. et al. Optimized high-throughput microRNA expression profiling provides novel biomarker assessment of clinical prostate and breast cancer biopsies. // *Mol. Cancer* – 2006. – V. 5. – P. 24.

20. Mattiske S., Suetani R.J., Neilsen P.M., Callen D.F. The Oncogenic Role of miR-155 in Breast Cancer. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2012. – V. 21(8). – P. 1236-43.

21. Moskwa P., Buffa F.M., Pan Y. et al. miR-182-mediated downregulation of BRCA1 impacts DNA repair and sensitivity to PARP inhibitors. // *Mol. Cell.* – 2011. – V. 41(2). – P. 210-20.

22. Niu J., Shi Y., Tan G. et al. DNA damage induces NF- κ B-dependent microRNA-21 up-regulation and promotes breast cancer cell invasion. // *J. Biol. Chem.* – 2012. – V. 287(26). – P. 21783-95.

23. Ogino S., Fuchs C.S., Giovannucci E. How many molecular subtypes? Implications of the unique tumor principle in personalized medicine. // *Expert Rev. Mol. Diagn.* – 2012. – V. 12(6). – P. 621-8.

24. Peurala H., Greco D., Heikkinen T. et al. MiR-34a expression has an effect for lower risk of metastasis and associates with expression patterns predicting clinical outcome in breast cancer. // *PLoS One*. – 2011. – V. 6(11):e26122.

25. Png K.J., Yoshida M., Zhang X.H. et al. MicroRNA-335 inhibits tumor reinitiation and is silenced through genetic and epigenetic mechanisms in human breast cancer. // *Genes Dev.* – 2011. – V. 25(3). – P. 226-31.

26. Rao X., Di Leva G., Li M. et al. MicroRNA-221/222 confers breast cancer fulvestrant resistance by regulating multiple signaling pathways. // *Oncogene*. – 2011. – V. 30(9). – P. 1082-97.

27. Roth C., Rack B., Müller V. et al. Circulating microRNAs as blood-based markers for patients with primary and metastatic breast cancer // *Breast Cancer Res.* – 2010. – V. 12, R90.

28. Sato F., Tsuchiya S., Meltzer S.J., Shimizu K. MicroRNAs and epigenetics. // *FEBS J.* – 2011. – V. 278(10).

– P. 1598-609.

29. Scott G.K., Goga A., Bhaumik D. Et al. Coordinate suppression of ERBB2 and ERBB3 by enforced expression of micro-RNA miR-125a or miR-125b. // *J. Biol. Chem.* – 2007. – V. 282(2). – P. 1479-86.

30. Shah M. & Calin G. MicroRNAs miR-221 and miR-222: a new level of regulation in aggressive breast cancer // *Genome Medicine* – 2011. – V. 3. – P. 56-59.

31. Si M.L., Zhu S., Wu H. et al. miR-21-mediated tumor growth. // *Oncogene*. – 2007. – V. 26. – P. 2799–803.

32. Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – V. 98. – P. 10869–74.

33. Sorlie T., Wang Y., Xiao C. et al. Distinct molecular mechanisms underlying clinically relevant subtypes of breast cancer: gene expression analyses across three different platforms. // *BMC – Genomics*. – 2006. – V. 7. – P. 127.

34. Sossey-Alaoui K., Downs-Kelly E., Das M. et al. WAVE3, an actin remodeling protein, is regulated by the metastasis suppressor microRNA, miR-31, during the invasion-metastasis cascade. // *Int. J. Cancer* – 2011. – V. 129(6). – P.1331-1343.

35. Taganov K.D., Boldin M.P., Chang K.J., Baltimore D. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2006. – V. 103. – P. 12481–12486.

36. Valastyan S., Reinhardt F., Benaich N. et al. A pleiotropically acting microRNA, miR-31, inhibits breast cancer metastasis. // *Cell* – 2009. – V. 137. – P. 1032-46.

37. Vickers M.M., Bar J., Gorn-Hondermann I. et al. Stage-dependent differential expression of microRNAs in colorectal cancer: potential role as markers of metastatic disease. // *Clin. Exp. Metastasis*. – 2012. – V. 29(2). – P.123-32.

38. Volinia S., Galasso M., Sanaa M. et al. Breast cancer signatures for invasiveness and prognosis defined by deep sequencing of microRNA. // *PNAS* – 2012. – V. 109. – P. 3024–3029.

39. Wang H., Tan G., Dong L. et al. Circulating MiR-125b as a marker predicting chemoresistance in breast cancer. // *PLoS One*. – 2012. – V. 7(4):e34210.

40. Yan L., Huang X., Shao Q. et al. MicroRNA miR-21 overexpression in human breast cancer is associated with advanced clinical stage, lymph node metastasis and patient poor prognosis // *RNA.* – 2008 – V. 14(11). – P. 2348-60.

41. Yan Z., Xiong Y., Xu W. et al. Identification of hsa-miR-335 as a prognostic signature in gastric cancer. // *PLoS One*. – 2012. – V. 7(7):e40037.

42. Zhao J.J., Lin J., Yang H. et al. MicroRNA-221/222 negatively regulates estrogen receptor alpha and is associated with tamoxifen resistance in breast cancer. // *J. Biol. Chem.* – 2008. – V. 283(45). – P. 31079-86.

43. Zhu S., Si M.L., Wu H. et al. microRNA-21 targets the tumor suppressor gene tropomyosin 1 (TPM1). // *J. Biol. Chem.* – 2007. – V. 282. – P. 14328–14336.

Роль морфо-молекулярной диагностики для выбора лекарственной терапии опухолей головного мозга

М.В. МАЦКО¹, Д.Е. МАЦКО^{1,2}, Е.Н. ИМЯНИТОВ³,
В.Е. ОЛЮШИН¹, А.Ю. УЛИТИН¹, А.Г. ИЕВЛЕВА³

¹ФГБУ РНХИ им. А. Л. Поленова, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский Государственный университет, Санкт-Петербург

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

В онкологической практике достаточно прочно устоялось правило – лечение назначается пациентам только после морфологической верификации диагноза. Подразумевается, что речь идет о правильном диагнозе, но, как показывает практика, невзирая на внедрение метода иммуногистохимической диагностики, по-прежнему имеет место большое число диагностических, порой принципиальных, ошибок, что связано, прежде всего, с недостаточной квалификацией специалистов в области нейроонкологии вообще и нейроморфологии – в частности.

Адекватный морфологический диагноз дает возможность рекомендовать лечение в соответствии с установленной нозологической единицей: больным со злокачественными глиальными опухолями в первой линии терапии назначать препараты алкильной группы; больным с примитивными нейроэктодермальными опухолями, нейрональными и нейрональноглиальными опухолями – препараты платины; больным с атипическими и анапластическими менингиомами – как препараты алкильной группы, так и антрациклиновые антибиотики и т.д.

Ключевые слова: индивидуализированная терапия; опухоли головного мозга; экспрессия генов.

Спектр цитостатиков для выбора лечения достаточно широк. Химиопрепараты как правило назначаются исходя из ресурсов медицинского учреждения, общего состояния больного, радикальности оперативного вмешательства, объема поражения головного мозга и статистической вероятности получения положительного эффекта. Но и здесь у пациентов с одним и тем же диагнозом при идентичной терапии эта вероятность оказывается разной. Так, например, мы наблюдаем случай глиобластомы (диагноз был поставлен после стереотаксической биопсии, 14 циклов Темозоломида) с безрецидивным периодом более 37 месяцев при средней продолжительности жизни – 12. И другой случай – рецидив глиобластомы после 2 циклов терапии Темозоломидом. Данную ситуацию можно объяснить исключительно разной биологией опухоли при ее одинаковом морфологическом варианте.

Ранее мы детально описали особенности морфологической диагностики опухолей головного мозга в аспекте их индивидуализированного лечения [1]. Вкратце они сводятся к необходимости

сбора анамнеза морфологом для уточнения тех нюансов течения заболевания, которые могут пройти мимо внимания клинициста, но значительно упрощают гистологическую диагностику. Кроме этого было указано, что данные нейровизуализационного комплекса также существенно помогают в морфологической диагностике еще до микроскопического исследования, равно как и интраоперационные данные о характере опухоли. Детали специфики микроскопического исследования, рассмотренные там же, в контексте настоящей работы, вероятно, излишни. Здесь мы лишь еще раз хотели бы обратить внимание читателя на сложность постановки морфологического диагноза «в условиях очевидности», когда, казалось бы, за несомненной микроскопической картиной той или иной опухоли, скрывается совершенно иная нозологическая единица, требующая принципиально другого терапевтического воздействия.

Нередко встречаются случаи своеобразной аггравации диагноза, когда диагностируется злокачественная опухоль, нуждающаяся в до-

статочны интенсивных врачебных назначениях, а на деле, иногда после проведенных нескольких циклов лечения сильнодействующими препаратами, выясняется, что речь идет об абсолютно доброкачественной неоплазме. Примером может служить случай, в котором опухоль, имеющая тенденцию к периваскулярному расположению клеток с формированием псевдорозеток, была вначале расценена как злокачественная эпендимомы (G III), в другом учреждении – как примитивная нейроэктодермальная опухоль (G IV). Проведенное нами иммуногистохимическое исследование определило эпителиальную природу опухоли, обладающую нейроэндокринной активностью и чрезвычайно низкой пролиферативной активностью. Диагноз – аденома гипофиза (G I).

Чаще возникают противоположные ситуации. Хорошо известны трудноинтерпретируемые случаи долгоживущих глиобластом (более 5-7 лет). Обычно это объясняется успехами лечения, но при углубленном анализе материала от таких больных выясняется, что первоначальный диагноз был ошибочным. Так, например, опухоль с классической микроскопической картиной глиобластомы, диагноз которой был подтвержден в том числе и за рубежом, была подвергнута пересмотру при жизни больной через 9 лет (!) после постановки диагноза. При иммуногистохимическом исследовании была выявлена глиальная природа опухоли, но вместе с тем, в крупных достаточно мономорфных клетках было доказано их нейрональное происхождение. При этом опухоль обладала достаточно низкой пролиферативной активностью (экспрессия Ki-67) – в пределах 8-10 %. Диагноз – анапластическая ганглиogliома.

В этом наблюдении терапия, направленная против глиобластомы, к счастью, вероятно, была эффективной, поскольку рост анапластической ганглиogliомы осуществляется за счет ее глиального компонента (по сути – анапластической астроцитомы) и, тем самым лечение по поводу глиобластомы воздействовало на ее более доброкачественный аналог – анапластическую астроцитому.

Подобная благоприятная ситуация складывается не всегда. В одном из наблюдений с диагностированной также за рубежом глиобластомой, мелко-кругло-голубоклеточная бластома с обилием псевдорозеток после углубленного анализа с помощью иммуногистохимии оказалась примитивной нейроэктодермальной опухолью, которая, как известно, требует принципиально иного химиотерапевтического воздействия.

Все сказанное свидетельствует о том, что аксиома, базовый принцип общей онкологии, касающийся необходимости предварительной морфологической диагностики до начала какого-либо лечения, в нейроонкологии если и соблюдается, то нередко – формально. Факт получения гистологического заключения «развязывает руки» нейрохирургу для назначения терапии, при этом последний нередко «не нуждается» в помощи специалиста-онколога и не дает себе труда усомниться в достоверности полученного диагноза.

Очевидно, что хотя эта проблема еще не решена, прогресс в области молекулярной биологии уже выдвигает перед врачом новые задачи. В общей онкологии стало понятным, что для правильного или, более того – индивидуализированного лечения, кроме адекватного морфологического диагноза необходимо знание особенностей опухоли на более глубоком уровне. Что касается нейроонкологии, то здесь понимание этого факта происходит с существенной задержкой.

Для персонализации терапии после морфологической диагностики с использованием иммуногистохимии необходимо осуществлять забор опухолевых клеток для молекулярно-генетического анализа и оценки уровня экспрессии ряда генов – TP; beta-tubulinIII; Ercc-1; TOP2A; MGMT и рецепторов роста – VEGFR и PDGFR. Экспрессия мРНК генов определяется методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Последовательности мРНК гена-мишени и гена-рефери (SDHA) амплифицируются с помощью соответствующих праймеров. Для оценки уровня экспрессии вычисляется соотношение относительных количеств копий кДНК гена-мишени и гена-рефери.

Повышенная экспрессия генов репарации ДНК (beta-tubulinIII; Ercc-1; MGMT) позволяет опухолевой клетке восстанавливаться после воздействия цитостатиков, нейтрализуя таким образом терапевтический эффект.

В настоящее время для терапии нейроонкологических больных известно значение только одного предиктивного маркера – гена MGMT (O⁶-метилгуанин-ДНК метилтрансфераза), фермента репарации ДНК после химиолучевого лечения. Исследования проводились у пациентов с глиобластомой, которым назначался темозоломид [7]. Основным механизмом противоопухолевого действия темозоломида является метилирование ДНК (присоединение метильной группы цитостатика к ДНК опухоли) и алкилирование гуанина в позиции O⁶ и N⁷, что приводит

либо к разрыву нити ДНК, либо к образованию дополнительных сшивок между ними. Такие изменения структуры, в конечном счете, приводят к гибели клетки, если поврежденная ДНК своевременно не репарирована путем синтеза аналогичного нормального фрагмента при участии MGMT. Если ген MGMT блокируется путем метилирования CpG области его промотора, то усиливается воздействие цитотоксических факторов, и запускается апоптоз. Таким образом, высокий уровень экспрессии гена MGMT в клетках опухоли сопряжен с резистентностью к терапии темозоломидом и другими алкилирующими препаратами (циклофосфамидом, дакарбазином, препаратами нитрозомочевины), в то время как низкая активность фермента увеличивает вероятность ответа опухоли на лечение. Подобная взаимосвязь установлена для опухолей мозга, меланомы и лимфомы [13, 16, 17].

Сейчас в нейроонкологии предпринимаются серьезные попытки, направленные на выявление предиктивных маркеров противоопухолевой терапии, но они пока находятся на стадии экспериментальных исследований. Реальные результаты получены пока только у больных с общеонкологической патологией.

В нескольких исследованиях была отмечена ассоциация между гиперэкспрессией бета-тубулина класса III и резистентностью опухолей к препаратам, воздействующим на микротрубочки. Подобные клинические результаты хорошо согласуются с лабораторными данными, полученными *in vitro* [11]. Установлено, что увеличенное содержание бета-тубулина класса III в опухолевой ткани негативно сказывается на результатах лечения паклитаксолом новообразований яичника и легкого [20, 14, 5]. Сходная закономерность обнаружена для терапии опухолей молочной железы и желудка доцетаксолом [23, 6]. В нейроонкологической практике большой популярностью пользуется *vinca* алкалоид – препарат винкристин. В нашем исследовании у больных с разной гистологической верификацией диагноза из 58 больных в 56 случаях наблюдалась гиперэкспрессия бета-тубулина класса III. Вопрос о чувствительности к винкрестину пока остается открытым.

TOP2A является главной молекулярной мишенью антрациклинов, поэтому предположение о предпочтительном ответе именно тех опухолей, патогенез которых предусматривает активацию TOP2A, представляется вполне логичным. Многочисленные исследования в области общей онкологии подтверждают взаимосвязь между амплификацией TOP2A и эффектом при назначении

антрациклинов [12, 22]. Аналогичные наблюдения опубликованы для другого топоизомеразного ингибитора – этопозида [2]. Значение данной группы препаратов в нейроонкологии весьма велико, так как они являются препаратами выбора в первой линии терапии атипических и анапластических менингиом.

Еще одним весьма важным геном является ERCC1. Механизм действия производных платины связан с нарушением функции нитей ДНК и образованием внутри- и межспиральных сшивок, в результате чего нарушается структура и подавляется синтез ДНК. Ингибирование синтеза РНК происходит в меньшей степени. Основная роль в восстановлении структуры ДНК после повреждающего воздействия платины отводится нуклеотидной эксцизионной репарации (NER: **n**ucleotide **e**xcision **r**epair). Ключевым ферментом репарации ДНК является ERCC1. Клинические исследования в общей онкологии демонстрируют взаимосвязь между низким уровнем экспрессии гена ERCC1 и ответом опухоли на цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин при злокачественных новообразованиях яичников, пищевода, желудка, толстой кишки, легкого [19]. Определение экспрессии данного гена принципиально важно для лечения примитивных нейроэктодермальных и нейрональноглиальных опухолей, так как препараты платины являются основными в терапии этих неоплазм. На сегодняшний момент эффективность цисплатина, при низком уровне экспрессии гена ERCC1, уже доказана на клеточных линиях глиобластомы.

Гены VEGF и TP являются факторами ангиогенеза, поэтому повышенная экспрессия ассоциирована с неблагоприятным течением заболевания у больных с любой онкологической патологией. Рост неоплазмы до клинически распознаваемых размеров возможен исключительно в том случае, если сами клетки продуцируют факторы неоангиогенеза. В нашем исследовании при доброкачественных опухолях головного мозга мы наблюдаем невысокие (низкая – средняя) экспрессии VEGF и TP, а при их злокачественном перерождении – становятся высокими.

Помимо определения чувствительности новообразования к цитостатической терапии огромное значение имеет прогнозирование побочных эффектов, возникающих в процессе лечения. Сила токсических реакций зачастую в существенной мере зависит от так называемого генетического портрета пациента, т.е. комбинации генных полиморфизмов, опосредующих метаболизм лекарственных средств. Анализ полиморфных вариантов (генотипирование) по-

звояет индивидуализировать дозировку противоопухолевых препаратов. В практике общих онкологов оправдано определение мутантных аллелей гена TPMT, при которых плохо метаболизируется меркаптопурин, при котором необходимо уменьшать дозу этого препарата в 10-15 раз [3]. Носительство мутантных аллелей гена DPD сопряжено с риском летальных реакций в ответ на введение 5-фторурацила [21, 15]. Для определения лечебной тактики у больных с рецидивом глиобластомы наиболее важным является определение полиморфизма гена UGT1A1. Некоторые варианты этого гена ассоциированы с повышенной чувствительностью к иринотекану. Лабораторный тест, направленный на выявление повышенной чувствительности к иринотекану, влекущей за собой необходимость снижения стартовой дозировки препарата на 20–25 %, уже рекомендован к применению FDA [9, 10].

В последнее время появились публикации о значимости прогностических и предиктивных маркеров в нейроэктодермальных опухолях. К ним относятся: мутация IDH1/2 (изоцитратдегидрогеназа); метилирование промотора MGMT (O⁶-метилгуанин-ДНКметилтрансфераза); делеция 1p19q; мутация P53; экспрессия INA (альфа интернексин) и др. Данные хромосомные aberrации могут встречаться одновременно в одной опухоли. Например, наличие мутации IDH 1/2 и делеции 1p19q ассоциируются с более длительным выживанием, а делеция 1p19q, метилирование промотора MGMT и мутация IDH 1/2 коррелируют с большей скоростью ответа на химиотерапию темозоломидом ($p=0.01$) [8].

IDH – фермент, катализирующий реакцию превращения изолимонной кислоты в кетоглутаровую (с восстановлением НАД) – третья реакция цикла трикарбоновых кислот. Считается, что именно эта реакция лимитирует скорость всего цикла трикарбоновых кислот. Активность этого фермента зависит от присутствия ионов кальция. IDH – один из наиболее распространенных популяционно-генетических маркеров. Является сложным гетерополимером. Мутация IDH 1/2 яв-

ляется важным прогностическим маркером для диффузных G II и G III глиом, а так же вторичных глиобластом, и ассоциируется с лучшим прогнозом у больных. Не является предиктивным маркером.

Делеция 1p19q коррелирует с лучшим прогнозом у пациентов с олигодендроглиомой и другими нейроэктодермальными опухолями при назначении лучевой и химиотерапии. Для роста опухоли – диффузной глиомы G II (без химиотерапии) весьма важным является наличие делеции 1p19q в опухолевой ткани и сверхэкспрессия P53. При отсутствии делеции 1p19q опухоль растет 5,9 мм в год vs 3,4 мм ($p=0,0016$), отсутствие сверхэкспрессии P53 является благоприятным признаком и опухоль растет 4,2 мм в год vs 6,3 мм, когда сверхэкспрессия имеет место быть. Рано или поздно на фоне химиотерапии темозоломидом опухоль все равно начинает расти, но при наличии делеции 1p19q (16,6 vs 58 %; $p=0,0004$) и отсутствии экспрессии P53 (26 vs 68 %; $p=0,003$) рецидивирование происходит с более низкой скоростью [18]. Так же как мутация IDH 1/2 – делеция 1p19q является прогностическим, но не предиктивным маркером.

INA (нейрональный промежуточный филамент альфа интернексин) экспрессируется у большинства глиальных опухолей с делецией 1p19q: у 43 % больных с мутацией IDH 1/2 против 12 % без мутации ($p < 0,0001$). Экспрессируется в 59 % олигодендроглиом G II, в 45 % олигодендроглиом G III, в 15 % олигоастроцитом G II, в 12 % олигоастроцитом G III и в 23 % глиобластом. В глиомах G III экспрессия INA ассоциируется с более длительным безрецидивным периодом и общей выживаемостью. В глиомах G III экспрессия INA ассоциируется с более длительным безрецидивным периодом и общей выживаемостью [4].

На основании всего вышеизложенного становится очевидным, что успехи лекарственной терапии опухолей центральной нервной системы на сегодняшний день в значительной мере (если не полностью) зависят от достижений молекулярной генетики.

Роль стресс-индуцированных молекул MICA/B в противоопухолевом иммунном ответе

Е.В. АБАКУШИНА

ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздрава России, Москва

На сегодняшний день центральным вопросом в иммунологии опухолей является природа молекул, которые опосредуют противоопухолевый иммунитет. Некоторые из таких молекул идентифицированы, остальные же объединены в группу стресс-индуцированных белков. Наиболее распространенными семействами таких молекул являются белки теплового шока (hsp). Относительно недавно были обнаружены гликопротеины MICA и MICB (major histocompatibility complex class I chain-related protein A or B), родственные антигенам МНС класса I, которые обнаруживаются на поверхности опухолевых клеток и являются лигандами для активирующего рецептора NK-клеток человека NKG2D. Взаимодействие лиганда MICA или MICB с рецептором NKG2D приводит к активации NK-клеток и субпопуляций Т-лимфоцитов и уничтожению измененных клеток. Как известно NK-клетки или натуральные киллеры - это особый класс эффекторных лимфоцитов врожденного иммунитета, участвующих в противовирусном и противоопухолевом иммунном ответе. Активность NK-клеток регулируется комплексом сигналов, полученных от стимулирующих и ингибирующих рецепторов, а также от растворимых факторов. Посредством этих рецепторов натуральные киллеры распознают молекулы, экспрессия которых указывает на вирусную инфекцию, трансформацию или повреждения, вызванные клеточным стрессом. Направленное изменение баланса активирующих и ингибирующих сигналов, опосредованных взаимодействием рецепторов NK-клеток с соответствующими лигандами, может помочь в активации цитотоксической активности NK-клеток против инфицированных или опухолевых клеток-мишеней. Натуральные киллеры играют важную роль в противоопухолевом иммунном надзоре и вовлечены в широкий спектр существенных биологических процессов в организме. Однако клетки опухолей в ряде случаев используют различные механизмы ускользания от цитотоксических лимфоцитов и иммунного надзора в целом. Примером такого механизма может служить сбрасывание стресс-индуцированных молекул с клеточной поверхности. Растворимые формы данных молекул блокируют активирующие рецепторы киллерных лимфоцитов и угнетают их эффекторные функции. Показано, что в этом случае иммунорегуляторные молекулы MICA/B могут быть обнаружены в сыворотке крови онкологических больных в высоких концентрациях. Таким образом, они могут служить ранним диагностическим маркером при развитии злокачественных новообразований. Мониторинг уровня опухоль-ассоциированных молекул MICA у пациентов может стать прогностически значимым критерием оценки течения онкологического заболевания.

Ключевые слова: стресс-индуцированные молекулы MICA/B, NK-клетки, противоопухолевый иммунитет, онкологические заболевания.

Успех в борьбе с онкологическими заболеваниями всегда зависит от ранней диагностики. Поэтому поиск новых современных методов лабораторной диагностики позволит выявить злокачественное новообразование на ранней стадии развития, определить характер данного заболевания и своевременно выбрать необходимую тактику лечения. Опухолевые маркеры могут помочь в мониторинге онкозаболеваний и явиться прогностически значимыми. Своевременная диагностика онкологических заболеваний - это возможность не только раннего выявления первых признаков злокачественного роста, но и воз-

можность полного излечения. Раннее выявление злокачественного новообразования является важным фактором снижения смертности.

Наука онкоиммунология или иммунология опухолей образовалась на стыке иммунологии и онкологии. Основная задача ученых - понять, каким образом иммунная система человека «узнает» злокачественные клетки и воздействует на них, какие «маркеры опасности» наиболее важны для клеток иммунной системы и почему не всегда удается справиться с опухолью?

Хорошо известно, что основными «сигналами опасности» для иммунной системы являют-

ся стресс-индуцированные молекулы семейства белков теплового шока (hsp10, hsp27, hsp60, hsp70, hsp90 и hsp100), grp (glucose-regulated protein) 78, гликопротеин gp96 или другие молекулярные шапероны, которые поддерживают функцию белков или восстанавливают клетку после повреждения. Однако белки теплового шока hsp60 и hsp70 могут быть представлены не только в опухолях, но и циркулировать в крови у нормальных индивидуумов [1].

В конце 90-х годов были открыты новые стресс-индуцированные молекулы MICA и MICB [2]. На поверхности нормальных клеток белки MICA/B отсутствуют, либо содержатся в незначительном количестве на клетках эндотелия и фибробластах, однако их экспрессия может индуцироваться в условиях клеточного стресса и многократно возрастать при опухолеобразовании [2, 3]. Экспрессия этих молекул была показана на ряде опухолей эпителиального происхождения, таких как карцинома легкого, молочной железы, яичников, простаты и толстой кишки, а так же и на опухолях гематопоезического происхождения. Образцы опухолевой ткани, полученные от таких пациентов, характеризовались повышенным содержанием инфильтрирующих опухоль гамма-дельта Т-клеток. Впоследствии оказалось, что опухоль-ассоциированные молекулы MICA и B являются лигандами для активирующего рецептора NKG2D не только гамма-дельта-Т-клеток, но и CD8⁺ альфа-бета-Т-клеток и NK (natural killer)-клеток, которые распознавали как аутологичные так и гетерологичные опухолевые клетки [4]. Хорошо известно, что NK-клетки представляют гетерогенную популяцию лимфоцитов системы врожденного и адаптивного иммунитета. Они обладают естественной цитолитической активностью, способны продуцировать цитокины и хемокины и участвуют в противовирусном и противоопухолевом контроле организма. При различных видах онкологических заболеваний сниженное количество и/или активность NK-клеток может служить прогностическим критерием метастазирования, плохого ответа на терапию и снижением общей выживаемости онкологических больных. Низкая активность NK-клеток может быть также фактором риска в развитии злокачественных новообразований [5]. Формирование определенного цитотоксического ответа NK-клетками зависит от комбинации на их поверхности различных активирующих и ингибирующих рецепторов, которые регулируют их функциональную активность. Многие из этих молекул принадлежат к семейству иммуноглобулиноподобных рецепторов (семейство KIR) либо

представляют собой лектиноподобные рецепторы (лектины типа C). Как те, так и другие, могут ингибировать или активировать NK-клетки [6].

Было обнаружено, что белки семейства ULBP (UL16-binding protein), связывающие протеины человеческого цитомегаловируса UL16, в норме не экспрессирующиеся на клеточной поверхности, также служат лигандами для активирующего рецептора NKG2D [7]. Как и MICA/B, поверхностные белки ULBP1-6 лишь в небольших количествах представлены на клетках здоровых тканей, однако их экспрессия может возрасти при вирусных инфекциях или злокачественном перерождении клеток. Взаимодействие лигандов с рецептором NKG2D приводит к активации NK-клеток и субпопуляций Т-лимфоцитов и быстрому уничтожению измененных клеток. Однако трансформированные клетки способны ускользать от иммунного надзора, сбрасывая молекулы MICA/B со своей поверхности и блокируя активирующий рецептор NKG2D [8, 9]. Таким образом противоопухолевый иммунный ответ, опосредованный Т- и NK-клетками напрямую зависит от уровня экспрессии лигандов для активирующего рецептора NKG2D. Эти растворимые формы стресс-индуцированных молекул MICA (sMICA) могут быть обнаружены в сыворотке крови онкологических больных [10]. Holdenrieder S. и соавторы проанализировали уровень таких растворимых форм молекул в сыворотке крови у 512 индивидуумов. Было показано, что у пациентов с различными онкологическими заболеваниями уровень sMICA более чем в 5 раз выше (n=296, медиана 161 пг/мл) чем у здоровых доноров (n=62, медиана 30 пг/мл) [10]. У пациентов с начальными стадиями заболевания был промежуточный уровень sMICA (n=154, медиана 84 пг/мл). Повышенный уровень sMICA у онкологических больных значительно коррелирован со стадией заболевания и метастазированием (p=0.015 и p=0.007, соответственно). Таким образом, определение уровня sMICA в сыворотке крови может быть новым маркером в диагностике и прогнозе опухолевого роста, а также служить источником дополнительной информации на этапах лечения больных. Повышенный уровень молекул MICA/B в сыворотке крови больных также может указывать на наличие неблагоприятного течения опухолевого процесса и служить в качестве одного из прогностических факторов. Обнаружение растворимых форм молекул MICA в сыворотке крови онкологических больных, а также анализ взаимосвязи между их количеством и качеством иммунного ответа поможет в преодолении иммунной толерантности

[11]. В последнее время много внимания уделяется опухолевым антигенам MICA как лигандам активирующих рецепторов NKG2D в качестве мишеней для иммунотерапии, как многообещающего метода лечения онкологических заболеваний [12].

Полученные знания откроют перспективы для разработки новых подходов к ранней диагностике и таргетной терапии онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cell stress proteins. Ed. by S.K. Calderwood. Springer. V7. 2007.
2. Groh V, Rhinehart R, Secrist H, et al. Broad tumor-associated expression and recognition by tumor-derived gamma delta T cells of MICA and MICB. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 6879-6884.
3. Bahram S. MIC genes: from genetics to biology. *Adv Immunol* 2000; 76: 1-60.
4. Bauer S, Groh V, Wu J. et al. Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA. *Science* 1999, 30, 285, 5428, 727-729.
5. Whiteside TL, Herberman RB. The role of natural killer cells in human disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 53: 1-23.
6. Vivier E, Nunes JA, Vely F. Natural killer cell signaling pathways. *Science* 2004; 306: 1517-1519.
7. Steinle A, Li P, Morris DL, et al. Interactions of human NKG2D with its ligands MICA, MICB, and homologs of the mouse RAE-1 protein family. *Immunogenetics* 2001; 53: 279-287.
8. Carbone E, Neri P, Mesuraca M, et al. HLA class I, NKG2D, and natural cytotoxicity receptors regulate multiple myeloma cell recognition by natural killer cells. *Blood* 2005; 105: 251-258.
9. Salih HR, Antropius H, Gieseke F, et al. Functional expression and release of ligands for the activating immunoreceptor NKG2D in leukemia. *Blood* 2003; 102: 1389-1396.
10. Holdenrieder S., Stieber P., Peterfi A., et al. Soluble MICA in malignant diseases. *Int J Cancer* 2006, 1, 118(3): 684-7.
11. Zwirner N, Fuertes M, Girart M-V, et al. Cytokine-driven regulation of NK cell function in tumor immunity: role of the MICA-NKG2D system. *Cytokine and growth factor reviews* 2007, 18:159-170.
12. Kenneth F. May. Isolation of human anti-MICA antibody from cancer patient responding to immunotherapies. June 2012, ASCO Annual meeting.

Персонализированная терапия в онкологии: настоящее и будущее

М.Ю. ФЕДЯНИН

Отделение клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Персонализированная терапия представляет собой использование данных генетического анализа конкретного больного для выбора наиболее подходящей для заболевания терапии. Другими словами назначение правильного препарата, правильному больному, в нужное время и в нужном месте. Для определения того, какой необходим препарат (или комбинация препаратов) онкологическому больному, необходимо оценить активность сигнальных путей в клетке опухоли пациента.

Активность большого множества сигнальных путей играет важную роль в процессе канцерогенеза, прогрессирования опухоли и ответа на лечение. При разных видах злокачественных опухолей, зачастую, отмечается неодинаковая активность разных сигнальных путей в клетке. Иногда выявляется активность уникального сигнального пути в определенных опухолях, являющаяся результатом определенной, специфичной для данной опухоли, мутации. Все это является предметом изучения молекулярной онкологии.

Важной составляющей молекулярной онкологии является также исследование различий в экспрессии генов, компонентов сигнальных путей в различных опухолевых клетках. Интересным в этой связи можно считать работу исследователей из США, в которой проведено микрочипирование ДНК и одновременный анализ уровня экспрессии и статуса фосфорилирования 52 различных белков, вовлеченных в сигнальные пути 90 клеточных линий 12 различных злокачественных опухолей (1).

При проведении кластерного анализа, позволяющего разделить опухоли на различные типы на основании данных микрочипирования ДНК, выяснилось, что клеточные линии не группируются по гистологическому типу. Это объясняется тем, что активация генов изученных сигнальных путей, является общим процессом в существовании различных опухолей, культивируемых *in*

vitro. В тоже время удалось разделить клеточные линии опухолей в зависимости от активности белковых молекул различных сигнальных путей. По данным экспрессии и статуса фосфорилирования 30 наиболее отличающихся по экспрессии белков, выделены 2 группы клеточных линий: с повышенной активностью PI-3K-пути (phosphoinositol-3-kinase) в клеточных линиях ряда солидных опухолей, и сниженной активностью VEGF-пути (vascular endothelial growth factor) в клеточных линиях гематологических опухолей.

Другим важным наблюдением явилось наличие выраженной гетерогенности в активации EGFR-пути (epidermal growth factor receptor) между всеми клеточными линиями. Также выявлялась активация уникальных сигнальных путей, специфичных для определенных опухолей: p16B при ретинобластоме, активация EGFR-пути в клеточной линии рака поджелудочной железы. Авторы сделали вывод, что полученные данные дают важную информацию об индивидуальных особенностях определенной опухоли. А также дают представление, каким образом совмещение белковых и генных сигнатур помогает выявить комбинации биомаркеров и создать «карты» функциональных сигнальных путей в опухолевых клетках. Это в свою очередь помогает в разработке новых методов диагностики и терапии больных. В настоящее время появляются все больше и больше исследований по разработке подходов к персонализированной терапии больных с солидными опухолями.

В работе российских авторов, представленной на Российском онкологическом конгрессе в 2012 году, проведен анализ экспрессии РНК клеток биоптата опухоли больных раком мочевого пузыря (17 человек) и раком головы и шеи (40 человек). Оценена активность 74 сигнальных путей и определена возможность назначения пациентам таргетной терапии (25 препаратов,

зарегистрированных на территории РФ).

По результатам анализа, исследуемые пациенты были разделены на 2 группы, у кого таргетная терапия потенциально будет эффективна, а кому назначение таргетной терапии бесперспективно. Авторы пришли к выводу, что у большинства пациентов опухолями головы и шеи, а также части больных раком мочевого пузыря, наиболее эффективно корректирует патологические изменения в сигнальных путях препарат сунитиниб. Данное исследование было ретроспективным и было направлено на подтверждение способа оценки патологических изменений в про- и антимитотических сигнальных каскадах у онкологических пациентов, а также потенциальной способности таргетных препаратов компенсировать данные патологические изменения.

Следует согласиться с авторами, что назначение стандартной терапии всем больным не обладает достаточной эффективностью, а химиотерапия уже исчерпала свои возможности для улучшения результатов лечения больных с солидными опухолями. Появление таргетной терапии также не явилось прорывом в онкологии, так как блокирование одного рецептора сигнального пути привело к увеличению медианы продолжительности жизни от 2 недель до 4 месяцев для разных препаратов и локализаций опухоли. Персонализированный подход является кардинально новым по сравнению с традиционной терапией в онкологии, так как рассматривает заболевание у конкретного больного как отдельную нозологическую единицу, что требует и индивидуального подхода в лечении.

Для выявления группы больных, которым необходимо назначить таргетную терапию, авторы применили метод микрочипирования матричной РНК. Данная методика широко применяется для определения прогноза течения болезни, известны работы при раке мочевого пузыря и раке головы и шеи. Однако работ по предсказыванию эффективности таргетной терапии в данных нозологиях в литературе не представлено. Поэтому можно сказать, что данное исследование является в своем роде инновационным. Несмотря на всю привлекательность персонализированного подхода в онкологии, в настоящее время существует несколько моментов, препятствующих внедрению данного метода выбора терапии в клиническую практику.

Одним из таких препятствий является гетерогенность опухоли. Причем разговор идет не только о гетерогенности внутри опухоли, но и о различиях в активации тех или иных сигнальных путей в метастазах различной локализации.

Примером последнего служит работа, опубликованная в марте 2012 года в журнале *The New England Journal of Medicine* (3). Авторы изучили гетерогенность опухоли с помощью иммуногистохимического анализа, мутационного анализа и анализа экспрессии РНК. При этом было исследовано 12 образцов опухолевой ткани от одного больного раком почки: из первичной опухоли - 6 образцов, из метастазов мягких тканей передней грудной стенки - 2 образца и из метастаза в околопочечную жировую клетчатку - 1 образец. Выполнялась биопсия до начала терапии эверолимусом и после. Из 70 выявленных соматических мутаций, только 34% мутаций явились общими для всех образцов опухоли. Это показывает, что единичная биопсия первичной опухоли плохо отражает мутационный статус всего заболевания, по крайней мере, при раке почки.

Кроме этого гетерогенность опухоли была показана и при проведении анализа экспрессии РНК. Была применена сигнатура из 110 генов, предложенная в 2010 году, которая позволяла разделить больных раком почки на 2 группы: со светлоклеточным раком А (благоприятный прогноз) и светлоклеточным раком В (неблагоприятный прогноз) (4). При этом в группу В вошли образцы из метастазов и одного участка из первичной опухоли.

Таким образом, определение прогноза по одному образцу из первичной опухоли может дать неправильные результаты. Авторы сделали вывод, что вследствие гетерогенности опухоли генетический анализ из одного образца может привести к недооценке всех мутационных изменений в геноме и работе сигнальных путей в опухолевых клетках. Справедливости ради, необходимо отметить, что такая гетерогенность присуща не всем опухолям. Так для рака толстой кишки в 90-95% случаях отмечается совпадение мутационного статуса генов EGFR, K-Ras, N-RAS, B-RAF между первичной опухолью и метастазами в печени (17).

Следующим препятствием к внедрению предложенного метода выбора терапии является изменение активности сигнальных путей и появление новых мутаций в геноме опухолевой клетки при проведении специфического лечения. В рассматриваемой работе авторы не указывают число больных, у которых была взята биопсия до химиотерапии или лучевой терапии, а у кого после. Однако имеется упоминание об одном больном раком мочевого пузыря, кому биопсия была выполнена после лучевой терапии. У данного пациента отмечена «аномальная» активация BRCA опосредованных механизмов репарации ДНК.

Интересно отметить, что при терапии доксорубицин-содержащими режимами изменений в активности сигнальных путей получено не было, в сравнении с больными раком мочевого пузыря у кого химиотерапия не проводилась. Исключением стал один пациент, у кого биопсия была взята после проведения 4 курсов терапии различными препаратами. По-видимому, такая находка объясняется цитостатическим характером действия химиопрепаратов, тогда как при применении таргетных препаратов в большинстве случаев возникающая резистентность связана с появлением новой мутации или активации другого сигнального пути. При этом необходимо отметить, что даже при выявлении специфической мутации в солидной опухоли, к которой имеется соответствующий таргетный препарат, в большинстве случаев разовьется резистентность.

В 2011 году опубликована работа по генетическому анализу повторных биопсий аденокарциномы легкого в процессе нескольких линий терапии. Изучены биопсии 37 больных диссеминированной аденокарциномы легкого с наличием активирующей мутации в гене EGFR (5). Резистентность к терапии первой линии анти-EGFR препаратами в 49% случаях была обусловлена возникновением мутации в гене EGFR (T790M), в 8% - амплификацией гена EGFR, в 5% - амплификацией гена MET, в 5% - мутацией в гене PI3K, в 14% - трансформацией в мелкоклеточный рак легкого, в 30% случаях механизм резистентности не был выявлен. Таким образом, при назначении таргетной терапии на основании данных генетического анализа необходимо планировать возможность последующих биопсий для выполнения повторного анализа и модификации терапии на основании его результатов.

Проведение множественных, повторных биопсий больным всегда вызывает опасение у клиницистов развитием возможных осложнений. При анализе осложнений при множественных биопсиях 142 больных, принимавших участие в исследованиях 1 и 2 фазы с таргетными препаратами, осложнения были выявлены только у 3% больных. При этом во всех случаях данные осложнения были купированы консервативно. Отметим, что у 68% больных выполнялись парные биопсии, у 32% повторные биопсии в процессе лечения (6).

Данные генетического анализа дают представление об активности, как правило, нескольких основных сигнальных путей, что требует одновременного назначения нескольких таргетных препаратов. Кроме этого блокирование одного сигнального пути может приводить к передаче

сигнала по параллельному пути, что также требует назначения нескольких препаратов. Чем больше путей мы хотим блокировать, тем больше препаратов необходимо назначить. А это в свою очередь повышает вероятность развития непереносимости нашей терапии. Так по результатам 1 фазы исследования комбинации ингибитора PI3K и MEK1/2, 35% больных потребовалось прекращение лечения, а 51% - снижение дозы или назначение перерыва в лечении в результате токсических реакций (7). И такие результаты были получены при блокировании только 2 сигнальных путей (KRAS-RAF-MEK-ERK и PI3K- Akt - mTOR).

Назначение таргетных препаратов в монокрежиме при опухолях некоторых локализаций может сопровождаться непереносимой токсичностью. А снижение дозы таргетного препарата зачастую ведет к снижению активности действующего вещества и неполному блокированию мишени. В анализируемой работе авторы, основываясь на полученных результатах, делают предположение о потенциальной эффективности назначения сунитиниба при большинстве опухолей головы и шеи. В предклинических работах показана высокая эффективность анти-VEGF препаратов при раке носоглотки (8, 9). Сунитиниб обладает высокой ингибирующей активностью в отношении тирозинкиназ рецепторов к VEGF.

При проведении 2 фазы исследования по применению сунитиниба у пациентов метастатическим раком носоглотки и прогрессированием после цисплатин-содержащей химиотерапии, после включения 13 больных, набор в исследование был прекращен по причине выраженной токсичности. У 69% пациентов отмечено кровотечение из верхних отделов дыхательных путей. У 2 больных - распространение на сонную артерию, данное осложнение, вероятно как следствие распада опухоли, привело к смерти. Последующий анализ показал, что эпизоды кровотечения случались чаще у больных, кому ранее проводилась лучевая терапия (10). Снижение же дозы препарата может привести к уменьшению его эффективности. Отмечено, что сунитиниб проявляет свой ингибирующий эффект в отношении тирозинкиназных молекул клеточных рецепторов дозо-зависимым образом. В исследованиях среди пациентов с гастроинтестинальными опухолями и раком почки показано, что чем выше интенсивность дозового режима приема сунитиниба, тем продолжительнее живут больные (11, 12).

Другим зарегистрированным таргетным препаратом с анти-VEGF механизмом действия явля-

ется сорафениб. Результаты двух исследований 2 фазы по применению комбинации сорафениба с цисплатином и 5-фторурацилом и сорафениба с паклитакселом и карбоплатином при метастатическом и рецидивном раке носоглотки показывают более обнадеживающие результаты (13, 14). Контроль болезни в исследованиях достигнут у 84-90,7% пациентов. Однако редукция дозы сорафениба потребовалась у 40,7% больных в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом, а в комбинации с карбоплатином и паклитакселом частота осложнений 3 степени достигла 20,8%.

Таким образом, в настоящий момент необходимо накапливать данные о возможных токсических реакциях при комбинации нескольких таргетных препаратов.

Недостатком анализируемой работы может являться применение только одного метода генетического анализа – микрочипирования, с целью определения экспрессии РНК. Тогда как для более полноценной оценки генетического аппарата и активности белковых молекул – составляющих сигнальных путей, необходимо применять полный комплекс методов молекулярной онкологии. Важно учитывать мутационный статус генома опухоли, что может позволить выявить ключевые мутации и выбрать соответствующий препарат. Не всегда РНК приводит к формированию белка. Так, малые некодирующие РНК (микроРНК) регулируют экспрессию генов путем ингибирования трансляции или деградации специфических транскриптов матричной РНК. К настоящему времени выявляется большое количество микроРНК при различных опухолях (15). Белковый анализ необходим для определения наличия и концентрации белков – конечных продуктов экспрессии генов. Внедряются методы по определению активности белковых молекул (16).

Таким образом, только применение в совокупности методов молекулярной онкологии может дать четкую картину происходящих в действительности процессов в опухоли и выбора назначаемых препаратов.

Одним из наиболее сложных моментов в рассматриваемых исследованиях является математическая обработка большого массива данных даже для 1 больного. Для решения данной проблемы необходимо создание базы данных, которая включала бы в себя не только данные по белковым молекулам и их генам всех известных сигнальных путей, но и имеющихся в распоряжении клинициста лекарственных препаратов. Это было продемонстрировано в анализируемой работе. Однако в настоящее время недостаточно данных, чтобы прогнозировать ответ опухолевой

клетки на блокирование того или иного пути, прогнозировать возможную токсичность в результате лечения комбинациями таргетных препаратов. Также в онкологии невозможно применить на практике персонализированный подход, имея в арсенале только зарегистрированные таргетные препараты. Необходимо, чтобы в базу данных входила информация по всем химическим веществам, которые обладают активностью в отношении тех или иных молекул сигнальных путей. Возможно, что даже ранее «провалившиеся» в исследованиях препараты будут активны у конкретного больного. Также известно, что ряд лекарственных средств, применяемые вне онкологии, обладает способностью к блокированию тех или иных сигнальных путей, как проявление побочного действия препарата (18).

И хотя в настоящее время клиническая онкология еще далека от полноценного внедрения в практику подходов персонализированной медицины, ощутимые шаги в этом направлении делаются и в мире и в нашей стране.

ЛИТЕРАТУРА

1. K.N.Mendes, D. Nicorici, D. Cogdell et al. Analysis of signaling pathways in 90 cancer cell lines by protein lysate array. *J. Proteome Res.*, 2007, 6 (7), pp 2753–2767.
2. Y.J. Kim, Y.S. Ha, S.K. Kim et al. Gene signatures for the prediction of response to bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in primary pT1 bladder cancers. *Clin Cancer Res* 2010;16:2131-2137.
3. M.Gerlinger, A.J. Rowan, S. Horswell et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012;366:883-92.
4. Brannon AR, Reddy A, Seiler M, et al. Molecular stratification of clear cell renal cell carcinoma by consensus clustering reveals distinct subtypes and survival patterns. *Genes Cancer* 2010;1:152-63.
5. L.V. Sequist, B. A. Waltman, D. Dias-Santagata et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 3, 75ra26 (2011).
6. Jung-min Lee . Feasibility and safety of sequential research-related tumor core biopsies in clinical trials with anti-angiogenic and targeted therapies. *J Clin Oncol* 30:5s, 2012 (suppl; abstr 2545).
7. Philippe Bedard. A phase Ib, open-label, multicenter, dose-escalation study of the oral pan-PI3K inhibitor BKM120 in combination with the oral MEK1/2 inhibitor GSK1120212 in patients (pts) with selected advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 30:5s, 2012 (suppl; abstr 3003).
8. Qian CN, Min HQ, Lin HL, et al. Primary study in experimental antiangiogenic therapy of nasopharyngeal carcinoma with AGM-1470 (TNP-470). *J Laryngol Otol* 1998;112:849-53.
9. Qian CN, Min HQ, Lin HL, et al. Anti-tumor effect of angiogenesis inhibitor TNP-470 on the human nasopharyngeal carcinoma cell line NPC/ HK1. *Oncology*

1999;57:36-41.

10. Hui EP, Ma BB, King AD, et al. Hemorrhagic complications in a phase II study of sunitinib in patients of nasopharyngeal carcinoma who has previously received high-dose radiation. *Ann Oncol* 2011;22:1280-7.

11. Houk B.E., Bello C.L., Michaelson M.D. et al. A population pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of exposure-response for sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Presented at the 14th European Cancer Conference, 23-27. Barcelona: Spain September 2007.

12. Demetri G.D., Casale P.G., Bello C. et al. A population pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) meta-analysis of sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumour. Presented at the 19th International Congress on Anti-Cancer Treatment, 5-8. Paris, France February 2008.

13. G.R. Blumenschein. Final results of a phase II study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with metastatic or recurrent squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN). *J Clin*

Oncol 30:5s, 2012 (suppl; abstr 5592).

14. C. Xue, S. Yat-sen. A phase II study of sorafenib in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in the treatment of recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 30:5s, 2012 (suppl; abstr 5538).

15. Kutter C., Svoboda P. Meeting report: miRNA, siRNA, piRNA. Knowns of the unknown. *RNA Biology* 5:4, 181-188; October/November/December 2008.

16. J.S. Duncan, M.C. Whittle, K.Nakamura et al. Dynamic reprogramming of the kinome in response to targeted MEK inhibition in triple-negative breast cancer. *Cell* 149, 307-321, April 13, 2012

17. Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, et al. Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(25):4217-9.

18. R.E. Kast. Epithelial ovarian cancer: A feasible plan for adjunctive treatment using simultaneous acyclovir, ambrisentan, captopril, disulfiram, fluvoxamineaugmented ramelteon, atibant, imiquimod peritoneal lavage, and plerixafor. *Journal of Cancer Therapeutics & Research* 2012.

Разработка способов повышения эффективности химиотерапии на основе малых интерферирующих РНК

А.С. БАВЫКИН¹, А.А. КОРОТАЕВА¹, А.В. СЫРЦЕВ¹, А.В. КАРПУХИН¹, С.А. ТЮЛЯНДИН²

¹ФБГУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва

²ФБГУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н.Блохина» РАМН, Москва

Появление в последние 10-15 лет химиопрепаратов нового поколения позволило значительно улучшить показатели выживаемости для онкологических больных. Однако злокачественные опухоли многих пациентов, получающих химиотерапию, оказываются нечувствительными к проводимому лечению. Другой проблемой большинства современных химиотерапевтических препаратов является высокая степень проявления побочных, токсических реакций для организма. Следует также отметить высокую стоимость и длительность лечения. В связи с этим как в нашей стране, так и за рубежом активно ведется поиск альтернативных лечебных подходов, способных, если не заменить, то хотя бы усилить чувствительность опухоли к проводимому стандартному лечению.

Ключевые слова: интерферирующие РНК, таргетная терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Описанное около 15 лет назад явление РНК интерференции приобретает в настоящее время все более широкое применение в биомедицине. Сущность этого механизма заключается в существовании внутриклеточного механизма, регулирующего уровень экспрессии большинства генов посредством экспрессии малых интерферирующих РНК (иРНК), комплиментарных мРНК данных генов. Малые РНК представляют собой короткие одноцепочечные молекулы, которые включаются в белковый комплекс RISC (RNA-induced silencing complex), **в составе которого взаимодействуют с мРНК - «мишенями»**. Эти события приводят к подавлению экспрессии (сайленсингу/нокдауну) соответствующего гена. После того, как Крейг Мелло и Эндрю Файер в 1998 году показали возможность активации данного механизма *in vitro* посредством экзогенных антисмысловых РНК, данное направление сразу получило широкое распространение в экспериментальной биологии. Экзогенная РНК интерференция стала удобным методом для целого ряда исследований - таких, как изучение взаимодействия молекул в сигнальных путях, изучение механизмов дефицита белка, путем направленного выключения его экспрессии, выявление потенциальных генов-мишеней, подавление экспрессии которых может приводить к ингибированию патологических процессов и т.д. Использование

иРНК, которые эффективно ингибируют синтез генов, может оказаться весьма перспективным для создания новых противоопухолевых терапевтических конструкций.

ИНТЕРФЕРИРУЮЩИЕ РНК И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

Таргетная терапия в онкологии в настоящее время уже активно используется на практике, разрабатываются схемы лечения с включением таргетных препаратов. За последние два десятилетия выявлено несколько десятков потенциальных мишеней для раковых заболеваний, в то время как крупные коммерческие корпорации, такие как Roche, Novartis, Bayer, Astra Zeneca и др. обладают внушительным набором таргетных препаратов, постепенно реализуемых на рынке. Терапевтические мишени представлены достаточно широким спектром белков различных семейств, которые тем или иным способом вовлечены в процессы онкогенеза, такие как: тирозиновые киназы (ABL в составе химерного *Bcr-Abl* гена при хроническом миелобластном лейкозе – препарат Gleevek/Imatinib/STI-571); рецепторы к факторам роста (препараты Gefinib, Erlotinib, Cetuximab, ингибирующие работу рецептора эпидермального фактора роста; Apatinib – селективный ингибитор VEGF2, а также моноклональное антитело бевацизумаб, блокирующее фактор роста эндотелия сосудов при раке толстой

кишки, легких и молочной железы; Trastuzumab – моноклональное антитело к рецептору HER2 – при раке молочной железы); белки из системы репарации ДНК (PARP ингибитор Iniparib, PARP); ингибиторы апоптоза (ABT-737 – против Bcl-xL и Bcl-w при лимфоме); JAK1,2,3 киназы (Lestaurtinib – против JAK2, при остром миелолейкозе) и некоторые другие.

Какие же преимущества по сравнению с моноклонами и малыми молекулами представляют макромолекулы – интерферирующие РНК?

В качестве аналогов разрабатываемого средства могут быть рассмотрены имеющиеся препараты для таргетной терапии. В своем большинстве такие препараты являются антителами к белкам, кодируемым генами. Такие антитела являются инородными для организма веществами, имеют неполную специфичность и обладают большими размерами, затрудняющими их доставку к белку-мишени. Указанные свойства приводят к значительным побочным эффектам и недостаточной эффективности имеющихся таргетных препаратов. В противоположность этому, иРНК – природные вещества, функционирующие в клетках человека (и других млекопитающих). Искусственно введенные иРНК не будут инородными для организма веществами. Как природные, так и синтезированные иРНК, обладают абсолютной специфичностью, позволяющей воздействовать именно на те гены, функция которых должна быть ингибирована. Они имеют малые размеры, облегчающие их эффективную доставку в раковую клетку. Кроме того, иРНК прерывают процесс функционального проявления генов на более ранней стадии, до синтеза белков, количество которых значительно больше, чем матричной РНК. Вследствие этого требуются меньшие количества вводимых в организм большого веществ. Природа иРНК позволяет размножать их с помощью генно-инженерных векторов. Это свойство позволяет создавать и поддерживать в злокачественной клетке необходимую концентрацию терапевтической иРНК вплоть до гибели клетки. В свою очередь, разработанная конструкция вектора позволяет экспрессировать нужную иРНК именно в опухолевой клетке, что минимизирует побочное воздействие на другие органы и ткани организма. Совокупность описанных выше свойств иРНК позволяет создать на их основе новые, более эффективные и обладающие меньшим побочным действием, по сравнению с имеющимися в настоящее время препаратами, противоопухолевые средства.

ПОИСК МИШЕНЕЙ ДЛЯ ИРНК

Общепринятого единого подхода, ориентированного на выявление мишеней иРНК на сегодняшний день не существует. Каждая исследовательская группа разрабатывает и применяет свой собственный подход или поисковый алгоритм. Собственно иРНК, как и другие типы таргетной терапии, могут быть нацелены на одни и те же мишени. Хотя, как показывает практика, применение иРНК против одной мишени существенно успеха не приносит. По анализам наших собственных и зарубежных данных порог клеточной гибели при подавлении экспрессии какого-то одного гена в среднем не превышает 30-40%, в то время как приблизительно столько же клеток гибнет при использовании терапевтических доз стандартной химиотерапии для резистентных клеточных линий. Гораздо более удачным образом выглядит комбинированный нокдаун.

Говоря о наших исследованиях, мы использовали иРНК, направленные на подавление генов, которые в схеме регуляции апоптоза (рис. 1) при раке толстой кишки играют ключевую роль. Объектом исследования служили клетки рака толстой кишки, устойчивые к действию оксалиплатина. Выбранные мишени для иРНК из числа ингибиторов каспаз: *FLIP* (каспаза 8), *clAP1*, *Survivin* (каспазы 3, 9). Ингибиторы каспаз блокируют апоптоз (красный контур) и приводят к выживанию клетки (зеленый контур). Апоптотическая гибель клеток в данном эксперименте (рис. 2) в результате ингибирования генов – мишеней с помощью иРНК сопоставлялась с уровнем гибели клеток, вызванного обработкой дозой оксалиплатина высокой чувствительности (40мкм). Комбинированное воздействие представляло собой трансфекцию клеток с помощью свободных анти – *Survivin* иРНК и двух экспрессирующихся анти – *clAP1* и *FLIP* иРНК в составе экспрессионных векторов. Инкубация клеток с иРНК проводилась в течение 48 часов, при этом сочетанный нокдаун оказался в два раза более эффективным по сравнению с одиночным ингибированием.

Хорошие результаты дают походы, учитывающие определенный механизм, запускающийся в ответ на специфическую химиотерапию. Примером такого механизма может служить специфическая индукция экспрессии гена *Grp78*, под воздействием на клетку ингибиторов гистоновых ацетилаз (Wang J *et al*, 1999). В отношении *Grp78* известно, что он гиперэкспрессирован во многих типах рака и блокирует процесс деградации нативной структуры белков, вызываемый эндоплазматическим стрессом в результате внешних стрессовых воздействий (ультрафиолета, повышения температуры, использования химиоте-

толстой кишки с использованием микрочипа фирмы Клонтек (Atlas Plastic Human 8K Microarray from Clontech). В результате было выявлено 394 гена, экспрессия которых коррелировала с оксалиплатином. Эти гены авторы попытались сопоставить с 254 генами, выявленными в результате подобного исследования, проведенной группой Arango *et al*, (2004). Авторы проводили микрочиповый экспрессионный анализ на 30 линиях рака толстой кишки. В результате сопоставления был выявлен 1 совпадающий ген.

Интересно также привести пример масштабной работы Harradine K.A. *et al*, (2011) с использованием иРНК – библиотек. В ходе этой работы проводился поиск генов, выключение работы которых усиливало бы цитотоксичность. Авторы провели сравнительный нокаут 500 генов с использованием иРНК в присутствии разных доз оксалиплатина (1-35 мкм). В результате было выявлено 27 генов, подавление которых приводило к повышению чувствительности опухолевых клеток к оксалиплатину в концентрации 1,5 мкм. В это число входили главным образом гены из семейства репарации ДНК: *MCM4*, *MBD3*, *NHEJ1*, *BRIP1* и др., а также TNFR – суперсемейства (*LTBR*, *lymphotoxin-b receptor*, который отвечает за стимуляцию сигнального пути NF- κ B). Хотя показатели усиления чувствительности оказались не очень значительными (не более, чем в два раза), в подобного рода исследованиях эффективность ингибирования зависит от большого количества факторов, включая качество подобранной структуры самих иРНК, подбор способа защиты от деградации (Jonathan K *et al*, 2008), эффективность доставки в клетки, условия культивирования клеток и т.д. Исследования подобного рода оказываются очень трудоемкими, а главное, не совсем

понятно, каким образом можно использовать полученные данные для выбора потенциальных мишеней для терапии.

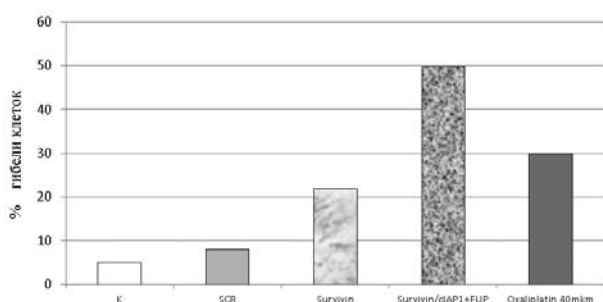
Наша группа использовала специальный алгоритм, позволяющий выявить гены, активирующиеся не случайным образом в ответ на воздействие противоопухолевого препарата, а непосредственно связанные с устойчивостью к оксалиплатину при раке толстой кишки. В результате были выявлены два гена. Их комбинированное подавление в присутствии 5 мкм оксалиплатина привело к семикратному увеличению чувствительности клеток к данному химиопрепарату.

НОСИТЕЛИ иРНК

Другим преимуществом иРНК является возможность их экспрессии в составе векторов, что дает возможность сводить к минимуму многократное введение препарата. Вектор, попадая внутрь опухолевой клетки синтезирует иРНК в значительное количество длительное время. Разумеется, подобный вариант «генной терапии» не является абсолютно надежным. Попытки лечить заболевания путем введения терапевтических генов в составе векторов уже неоднократно предпринимались. Наиболее известными являются клинические исследования на пациентах с глиомой, которым вводили векторные конструкции на основе аденовируса, экспрессировавшего фермент вируса герпеса – тимидинкиназу. В дальнейшем, при лечении с использованием ганцикловира, содержащие данную конструкцию клетки погибали в результате превращения ганцикловира посредством тимидинкиназы в токсичное соединение, которое блокирует транскрипцию ДНК (Chen SH *et al*, 1994; Goodman *et al*, 1996; Germano I.M. *et al*, 2003). Основным недостатком подобных векторов является побочная цитотоксичность, связанная с попаданием вектора в нормальные клетки. Для преодоления подобных эффектов постоянно разрабатываются современные вектора, обладающие свойствами избирательной доставки и специфичной экспрессии в клетках опухоли.

С развитием биотехнологии в качестве альтернативы вирусным конструкциям постепенно приходят наноносители на основе липосом. Наиболее часто оболочка таких носителей создается с использованием ПЭГ (полиэтилен гликоля). Гидрофильность ПЭГ создает водное микроокружение возле поверхности наночастиц, тем самым снижая степень опсонизации и последующее распознавание моноклеарными клетками

Рис. 2. Апоптоз раковых клеток толстой кишки HT-29 при одиночном и комбинированном подавлении экспрессии генов – мишеней с использованием иРНК. (К) – клетки не обработанные оксалиплатином, SCR – scrambled, иРНК со случайной последовательностью нуклеотидов.



фагоцитарной системы, что значительно продлевает период существования частиц в кровотоке (Gomes-da-Silva LC *et al*, 2012). В мировой практике уже имеется опыт использования липосомных наночастиц для ингибирования экспрессии гена *Bcl2* с использованием иРНК (Santos A.O. *et al*, 2010).

В этой работе авторы использовали наночастицы на основе CerC₁₆-PEG₂₀₀₀ (полиэтилен гликоля и церамидных остатков, для снижения реакции IgM и IgG на ПЭГ). С целью достижения большей специфичности также используют наночастицы с поверхностным антителом для взаимодействия с опухолевыми антигенами. Подобный подход был, в частности, успешно использован группой Di Paolo D. *et al*, (2011), которые использовали ПЭГ – наночастицы с антителом (иммунолипосомы) против GD₂ (disialoganglioside, специфически экспрессирующийся в опухолях нейроэктодермального происхождения). Эти наночастицы служили носителями иРНК против гена ALK в клетках нейробластомы. Как показала практика, иммунный ответ на ПЭГ в ряде случаев оказывается весьма существенным, что снижает эффективность подавления мишени. Для преодоления этой реакции используют иРНК доставку на основе менее иммуногенных носителей, например ПЭИ (полиэтилениминов) (Günther M *et al*, 2011).

В последнее время появляются работы, демонстрирующие возможность комбинированного воздействия химиотерапевтических препаратов в малых дозах, помещенных внутрь мицелл совместно с иРНК, прикрепленными к их поверхности (Zhu C *et al*, 2010; Su WP *et al*, 2012). Так, например, в работе Hsu C-Y. *et al*, (2011) описывается достаточно простой способ изготовления кополимера полиэтилен гликоль – поликапролактон – полиэтиленмина с инкапсулированием препарата паклитаксела и прикреплением к поверхности мицеллы иРНК к гену *MDR-1*. Исследования проводились на клетках рака легкого

MCF-7/ADR, устойчивых к доксорубину. При этом не было выявлено цитотоксичности при трансфекции клеток данным кополимером, при совместном введении с паклитакселем он в два раза увеличивал цитотоксичность последнего.

В настоящей работе в качестве средств доставки иРНК использованы в основном липосомы, как наиболее совершенный на сегодняшний день носитель. Однако нашей группе в течение последних двух лет работы удалось получить экспрессионный вектор, направленный на подавление генов мишеней, который содержит тканеспецифичный промотор, что приводит к его избирательной экспрессии в опухолевых клетках. Подавление таргетного гена с использованием данного промотора в 10 раз превышает подавление того же гена в присутствии стандартного H1 промотора, использующегося во многих коммерческих векторах.

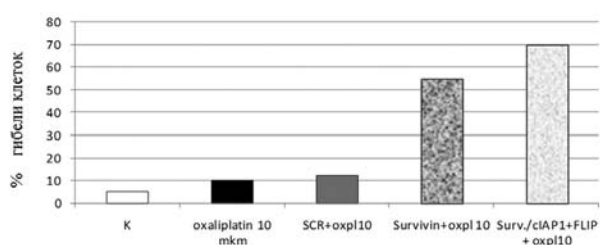
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате современных представлений об онкогенезе открываются новые возможности терапии злокачественных опухолей. Интерферирующие РНК остаются интересным направлением избирательного выключения ключевых генов-мишеней в опухолевой клетке. В настоящий момент пока еще остаются неясными перспективы использования иРНК в качестве противоопухолевой терапии. Есть надежда, что новейшие биотехнологические решения с использованием иРНК могут в значительной степени усилить чувствительность опухолей к классическим цитостатикам и решить проблему лекарственной устойчивости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arango D, Wilson AJ, Shi Q, Corner GA, Arañes MJ, Nicholas C, Lesser M, Mariadason JM, Augenlicht LH. Molecular mechanisms of action and prediction of response to oxaliplatin in colorectal cancer cells. *Br J Cancer*. 2004 Nov 29;91(11):1931-46.
2. Baumeister P, Dong D, Fu Y, Lee AS. Transcriptional induction of GRP78/BiP by histone deacetylase inhibitors and resistance to histone deacetylase inhibitor-induced apoptosis. *Mol Cancer Ther*. 2009 May;8(5):1086-94.
3. Chen SH, Shine HD. Gene therapy for brain tumors: regression of experimental gliomas by adenovirus-mediated gene transfer *in vivo*. 1994, *Proc Natl Acad Sci USA* 91(8):3054–3057.
4. Chowdhury S, Chester KA, Bridgewater J, Collins MK, Martin F. Efficient retroviral vector targeting of carcinoembryonic antigen-positive tumors. *Mol Ther*. 2004 Jan;9(1):85-92.
5. Di Paolo, D.; Brignole, C.; Pastorino, F.; Carosio, R.; Zorzoli, A.; Rossi, M.; Loi, M.; Pagnan,

Рис. 3. Усиление чувствительности клеток к малым дозам оксалиплатина в результате иРНК – нокдауна в различных комбинациях. К – клетки не обработанные оксалиплатином, SCR – scrambled иРНК.



6. G.; Emionite, L.; Cilli, M.; Bruno, S.; Chiarle, R.; Allen, T. M.; Ponzoni, M.; Perri, P.
7. Neuroblastoma-targeted nanoparticles entrapping siRNA specifically knockdown ALK. *Mol. Ther.* 2011, 19, 1131–40
9. Jonathan K. Watts, Glen F. Deleavey and Masad J. Damha Chemically modified siRNA: tools and applications, *Drug Discov Today*. 2008 Oct;13 (19-20):842-55
10. Harradine K.A., Kassner M., Chow D., Aziz M., Von Hoff D.D., Baker J.B., Yin H, and Pelham R.J. Functional Genomics Reveals Diverse Cellular Processes That Modulate Tumor Cell Response to Oxaliplatin. *Mol Cancer Res* 2011; 9:173-182.
11. Hsu C.Y., Hsiao J.P., Shieh M.J., Lai P.S. siRNA and Paclitaxel Loaded PEG-PCL-PEI Tri-block Polymeric Micelle for Gene and Chemo-therapy Applications in Multidrug-resistance cancer cell. *Nanotech* 2011 Vol. 3 p225-228
12. Germano I.M, Fable J., Gultekin S.H., Silvers A. Clinical Study Adenovirus/herpes simplex-thymidine kinase/ganciclovir complex:preliminary results of a phase I trial in patients with recurrent malignant gliomas. *Journal of Neuro-Oncology* 65: 279–289, 2003.
13. Gomes-da-Silva LC, Fonseca NA, Moura V, Pedroso de Lima MC, Simões S, Moreira JN. Lipid-based nanoparticles for siRNA delivery in cancer therapy: paradigms and challenges. *Acc Chem Res*. 2012 Jul 17;45(7):1163-71.
14. Goodman JC, Trask TW. Adenoviral-mediated thymidine kinase gene transfer into the primate brain followed by systemic ganciclovir: pathologic, radiologic, and molecular studies. *Hum Gene Ther* 7(10): 1241–1250, 1996
15. Günther M, Lipka J, Malek A, Gutsch D, Kreyling W, Aigner A. Polyethylenimines for RNAi-mediated gene targeting in vivo and siRNA delivery to the lung. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011 Apr; 77(3):438-49.
16. Liang H., Zhang J, Shao C, Zhao L., Xu W., Sutherland L.C., Wang K. Differential Expression of RBM5, EGFR and KRAS mRNA and protein in non-small cell lung cancer tissues. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* April 2012, 31:36,
17. Longley DB, Wilson TR, McEwan M, Allen WL, McDermott U, Galligan L and Johnston PG. c-FLIP inhibits chemotherapy-induced colorectal cancer cell death. *Oncogene* (2006) 25, 838–848
18. Pfeifer A, Kessler T, Silletti S, Cheresch DA, Verma IM: Suppression of angiogenesis by lentiviral delivery of PEX, a noncatalytic fragment of matrix metalloproteinase 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97:12227-12232.
19. Samimi G, Manorek G, Castel R, Breaux JK, Cheng TC, Berry CC, Los G, Howell SB. cDNA microarray-based identification of genes and pathways associated with oxaliplatin resistance. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2005 Jan; 55(1):1-11.
20. Santos, A. O.; da Silva, L. C.; Bimbo, L. M.; de Lima, M. C.; Simoes, S.; Moreira, J. N.
21. Design of peptide-targeted liposomes containing nucleic acids. *Biochim. Biophys. Acta*
22. 2010, 1798, 433–41
23. Su WP, Cheng FY, Shieh DB, Yeh CS, Su WC. PLGA nanoparticles codeliver paclitaxel and Stat3 siRNA to overcome cellular resistance in lung cancer cells, *International Journal of Nanomedicine*, 2012 Volume 2012:7 Pages 4269 – 4283.
24. Szécsi J, Drury R, Josserand V, Grange MP, Boson B, Hartl I, Schneider R, Buchholz CJ, Coll JL, Russell SJ, Cosset FL, Verhoeven E. Targeted retroviral vectors displaying a cleavage site-engineered hemagglutinin (HA) through HA-protease interactions. *Mol Ther.* 2006 Nov;14(5):735-44
25. Tandle A, Blazer DG 3rd, Libutti SK. Antiangiogenic gene therapy of cancer: recent developments. *J Transl Med.* 2004 Jun 25;2(1):22.
26. Waehler R, Russell SJ, Curiel DT. Engineering targeted viral vectors for gene therapy. *Nat Rev Genet.* 2007 Aug; 8(8):573-87.
27. Wang J, Bown C, Young L. Differential display PCR reveals novel targets for the mood-stabilizing drug valproate including the molecular chaperone GRP78. *Mol Pharmacol* 1999; 55: 521–7.
28. Zhu C, Jung S, Luo S, Meng F, Zhu X, Park TG, Zhong Z. Co-delivery of siRNA and paclitaxel into cancer cells by biodegradable cationic micelles based on PDMAEMA-PCL-PDMAEMA triblock copolymers. *Biomaterials*, 2010 Mar; 31(8):2408-16.

Циторедукция с интраоперационной гипертермической химиоперфузией как признанный метод эффективного лечения больных с перитонеальным карциноматозом при раке толстой кишки

В. ГУЩИН¹, М.Д. ТЕР-ОВАНЕСОВ²

¹Institute for Cancer Care at Mercy, Балтимор, США

²РНИМУ им. Н.И.Пирогова, КБ УДП РФ, Москва

ОБЗОР МИРОВОГО ОПЫТА

Больные с колоректальным раком и синхронным перитонеальным канцероматозом всегда считались трудными для лечения: продолжительность их жизни ограничена, функциональный статус невысок, химиотерапия неэффективна и часто невозможна из-за частичной или полной многоуровневой кишечной непроходимости. Это мнение нашло подтверждение в клиническом исследовании EVOCAPE 1¹ и в анализе сингапурской базы данных больных с метастатическим раком толстой кишки.² В эру 5-фторурацила и лейковорина средняя выживаемость таких больных составляла от 5 до 7 месяцев, а пациентов, переживших 5 лет, не было.

Существует пока единственный анализ результатов лечения больных с колоректальным перитонеальным канцероматозом с проведением современных схем химиотерапии с применением оксалиплатина и иринотекана.³ Данные были суммированы из двух крупных рандомизированных исследований больных с метастатическим колоректальным раком. Больные с перитонеальным карциноматозом имели худшую медиану выживаемости по сравнению с больными с другими локализациями метастазов (печень, лёгкие) 12,7 мес. против 17,6 мес. ($p < 0.001$). Больные с изолированным перитонеальным канцероматозом встречались крайне редко: всего 44 больных из 2101 (2,1%). Схемы лечения с иринотеканом ассоциировались с худшей выживаемостью, чем схемы с оксалиплатином. Медиана выживаемости без прогрессии опухоли у больных с канцероматозом была 5,8 мес. против 7,2 мес. у больных с другими локализациями метастазов. Авторы исследования отметили, что, поскольку

больные с симптоматическим канцероматозом (например, с непроходимостью, напряженным асцитом) не участвовали в этих исследованиях по условиям включения, то полученные результаты скорее более оптимистичны, чем это встречается в реальной практике. Таким образом, даже с современной химиотерапией у больных с перитонеальным карциноматозом наблюдается статистически и клинически значимая худшая выживаемость, и практически отсутствует пятилетняя выживаемость, составляющая лишь 4,1%.

В начале восьмидесятых годов прошлого столетия доктор Пол Шугабейкер (Dr. Paul Sugarbaker) подошёл к перитонеальному канцероматозу как к местнораспространённому интраперитонеальному, а не метастатическому процессу.^{4,5} Биологической моделью такого подхода послужили опухоли червеобразного отростка, приводящие к псевдомиксому брюшины. При этом заболевании опухолевые клетки распределяются с током перитонеальной жидкости в отделы брюшной полости в предсказуемом порядке: в большой сальник, брюшину диафрагмы, по поверхности кишки в илео-цекальном отделе и в малом тазу. Такие опухоли редко метастазируют в лимфатические узлы, в печень и лёгкие, а системная химиотерапия неэффективна в этих случаях. Некоторые колоректальные карциномы обладают схожей биологией. По этой причине метод агрессивной циторедуктивной хирургии с интраоперационной внутрибрюшинной химиотерапией, хорошо зарекомендовавший себя в лечении псевдомиксомы, был распространён и на лечение колоректального рака с перитонеальным канцероматозом. Уже в одной из первых публикаций были приведены следующие результаты: средняя выживаемость больных с

перитонеальным канцероматозом составляла 16 месяцев, трёхлетняя выживаемость – 36%; малая степень поражения брюшины и полная циторедукция ассоциировались с лучшей долгосрочной выживаемостью.⁶

Основные принципы комбинированного лечения перитонеального канцероматоза следующие. Отбор пациентов проводится с учетом хорошего функционального статуса, при отсутствии паренхиматозных гематогенных и внебрюшинных метастазов. Оперирующий хирург имеет достаточный опыт и стремится к выполнению полной адекватной циторедукции, без наличия визуально определяемой остаточной опухоли либо при остаточных очагах менее 1-2 мм (глубина пенетрации внутрибрюшинной химиотерапии при гипертермической химиоперфузии). Опухоль удаляется методом перитонэктомии с возможными мультиорганными резекциями: тонкой и толстой кишки, бурсоментэктомией, спленэктомией, холецистэктомией, удалением капсулы печени.⁷ Послеоперационное качество жизни больного обеспечивается сохранением достаточной длины тонкой кишки с минимизацией риска послеоперационных осложнений. Степень поражения брюшины определяется интраоперационно: брюшная полость разделяется на 13 зон и степень распространенности оценивается по каждой зоне в интервале от 0 до 3 (в зависимости от размера опухолевых имплантов). Индекс перитонеального канцероматоза суммирует с учетом всех коэффициентов (от 0 до 39). По мнению многих авторов индекс перитонеального канцероматоза является наиболее точной количественной оценкой поражения брюшины, характеризующейся прогностической значимостью.⁸

Первые результаты голландского рандомизированного исследования были опубликованы в 2003 году.⁹ Сто пять больных с перитонеальным колоректальным канцероматозом были рандомизированы в группу стандартной химиотерапии (5-фторурацил и лейковорин, иринотекан у шести больных) и в экспериментальную группу циторедуктивной хирургии и внутрибрюшинной химиотерапии (открытый метод проведения процедуры, температура > 40 градусов, Митомин С 17,5 мг/м² + 8,8 мг/м² каждые 30 мин внутрибрюшинно). До проведения рандомизации все больные были признаны кандидатами для циторедукции, т.е. на основании клинического обследования и компьютерной томографии хирурги сочли возможным полное удаление всей видимой опухоли. Средняя продолжительность операции – около 10 часов, средняя кровопотеря

– 4 литра, среднее количество анастомозов – 2, продолжительность госпитализации после циторедукции и процедуры ГИИХ составила 29 дней. Послеоперационная летальность составила 8%. У большинства больных полной циторедукции достичь не удалось (31 из 49 – 63%). Средняя выживаемость больных после циторедукции и внутрибрюшинной химиотерапии составляла 22,4 месяца против 12,6 месяцев у больных со стандартной химиотерапией ($p = 0,032$). У больных после полной циторедукции выживаемость была наивысшей и составила 32 месяца.

Через пять лет были представлены обновлённые данные того же рандомизированного исследования, где сохранилась значимая разница специфической выживаемости, а пятилетняя выживаемость больных, у которых была выполнена полная циторедукция, достигла 45%.¹⁰

В 2009 году метанализ клинических исследований был представлен Австралийскими авторами.¹¹ В него вошли данные из голландского рандомизированного исследования, французского рандомизированного исследования (не набравшего достаточного количества больных)¹², ретроспективный сравнительный анализ французской группы исследователей (с современной химиотерапией в стандартной группе и медианой выживаемости 23,9 мес. против 62,7 мес. у больных после полной циторедукции)¹³, аналогичное скандинавское клиническое исследование (14 мес. против 32 мес.)¹⁴. По результатам мета-анализа циторедукция с интраоперационной химиотерапией у больных с перитонеальным канцероматозом ассоциировалась со значительным увеличением общей выживаемости по сравнению с паллиативным лечением ($p < 0,0001$). Послеоперационная летальность составляла 3%, тяжелые осложнения – 30%, 1-, 3-, 5-летняя общая выживаемость составляла соответственно 81%, 41% и 27%, а средняя выживаемость – 30 месяцев. По общим данным обсервационных исследований средняя продолжительность жизни варьировала от 12 до 60 месяцев, усреднённая 1-, 3-, 5-летняя выживаемость была 76%, 36%, 19%. Осложнения встречались от 15% до 76% случаев, а летальность составляла от 0 до 12%. Во многом благодаря приведённым в этом мета-анализе результатам циторедукция с гипертермической интраоперационной химиоперфузией стала одним из стандартных методов лечения больных с колоректальным перитонеальным канцероматозом в Австралии.

Ещё два сравнительных анализа было приведено после австралийского мета-анализа. В обоих исследованиях больные получали совре-

менную системную химиотерапию с таргетными препаратами. Группа Питсбургского университета привела среднюю продолжительность жизни у больных, получавших только химиотерапию - 16,8 мес. против 34,7 мес. у больных, после циторедукции с интраоперационной и системной химиотерапией.¹⁵ Австралийские хирурги сравнили результаты паллиативного и циторедуктивного лечения у больных с колоректальным перитонеальным канцероматозом в эру современной системной химиотерапии.^{15,16} Средняя продолжительность жизни у больных первой группы составляла лишь 9 мес., у второй – 38 мес. ($p < 0.001$), причём клинически значимая разница сохранялась, если больные были стратифицированы по объёму поражения брюшины.

Самый важный вывод очевиден из подавляющего большинства публикаций на тему циторедуктивной хирургии при колоректальном канцероматозе - во время проведения операции (начиная с отбора пациентов) необходимо добиться полного удаления видимой опухоли, или полной циторедукции CC-0, что, конечно же, достигается путем тщательного отбора кандидатов на выполнение подобных комбинированных вмешательств¹⁶⁻²⁶. Только в этом случае средняя продолжительность жизни пациентов превышает средние показатели выживаемости при проведении консервативной терапии и достигает интервала 24-60 месяцев. У больных с неполной циторедукцией сохраняется ожидаемый неблагоприятный прогноз средней продолжительности жизни лишь в интервале от 5 до 12 месяцев.

В настоящее время наблюдается тенденция не только использования новых методов диагностики, например генотипирование опухолей²⁷, для улучшения подбора больных в группе циторедукции, но и расширение показаний к этой операции. Так многие онкохирурги уже не считают резектабельные метастазы в печени противопоказанием к циторедукции у некоторых больных с перитонеальным канцероматозом.^{17,18,26}

Профилактическое использование внутрибрюшинной химиотерапии у пациентов со II и III стадией колоректального рака заслуживает особого внимания. Японские авторы²⁸ вводили митомицин С при температуре тела на один час после удаления опухоли больным с положительными смывами из брюшной полости (у одной трети больных с положительными смывами разовьётся перитонеальный канцероматоз). 52 больных были произвольно разделены на две группы по выбору хирурга (31 пациенту вводился 20 мг Митомицина С в 500 мл физраствора один час, а 21 пациенту – плацебо). Демографи-

чески и по характеристикам опухоли эти группы больных практически не отличались (за исключением венозной инвазии, встречавшейся чаще у первой группы больных). У больных с интраперитонеальной химиотерапией перитонеальный канцероматоз развивался достоверно реже, а пятилетняя выживаемость была 88% против 40% у больных, которым лаваж не проводился.

Два вывода можно сделать из этой публикации. Первое - перитонеальный канцероматоз при колоректальном раке – это региональное распространение опухоли, с возможностью проведения агрессивного лечения. Второе - внутрибрюшинная химиотерапия может предотвратить перитонеальное метастазирование, что необходимо учитывать у пациентов с признаками высокого риска прогрессирования болезни.

Не следует забывать, что приведённые данные получены из высокоспециализированных центров по циторедуктивной хирургии, занимающихся этим вопросом не одно десятилетие. Определение показаний к циторедукции, правильный отбор больных для этой операции – весьма сложный и субъективный процесс, основанный на индивидуальном опыте и анализе материала. Хорошо известно, что компьютерная томография, особенно, если исследование проводится радиологом без опыта, часто недооценивает степень поражения брюшины и внутренних органов.²⁹ Более того, онкохирурги часто высказывают разное мнение по поводу прогнозируемой возможности полной циторедукции. По результатам выживаемости и частоты осложнений, многие центры выбирают индекс перитонеального карциноматоза, выше которого, попытка циторедукции прекращается, тогда как в других центрах хирурги больше ориентируются на свой хирургический опыт, оценивая возможность полного удаления видимой опухоли, и не используют индекс от 13 до 20 как абсолютное противопоказание к операции. Кроме того, неизвестно, насколько оценка индекса перитонеального канцероматоза конкордантна возможностям разных хирургов и центров. Эти обстоятельства должны быть хорошо известны медицинским и хирургическим онкологам при чтении научной литературы по этой теме и при оценке представляемых данных. Они затрудняют сравнение результатов между разными центрами, но не должны быть непреодолимым препятствием при общении между специалистами. Напротив, специалисты, участвующие в лечении больных с колоректальным перитонеальным канцероматозом должны хорошо понимать друг друга, для того, чтобы предложить больному

рациональный план лечения с разумной степенью риска, не лишая его шанса на многолетнюю выживаемость и социальную реабилитацию. Отработка и стандартизация вопросов оценки перитонеального канцероматоза при колоректальном раке, по-прежнему, остается открытым и крайне актуальным вопросом клинической онкологии, требующим дальнейшей отработки в проспективных рандомизированных исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*. 2000;88:358-363.
2. Jayne DG, Fook S, Loi C et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2002;89:1545-1550.
3. Franko J, Shi Q, Goldman CD et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol*. 2012;30:263-267.
4. Sugarbaker PH. A perspective on clinical research strategies in carcinoma of the large bowel. *World J Surg*. 1991;15:609-616.
5. Pseudomyxoma peritonei. A cancer whose biology is characterized by a redistribution phenomenon. *Ann Surg*. 1994;219:109-111.
6. Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg*. 1995;221:124-132.
7. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Cancer Treat Res*. 2007;134:247-264.
8. Portilla AG, Shigeki K, Dario B et al. The intraoperative staging systems in the management of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol*. 2008;98:228-231.
9. Verwaal VJ, van RS, de BE et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:3737-3743.
10. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2426-2432.
11. Cao C, Yan TD, Black D et al. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:2152-2165.
12. Elias D, Delpero JR, Sideris L et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:518-521.
13. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol*. 2009;27:681-685.
14. Mahteme H, Hansson J, Berglund A et al. Improved survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a preliminary study. *Br J Cancer*. 2004;90:403-407.
15. Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer*. 2010;116:3756-3762.
16. Chua TC, Morris DL, Saxena A et al. Influence of modern systemic therapies as adjunct to cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal peritoneal carcinomatosis: a multicenter study. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:1560-1567.
17. Elias D, Gilly F, Boutitie F et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol*. 2010;28:63-68.
18. Kianmanesh R, Scaringi S, Sabate JM et al. Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastases. *Ann Surg*. 2007;245:597-603.
19. Kecmanovic DM, Pavlov MJ, Ceranic MS et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer by cytoreductive surgery and hyperthermic perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31:147-152.
20. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol*. 2004;22:3284-3292.
21. Glehen O, Cotte E, Schreiber V et al. Intraperitoneal chemohyperthermia and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Br J Surg*. 2004;91:747-754.
22. Pestieau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: comparison of concomitant vs. delayed management. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:1341-1346.
23. Verwaal VJ, van RS, Witkamp A et al. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:65-71.
24. Yan TD, Morris DL. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for isolated colorectal peritoneal carcinomatosis: experimental therapy or standard of care? *Ann Surg*. 2008;248:829-835.
25. Vaira M, Cioppa T, D'Amico S et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colonic cancer by cytoreduction, peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). Experience of ten years. *In Vivo*. 2010;24:79-84.
26. Cavaliere F, De SM, Virzi S et al. Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive

surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S.I.T.I.L.O. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37:148-154.

27. Levine EA, Blazer DG, III, Kim MK et al. Gene expression profiling of peritoneal metastases from appendiceal and colon cancer demonstrates unique biologic signatures and predicts patient outcomes. *J Am Coll Surg.* 2012;214:599-606.

28. Noura S, Ohue M, Shingai T et al. Effects of intra-

peritoneal chemotherapy with mitomycin C on the prevention of peritoneal recurrence in colorectal cancer patients with positive peritoneal lavage cytology findings. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:396-404.

29. Esquivel J, Chua TC, Stojadinovic A et al. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study. *J Surg Oncol.* 2010;102:565-570.

Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиоперфузия в комбинированном лечении рака желудка

Р.Р. ЯРЭМА¹, Т.Г. ФЕЦИЧ¹, М.Д. ТЕР-ОВАНЕСОВ², М.А. ОГОРЧАК³

¹Кафедра онкологии Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого, Львов

²Кафедра онкологии и гематологии НИРМУ им. Н.И.Пирогова, Москва

³Отделение абдоминальной хирургии Львовского регионального онкологического центра, Львов

Несмотря на тенденцию к снижению уровня заболеваемости рак желудка (РЖ) сохраняет лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости [1, 2]. Наиболее частым вариантом метастазирования РЖ остается интраперитонеальная диссеминация (карциноматоз брюшины) [3], которую выявляют у 30-40% больных РЖ [4]. При лапаротомии у пациентов с потенциально резектабельным РЖ метастазы по брюшине выявляют у 10 – 20% больных [5, 6], в группе пациентов с диссеминированным РЖ перитонеальные метастазы (изолированные или в комбинации с другими метастазами) встречаются у 72% больных [7].

Имплантационный путь метастазирования характеризуется наиболее пессимистическим прогнозом на фоне других путей диссеминации [3], медиана выживаемости таких больных составляет от 1,0 мес. [8] до 3,1 мес. [9] и зависит в первую очередь от степени распространения канцероматоза. В группе пациентов с имплантационными метастазами системная химиотерапия, как правило, малоэффективна с наиболее низкими уровнями объективных реакций, незначительным повышением медианы выживаемости [10] и отсутствием 5-летней выживаемости [11]. Показания к применению таргетных препаратов лимитированы сегодня, как правило, интестинальным типом РЖ, который сопровождается преимущественно метастазами гематогенного характера [12].

Качественно новым этапом развития комбинированного лечения диссеминированного РЖ стало внедрение в клиническую практику циторедуктивных операций в комбинации с гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиоперфузией (ГИИХ) и системной химиотерапией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен обзор литературы относительно применения ГИИХ у больных РЖ с перитонеальной диссеминацией и высоким риском метастатического карциноматоза брюшины.

Результаты. После экспериментальных исследований на животных в 1988 г. японский хирург S. Fujimoto и соавторы впервые сообщили об успешном применении ГИИХ у больных РЖ с перитонеальным карциноматозом после проведения паллиативной гастрэктомии [13]. Процедуру ГИИХ проводили под общим наркозом в операционной сразу после окончания гастрэктомии, применяя специальное автоматическое оборудование, позволяющее одновременно проводить перманентную перфузию брюшной полости раствором химиопрепаратов в замкнутом стерильном контуре, с повышенной до 43,0 – 44,5 °С интраабдоминальной температурой, и непрерывный термомониторинг организма. Все 15 оперированных пациентов хорошо перенесли процедуру внутрибрюшной химиогипертермии без интраоперационных осложнений.

В 1996 г. Y. Yonemura и соавт. [11] сообщили результаты лечения 83 пациентов с интраперитонеально диссеминированным РЖ с использованием ГИИХ (митомидин 30 мг + цисплатин 300 мг + этопозид 150 мг, 60 мин при 42 - 43°С) после проведения агрессивного циторедуктивного вмешательства в объеме гастрэктомии, широкой регионарной лимфаденэктомии и парциальной или субтотальной перитонэктомии. 1-летняя выживаемость получена у 43 % больных, а также впервые у пациентов этой категории зафиксирована 5-летняя выживаемость – 11 %.

В 2010 г. O. Glehen с соавт. [14] опубликовал

обобщенные ретроспективные результаты французского мультицентрового исследования, базирующегося на анализе отдаленных результатов лечения 159 пациентов из 15 центров. Достигнуты медиана выживаемости 9,2 мес, и 1-, 3- и 5-летняя выживаемость на уровне 43 %, 18 % и 13 % соответственно. У пациентов с макроскопически полной циторедукцией медиана составила 15,0 мес, 1-, 3- и 5-летняя выживаемость – 61 %, 30 % и 23 %.

М.Д. Тер-Ованесов и соавт. [15] сообщают о достижении медианы выживаемости больных при проведении ГИИХ (митомидин 20 мг/м² + цисплатин 100 мг/м², 90 мин при 44,0 - 44,5 °C) 12 мес на фоне приемлемого уровня послеоперационных осложнений и низкой летальности (1,8%). Показатель полной циторедукции CC-0 авторами достигнут у 75 % пациентов.

Согласно данным Х.Я. Yang и соавт. [16], 1- и 2-годичное выживание больных РЖ с перитонеальной диссеминацией при проведении ГИИХ (митомидин 30 мг + цисплатин 120 мг, 90 мин при 43,0 – 43,5 °C) составляет 50 % и 43 % соответственно, медиана выживаемости при полном объеме циторедукции была статистически значимо большей, нежели при резидуальном опухолевом процессе на брюшине – 43,4 мес против 9,4 мес. соответственно (разница достоверна, $p < 0,05$).

К наиболее значимым факторам прогноза, определяющим целесообразность применения ГИИХ в комбинированном лечении интраперитонеально диссеминированного РЖ относят: отсутствие асцита, незначительный объем распространения карциноматоза брюшины (индекс перитонеального канцероматоза ниже 5), полный объем циторедукции, а также отсутствие метастазов в печени, парааортальных лимфатических узлов и других экстраперитонеальных метастазов. Практически все авторы акцентируют внимание на принципиальной важности достижения макроскопически полной циторедукции. После проведения циторедуктивного вмешательства и ГИИХ рекомендованным является курс системной паллиативной химиотерапии.

Перспективным направлением в онкологии является использование ГИИХ в адъювантном режиме у больных с местно-распространенным РЖ и высоким риском имплантационного метастазирования.

Результаты контролируемого рандомизированного исследования эффективности применения расширенной гастрэктомии в комбинации с ГИИХ в адъювантном режиме (митомидин 30 мг + цисплатин 300 мг, 90 мин при 42,0 - 43,0 °C) представлены Y. Yonemura и соавт. [17]. В группе комбинированного лечения 5-летняя выживае-

мость составила 61 % против 42 % выживаемости в группе хирургического лечения. Авторы делают заключение об эффективности ГИИХ в качестве метода профилактики развития карциноматоза брюшины после радикального хирургического лечения РЖ.

Y. Kim и соавт. [18] выявили, что при проведении вмешательств с перигастральной лимфаденэктомией D1 частота внутрибрюшного рецидива составляла 33,3 %, тогда как при проведении лимфодиссекции D2 она возросла до 46,7 %, что авторы связывают с интраперитонеальной диссеминацией опухолевых клеток при пересечении значительного количества лимфатических протоков. Однако при проведении вмешательств с лимфодиссекцией D2 и проведением ГИИХ не отмечено ни одного случая метастатического карциноматоза брюшины и получены наилучшие показатели отдаленных результатов лечения. Частота интраперитонеального рецидива РЖ при проведении ГИИХ после радикальных вмешательств по данным разных авторов составляет от 0 – 5 % до 39 %, тогда как в группе контроля – 48 – 59 %.

В 2004 г. Кохрейновским сообществом проведен мета-анализ 11 проспективных рандомизированных исследований эффективности использования адъювантной внутрибрюшной химиотерапии у радикально оперированных больных с местно-распространенным РЖ [19]. В общей сложности в исследовании участвовали 1161 пациента. Мета-анализ показал статистически вероятное преимущество комбинированного лечения в сравнении с группой контроля. Наилучшие результаты общей и безрецидивной выживаемости получены при проведении ГИИХ.

В 2007 г. опубликованы результаты другого мета-анализа рандомизированных исследований адъювантной внутрибрюшной химиотерапии резектабельного РЖ [20], в рамках которого проведен кооперированный анализ результатов лечения свыше 1,6 тыс. больных в рамках 13 рандомизированных исследований с наивысшими уровнями доказательности. Результаты мета-анализа продемонстрировали статистически значимый рост выживаемости пациентов на фоне проведения гипертермической химиоперфузии после радикального хирургического лечения.

Таким образом, сегодня все чаще применяется комбинация активных способов лечения больных РЖ с использованием циторедуктивных вмешательств и ГИИХ, что отражает изменение парадигмы лечения местнораспространенного и диссеминированного рака желудка и является эффективной альтернативой ранее принятому консервативному способу лечения. Полученные в нескольких иссле-

дованиях результаты вносят принципиальные коррективы во взгляды на лечение группы пациентов, страдающих раком желудка и традиционно относящихся к группе инкурабельных.

ВЫВОДЫ

Комбинированная терапия с использованием ГИИХ обеспечивает длительную выживаемость в группе больных интраперитонеально диссеминированным раком желудка с проведением тщательного отбора с учетом критериев включения.

ГИИХ является эффективным способом адъювантного лечения больных местно-распространенным раком желудка с высоким риском перитонеальной диссеминации.

Необходимы проспективные рандомизированные мультицентрические исследования в репрезентативных группах пациентов с целью получения данных о достоверной эффективности и преимуществах метода гипертермической химиоперфузии у пациентов с местнораспространенным и диссеминированным раком желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kelley J.R. Gastric cancer epidemiology and risk factors / J.R. Kelley, J.M. Duggan // *J. Clin. Epidemiol.* – 2003. – V. 56, №1. – P. 1-9.
2. Global cancer statistics / D.M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, P. Pisani // *CA Cancer J. Clin.* – 2005. – V. 55, №2. – P. 74-108.
3. Скоропад В.Ю. Хирургическое лечение распространенного рака желудка / В.Ю. Скоропад, Б.А. Бердов // *Хирургия.* – 2004. – № 11. – С. 30-35.
4. Intraoperative lavage for cytological examination in 1297 patients with gastric carcinoma / E. Bando, Y. Yonemura, Y. Takeshita [et al.] // *Am. J. Surg.* – 1999. – V. 178, №3. – P. 256-262.
5. Okajima K. Surgical treatment of far-advanced gastric cancer / K. Okajima, S. Yamada // *Jpn. J. Cancer Clin.* – 1986. – V. 32. – P. 1203-1209.
6. Sugarbaker P.H. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure / P.H. Sugarbaker, Y. Yonemura // *Oncology.* – 2000. – V. 58, №2. – P. 96-107.
7. Яценко Л.Д. Особливості метастазування при раку шлунка IV стадії / Л.Д. Яценко // *Онкологія.* – 2007. – Т. 9, №2. – С. 139-144.
8. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy: a prospective study of prognostic factors / D.Z. Chu, N.P. Lang, C. Thompson [et al.] // *Cancer.* – 1989. – V. 63, №2. – P. 364-367.

9. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study / B. Sadeghi, C. Arvieux, O. Glehen [et al.] // *Cancer.* – 2000. – V. 88, №2. – P. 358-363.

10. First-line fluorouracil-based chemotherapy for patients with severe peritoneal disseminated gastric cancer / S. Iwasa, T.E. Nakajima, K. Nakamura [et al.] // *Gastric Cancer.* – 2012. – V. 15, №1. – P. 21-26.

11. Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination / Y. Yonemura, T. Fujimura, G. Nishimura [et al.] // *Surgery.* – 1996. – V. 119, №4. – P. 437-444.

12. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial / Y.J. Bang, E. Van Cutsem, A. Feyereislova [et al.] // *Lancet.* – 2010. – V. 376, №9742. – P. 687-697.

13. Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding / S. Fujimoto, R.D. Shrestha, M. Kokubun [et al.] // *Ann. Surg.* – 1988. – V. 208, №1. – P. 36-41.

14. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy / O. Glehen, F.N. Gilly, C. Arvieux [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2010. – V. 17, №9. – P. 2370-2377.

15. The hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) in the combined treatment of locally advanced and disseminated gastric cancer / M.D. Ter-Ovanesov, U.V. Buidenok, A.G. Abdullaev [et al.] // *The 7th International workshop on peritoneal surface malignancy: abstract book.* – Uppsala (Sweden), 2010. – P. 110.

16. Yang X.J. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to treat gastric cancer with ascites and/or peritoneal carcinomatosis: results from a Chinese center / X.J. Yang, Y. Li, Y. Yonemura // *J. Surg. Oncol.* – 2010. – V. 101, №6. – P. 457-464.

17. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study / Y. Yonemura, X. de Aretxabal, T. Fujimura [et al.] // *Hepatogastroenterol.* – 2001. – V. 48, №42. – P. 1776-1782.

18. Controlled clinical trial for the gastric carcinoma patients underwent surgery plus IHCP / J.Y. Kim, C.H. Rhew, K.S. Kim [et al.] // *The 3th International gastric cancer congress (IGCC): abstract book.* – Seoul (Korea), 1999. – P. 106.

19. Meta-analysis of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer / D.Z. Xu, Y.Q. Zhan, X.W. Sun [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – V. 10, №18. – P. 2727-2730.

20. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for respectable gastric cancer / T.D. Yan, D. Black, P.H. Sugarbaker [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2007. – V. 14, №10. – P. 2702-2713.

Гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия (HIPEC) в лечении интраперитонеально диссеминированного рака яичников

M. DERACO¹, E. GOMEZ¹, D. BARATTI¹, S. KUSAMURA¹, M. TER-OVANESOV²

¹Отделение опухолей брюшины Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Милан

²Кафедра онкологии и гематологии НИРМУ им. Н.И.Пирогова, Москва

ВВЕДЕНИЕ

Эпителиальный рак яичников находится на 9м месте в структуре заболеваемости и на 5м - в структуре опухолеспецифической летальности среди женщин в США. У около 75% женщин данное заболевание диагностируется на поздних стадиях с вовлечением брюшины или отдаленными метастазами (Национальная федерация акушерства и гинекологии, FIGO стадия III–IV).

Первичная хирургическая циторедукция в комбинации с химиотерапией отражают парадигму современного подхода к лечению распространенного эпителиального рака яичников (ЭРЯ). Клинические исследования показали, что использование комбинации карбоплатин+таксол внутривенно в первой линии химиотерапии дает наибольшую частоту объективного ответа. Однако по показателям отдаленной выживаемости конечные результаты остаются неудовлетворительными – только 20-30%, рецидив заболевания наступает и после полного ответа на химиотерапию. Химиотерапия второй линии улучшает выживаемость и качество жизни, но не обладает длительным лечебным эффектом, и пациенты в конечном итоге умирают от прогрессирования заболевания на фоне резистентности к химиотерапии. Неоадьювантная химиотерапия с последующим хирургическим лечением является другим подходом к лечению, не продемонстрировавшим улучшения отдаленных результатов в проспективных клинических исследованиях. Дополнительная послеоперационная терапия для уменьшения риска рецидива после стандартной терапии, включающая использование препаратов первой линии, высокодозную химиотерапию, облучение брюшной полости, иммунотерапию, и интраперитонеальное введение паклитаксела в монорежиме, не показала пре-

имуществ в выживаемости в нескольких исследованиях третьей фазы.

Новые направления. Очевидно, что на сегодняшний день с целью улучшения отдаленных результатов у пациентов с ЭРЯ мы нуждаемся в изменении стратегии лечения.

Согласно данным литературы, циторедуктивная хирургия представляет наиболее значимый прогностический и клинически значимый предиктивный фактор выживаемости у пациентов со стадией IIIC/IV ЭРЯ. Удаление всех видимых имплантов должно рассматриваться как стандарт хирургического подхода. Циторедуктивная хирургия с перитонэктомией, как результат изменения хирургической парадигмы, может драматически улучшить результаты и должна быть рекомендована при лечении ЭРЯ.

Преимущество интраперитонеальной химиотерапии в сравнении с системным введением химиопрепаратов доказано многочисленными рандомизированными исследованиями.

Несмотря на объективные показатели и обнадеживающие результаты ряда независимых рандомизированных исследований, мнение относительно интраперитонеальной химиотерапии имеет определенную долю скептицизма, основанную на технических сложностях и потенциальном риске осложнений.

По этим причинам данный метод лечения не нашел широкого применения, вопреки рекомендациям NCCN.

Гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия (HIPEC) сочетает в себе преимущества в фармакокинетике при внутривентральном введении химиопрепарата (местном увеличении дозы), а также гипертермию (селективный противоопухолевый эффект метода, усиление абластического воздействия, и глубины проникновения).

ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Циторедуктивная хирургия с перитонэктомией впервые описана Полом Шугабейкером (Sugarbaker PH. Ann Surg 1995;221:29), с небольшими техническими вариациями, отработанными в рамках 15-летнего опыта клиники Миланского университета. (Deraco et al. J Surg Oncol. 2009;100:321). Пациенты укладываются в модифицированное положение для литотомии, с выведением ягодичных складок на уровень края операционного стола, чтобы обеспечить наиболее адекватный доступ к промежности. В мочевого пузырь устанавливается трехходовой мочевого катетер для введения холодных растворов внутривузырно во время гипертермической перфузии во избежание термического повреждения стенки мочевого пузыря. Также устанавливается назогастральный зонд большого диаметра. Выполняется полная срединная лапаротомия от мечевидного отростка до лобка.

Для коррекции раны применяется ранорасширитель Томпсона.

Кратко: целью хирургической циторедукции является удаление всех видимых опухолевых узлов путем выполнения перитонэктомии и мультивисцеральных резекций.

Процедура перитонэктомии включает обработку 6 зон:

- Правая поддиафрагмальная и париетальная перитонэктомия с удалением Глиссоновой капсулы печени;
- Левая поддиафрагмальная и париетальная перитонэктомия со спленэктомией и удалением большого сальника;
- Удаление малого сальника, бурсоментэктомия и холецистэктомия;
- Тазовая перитонэктомия, резекция сигмовидной кишки, экстирпация матки с придатками;
- Правосторонняя гемиколэктомия либо тотальная колэктомия;

Резекция желудка либо гастрэктомия

В зависимости от стадии заболевания, узлы со стенок органов также могут быть удалены при помощи электрохирургии. Ручка электрокоагулятора с шаровым наконечником используется для отделения опухолевых узлов брюшины от здоровых тканей. 2-мм шаровой электрод может быть использован для выделения узлов на поверхности органов (желудок, тонкая и толстая кишка). Когда необходима более быстрая деструкция опухолевых узлов, используется 5-мм шаровой наконечник.

Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия (HIPEC). После хирургической циторедукции устанавливаются 2 дренажа на приток (один в поддиафрагмальное пространство справа, и один глубоко в малый таз), также устанавливаются 2 дренажа на отток (один в левое поддиафрагмальное пространство, другой как можно более поверхностно в полость таза). Для постоянного мониторинга притока, оттока и внутрибрюшной температуры используется 6 термодатчиков. Кожа передней брюшной стенки временно закрывается непрерывным нейлоновым швом. HIPEC представляет собой закрытый способ ГИХ с использованием цисплатина (40мг/литр перфузата) и доксорубицина (15мг/литр перфузата) на 90 минут при температуре 42,5°С. Пациентам старше 70 лет с сопутствующими заболеваниями или тем, кто перенес системную химиотерапию либо расширенное циторедуктивное вмешательство, выполнялась редукция дозы обоих препаратов на 30%. Объем перфузии был равен 4-6 литров, скорость потока - 700 mL/min. С целью проведения перфузии использовался аппарат Performer LRT® [RAND, Medolla (MO), Italy]. Согласно методике HIPEC, брюшная полость осушалась и брюшная стенка ушивалась после тщательной ревизии.

CRSPP в комбинации с HIPEC представляет собой комплексный подход к лечению, направленный на окончательную эрадикацию опухоли, что следует рассматривать как эффективный метод в лечении перитонеального канцероматоза. Это лечение включает в себя перитонэктомию с мультивисцеральной резекцией (удаление макроскопически видимых опухолевых узлов) и HIPEC для уничтожения микроскопической резидуальной опухоли. По нескольким причинам в последнее время отмечается рост интереса к наиболее передовому и перспективному методу лечения в случае поздних стадий ЭРЯ.

Во-первых, ЭРЯ чаще всего метастазирует по брюшине, благодаря чему возможно применение агрессивной местной терапии. Во-вторых, ретроспективный анализ и последний мета-анализ последовательно показали, что оптимальная резекция при метастатической болезни является мощной детерминантой выживаемости. В-третьих, очевидно преимущество интраперитонеальной химиотерапии перед системной, что было показано в нескольких рандомизированных исследованиях. Поэтому мы провели 2 многоцентровых исследования 2й фазы, чтобы оценить общую выживаемость после предварительного циторедуктивного вмешательства и HIPEC как первый шаг в комплексном подходе

к лечению распространенного первичного ЭРЯ или его рецидива, включающего локо-регионарное и системное лечение.

Исследование №1: первичное лечение III-IV стадии ЭРЯ при помощи CRSP + HIPEC + адъювантная системная химиотерапия. (Deraco M. et Others: *Gynecologic Oncology* 122 (2011) 215–220). Женщины (26чел.) с III-IV стадией ЭРЯ были направлены в 4 итальянские клиники для проведения циторедуктивного хирургического лечения и HIPEC закрытым способом с использованием цисплатина и доксорубина. Там им было проведено 6 курсов системной химиотерапии карбоплатин (AUC 6) + паклитаксел (175 mg/m²).

Результаты. Макроскопически полная циторедукция была достигнута у 15 пациенток, у 11 осталось минимальная резидуальная болезнь (очаги ≤ 2.5 mm). Серьезные осложнения возникли у 4х пациенток, с послеоперационной летальностью в одном случае. После средней продолжительности наблюдения на протяжении 25 мес: общая 5-летняя выживаемость составила 60,7%, а 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 15,2% (медиана 30 мес).

Исследование №2: лечение рецидивного ЭРЯ при помощи CRSP + HIPEC + адъювантная системная химиотерапия (Deraco and Others. *BJOG* 2012;119:800–809). 56 пациентам проведено 57 комбинированных процедур. Средний возраст пациенток составил 55,2 лет (интервал от 30 до 75лет). Среднее значение индекса перитонеального канцероматоза составило 15,2 (от 4 до 30).

Результаты. У 47 пациенток после операции

оставались микроскопические очаги резидуальной опухоли (объем циторедукции CC-0), у 7 пациенток размер резидуальных узлов составил < 2.5 mm (CC-1), у одной пациентки размер резидуальных узлов составил > 2.5 mm (CC-2). Серьезные осложнения возникли у 15 пациенток (26,3%), трое умерли после проведения процедуры (5,3%). Медиана наблюдения в последующее время составила 23,1 мес. Средняя общая выживаемость и безрецидивная выживаемость составила 25.7 (95% CI 20.3–31.0) и 10.8 (95% CI 5.4–16.2) месяцев соответственно. 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составили 23% и 7% соответственно. Независимыми прогностическими факторами, затрагивающими уровень общей выживаемости согласно многофакторному анализу являлись: статус ECOG, уровень сывороточного альбумина до операции, и объем циторедукции.

ВЫВОДЫ

Циторедуктивная хирургия с интраперитонеальной химиотерапией и гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия обеспечивают многообещающие результаты по лечению пациенток с распространенным первичным или рецидивным ЭРЯ. Стратегия комбинированного лечения может принести пользу множеству пациенток, больше, чем стандартное циторедуктивное хирургическое лечение без гипертермической химиоперфузии. Эти данные требуют дальнейшего подтверждения в серии проспективных рандомизированных исследований.

ТЕЗИСЫ РАБОТ

XVI РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС 2012

Содержание

ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	2S
РАК ЛЕГКОГО И ТРАХЕИ	13S
РАК ПИЩЕВОДА	17S
ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ	18S
ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ.....	21S
ОНКОУРОЛОГИЯ.....	25S
ОПУХОЛИ КОСТЕЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ	29S
ОПУХОЛИ ЦНС	31S
РАЗНОЕ	34S

Тезисы работ публикуются в авторской редакции.

ЭКСПРЕССИИ И МЕТИЛИРОВАНИЕ ПРОМОТОРОВ ГЕНОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ В ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Н.В. Литвяков, М.М. Цыганов, Е.Ю. Гарбуков, Е.В. Денисов, Е.М. Слонимская, Н.В. Чердынцев
 ФГБУ НИИ онкологии СО РАМН, Томск

Ранее был установлен факт взаимосвязи с эффектом неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) рака молочной железы (РМЖ) вектора изменения экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости (МЛУ): ABCB1, ABCG2, GSTP1 и MVP в опухоли в процессе лечения. У больных с частичной регрессией в процессе НАХТ экспрессия генов МЛУ снижалась, в то время как у больных со стабилизацией и прогрессирующим – экспрессия генов МЛУ повышалась (Литвяков Н.В. и др., 2011). Регуляция экспрессии генов МЛУ может быть связана с метилированием промоторных регионов этих генов.

Цель исследования. Оценка экспрессии и метилирования промоторных участков генов ABCB1, ABCG2, GSTP1 и MVP в опухоли молочной железы в процессе НАХТ.

Материал и методы. В исследование были включены 80 больных РМЖ T1-4N0-3M0 с комбинированным лечением, включающим 2-4 курса НАХТ. Из биопсийного материала до лечения и операционного материала после НАХТ выделяли мРНК. Экспрессию оценивали при помощи qPCR. ДНК выделяли из операционного материала. Анализ статуса метилирования CpG в промоторных областях генов МЛУ осуществляли при помощи метил-чувствительной ПЦР с рестриктазой HpaII. Дополнительно анализ статуса метилирования промоторной области гена ABCB1 осуществляли посредством секвенирования с бисульфитной конверсией.

Результаты. Было установлено, что если промоторы генов ABCB1, ABCG2, GSTP1, MVP деметилированы, то у 90% пациентов наблюдается высокий уровень экспрессии данных генов до и после НАХТ и в 80% случаев повышение экспрессии в процессе НАХТ. Обратная картина отмечается при метилированных промоторах этих генов. Для промотора гена ABCB1 секвенированием с бисульфитной конверсией было показано, что количество метилированных CpG пар в промоторной области гена ABCB1, находится в тесной взаимосвязи с уровнем экспрессии данного гена. Наличие 1 – 2 метилированных цитозинов в составе CpG ассоциировано с высокой экспрессией ABCB1, варьирующей в пределах 2-8. Присутствие более 2 метилированных CpG приводило к снижению экспрессии ABCB1 до 0-1. Интересно отметить, что высокая экспрессия ABCB1 наблюдалась в одном случае РМЖ с 4 метилированными CpG. Однако, в этом случае установлено наличие точечной мутации G>C, вероятно провоцирующей повышенную амплификацию ABCB1.

Работа поддержана грантом ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы по теме «Оптимизация стратегии химиотерапии рака молочной железы на основе факторов химорезистентности и химиочувствительности» 2012-1.1-12-000-2009-8088

РАДИКАЛЬНЫЕ РЕЗЕКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПЛАСТИКОЙ ПРИ РАКЕ

Д.Д. Пак, Е.А. Рассказова

ФГБУ МНИОИ им.П.А.Герцена, Москва

Задача исследования: изучить возможность выполнения пластических операций при раке молочной железы (РМЖ) после радикальной резекции.

Материалы и методы: радикальная резекция молочной железы – классическая органосохраняющая операция, при которой удаляют от ¼ до 1/3 ткани молочной железы с опухолевым узлом и регионарным лимфатическим узлами. Для реконструкции объема молочной железы используют аутоотрансплантаты (большая грудная мышца и широчайшая мышца спины) и собственные ткани молочной железы.

Результаты: в МНИОИ им.П.А.Герцена в период с 2008 по 2011 г 502 больным РМЖ выполнены радикальные резекции с первичной реконструкцией. Средний возраст больных 49,6 лет. Начальные стадии РМЖ составили 77,7%, местно-распространенные 22,3%. В 90% проведено комбинированное лечение, только в 10% хирургическое лечение.

В 49,6% выполнили только радикальную резекцию, в 21,3% восстановление молочной железы – большой грудной мышцей, в 22,2% – фрагментом широчайшей мышцей спины, в 6,9% – онкопластические операции, которые подразумевают перемещение собственных тканей молочной железы для устранения косметического дефекта. Онкопластические операции выполняют в зависимости от локализации опухолевого узла и достаточного размера молочной железы

по разным методикам.

Время до проведения лучевой терапии и лекарственного лечения пластические операции не удлиняют. Косметические результаты после органосохраняющих операций с пластикой в 50,1% отличные, в 41,3%, удовлетворительные в 8,6%. Сохранение молочной железы является методом реабилитации пациенток, улучшает социальную адаптацию, уменьшает процент инвалидности. Ранние послеоперационные осложнения диагностированы у 4,1%, поздние у 6,3% пациенток.

Выводы: радикальная резекция молочной железы при раке с одномоментной реконструкцией является радикальной операцией и улучшает качество жизни больных. С помощью разных методов реконструкции в 91,4% случаев достигают отличных и хороших косметических результатов.

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ СИСТЕМНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ИММУНОФЕНОТИП РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. Куник, И.Н. Бондаренко, В.Ф. Завизон, А.И. Асеев

Кафедра онкологии и медицинской радиологии ГУ «ДМА» МОЗ Украины, г. Днепропетровск

Ориентиром для выбора тактики медикаментозного лечения при раке молочной железы служит первичный иммуногистохимический (ИГХ) статус, при появлении рецидива повторный ИГХ статус определяется редко. Лечебная тактика, как правило, выбирается с учетом первичного исследования. Кроме того, клинические наблюдения последних лет свидетельствуют, что во время системного лечения нередко изменяется фенотип опухоли.

Задача исследования: определить частоту изменений иммунофенотипа опухоли в процессе лечения и метастазирования, изучить зависимость между выявленными изменениями, методами воздействия на опухоль и особенностями заболевания.

Материалы и методы: ИГХ статус опухоли исследовался у двух групп пациентов. Первую группу составили пациенты с первичным типом рака молочной железы, получившие неоадъювантное лечение стандартными методами. Повторное определение молекулярного типа опухоли проводилось после операции. Вторую группу составили пациенты с метастатическим типом заболевания. Ретроспективно проанализированы истории болезни 67 больных. Больные проходили обследование и комплексное лечение стандартными методами, включающими химиотерапию, гормонотерапию, таргетную терапию, лучевую терапию и оперативное лечение. Полученные данные подлежали статистической обработке.

Результаты: Ретроспективно проанализированы истории болезни 67 больных. У 30 пациентов (44,78%) определялись изменения иммуногистохимического статуса опухоли. Из них 16 случаев наблюдались в группе пациентов с первичным типом рака и 14 случаев – в группе пациентов с метастатическим типом заболевания. Были выделены факторы, оказывающие достоверное влияние на изменение ИГХ статуса в процессе лечения для двух групп пациентов. К ним относится первичный молекулярный тип опухоли (наибольшую тенденцию к изменению в нашем регионе имел люминальный В тип); наличие таргетной, лучевой терапии в анамнезе; репродуктивный статус женщины на момент выявления заболевания; степень дифференцировки опухоли; место взятия биопсии.

Выводы: Полученные результаты свидетельствуют о необходимости введения в обывденную практику повторного ИГХ исследования опухолевых очагов.

ПУНКЦИОННАЯ БИОПСИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ФИБРОАДЕНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.А. Агафонкин

Республиканский клинический онкологический диспансер, Чебоксары.

Задача исследования. Определить информативность метода тонкоигольной пункционной биопсии в диагностике фиброаденомы молочной железы.

Материалы и методы: Обследовано 107 пациенток республиканского онкологического диспансера с подозрением на фиброаденому молочной железы. Всем пациенткам выполнялась пальпация, ультразвуковое сканирование, тонкоигольная аспирационная биопсия, экцизия опухоли, 48 больным была выполнена маммография.

Результаты. Проведен анализ результатов 144 пункционных биопсий опухолей молочной железы. Всего пунктировано 125 опухолей. Каждая опухоль пунктирована от 1 до 3 раз. В 122 случаях пункти-

рована фиброаденома. После патогистологического исследования новообразований в 108 случаях диагностирована фиброаденома, в 2 — рак молочной железы, в 12 — узловая мастопатия, в 2 — липома, в 1 — хронический мастит. По результатам пункционной биопсии фиброаденома была достоверно верифицирована в 23 случаях, 17 заключений трактованы как истинноотрицательные, 5 были ложноположительными, 99 цитологических заключений оказались ложноотрицательными. Диагностическая чувствительность метода пункционной биопсии в диагностике фиброаденомы молочной железы составила 18,85%, специфичность — 77,3%, диагностическая эффективность — 48%. Чувствительность диагностического комплекса, включающего пальпацию, ультразвуковое сканирование и маммографию, в диагностике фиброаденомы составила 96%, что существенно превосходит диагностические характеристики метода пункционной биопсии.

Выводы. Следует поставить под сомнение целесообразность выполнения пункционной биопсии при фиброаденомах молочной железы, диагностированных методами пальпации, ультразвукового сканирования и маммографии, что позволит существенно снизить количество пункционных биопсий и приведет к уменьшению нагрузки как на цитологическую лабораторию, так и на врачей-онкологов консультативного звена.

УСКОРЕННОЕ ГИПЕРФРАКЦИОНИРОВАНИЕ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

Г.Г.Аминов, А.Г.Золотков, А.Б.Оркина, И.А. Гулидов, Ю.А.Рагулин, И.А.Жарикова, Е.В. Горанская.

ФГБУ МРНЦ Минздрава России, Обнинск

Задача исследования. Провести сравнительную оценку эффективности режима ускоренного гиперфракционирования у больных местнораспространенным раком молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы: Представлены результаты лечения 172 больных РМЖ, получивших радикальный курс фотонной лучевой терапии в качестве компонента комплексного лечения. В основной группе (n=66) облучение проводили ускоренным курсом с дневным дроблением дозы (1,5Гр+1,5Гр). СОД на стерильную подключичную зоны - 51Гр (изозффективно 60 Гр), на молочную железу - 60Гр (изозффективно 70 Гр). Больным контрольной группы (n - 106) проводили конвенциональную лучевую терапию (РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 60 Гр). В обеих группах на фоне лучевой терапии проводили 2 курса ПХТ, в последующем всем пациенткам проводили от 4 до 6 курсов ПХТ по схемам FAC/ATAH. В контрольной группе IIIA стадия выявлена у 27 пациенток (25,5%), IIIB у 67 (63,2%), IIIC стадия у 12 (11,3 %). В основной группе стадия ША у 7 пациенток (10,3%), ШВ — у 53 (80,4%) и IIIC стадия - у 6 (9,1%). Через месяц после окончания лечения проводили оценку его эффективности, при согласии пациентки и отсутствии противопоказаний выполняли радикальную мастэктомию.

Результаты. Оценка ранних и поздних местных лучевых реакций и повреждений в обеих группах показала, что использование ускоренного курса фотонной терапии в комплексном лечении не привело к снижению качества жизни по сравнению с контрольной группой.

Полная регрессия опухоли в основной группе отмечена в 25,7% случаев, в контрольной лишь в 0,9% наблюдений ($p<0,001$). В то же время, в основной группе отсутствие значимого эффекта со стороны опухоли отмечено только в 13,6% случаев, в контрольной группе у 50,9% пациенток регрессия опухоли была менее 50%. Пятилетняя общая выживаемость при использовании ускоренного режима лучевой терапии возросла на 18,7 % ($P<0,02$). Рецидивы в течение 5 лет наблюдения выявлены лишь у 5 (7,6%) больных основной группы, в контрольной группе данный показатель составил 36,3% ($p<0,005$).

Выводы. Использование облучения в режиме ускоренного гиперфракционирования в комплексном лечении больных РМЖ IIIст. позволяет повысить его эффективность, не снижая качества жизни больных.

ИММУНОФЕНОТИП ОТЕЧНО-ИНФИЛЬТРАТИВНОЙ ФОРМЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.И.Беришвили, К.П.Лактионов, Н.В.Левкина, Т.М.Кочоян, Р.А.Керимов, А.Л.Арзуманян

РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

Задача исследования. Установить иммунофенотипические особенности отечно- инфильтративной формы рака молочной железы, имеющие прямую связь с опухолевой прогрессией и противоопухолевым иммунитетом, а также уровни и субпопуляции иммуноком-

петентных клеток, инфильтрирующих РМЖ.

Материалы и методы: В исследование вошли 35 больных отечно-инфильтративной формой рака молочной железы, получавших лечение в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, с 2006 по 2009 гг. Исследование проведено с помощью панели моноклональных антител.

Результаты. Экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости I класса была высокой и составила 67%. Вместе с тем, в 20% случаев при полном отсутствии молекул HLA I на опухолевых клетках выявлялись молекулы HLA II. Молекулы MUC-1 определялись почти в 100% случаев. Что касается взаимосвязи между различными субпопуляциями лимфоцитов, следует отметить, что выраженность общей лейкоцитарной инфильтрации сопровождается достоверным нарастанием уровней инфильтрации субпопуляциями Т-клеток, включая Т-киллеры и Т-хелперы. Взаимосвязей с В-лимфоцитами, СВ16-клетками и макрофагами не установлено.

Выводы. Особенности экспрессии иммунологических маркеров на клетках отечно- инфильтративной формы рака молочной железы касаются в основном молекул HLA II. Максимальная частота мономорфной экспрессии HLA II наблюдается при MUC-1, а выраженность общей лейкоцитарной инфильтрации сопровождается достоверным нарастанием уровней инфильтрации субпопуляциями Т-клеток, включая Т-киллеры и Т-хелперы.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАКСАНОВ В АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ I-III СТАДИИ.

Л.В. Болотина, Т.И. Дешкина.

МНИОИ им. П.А. Герцена, г. Москва

Цель исследования: Изучить отдаленные результаты лечения пациенток с резектабельными формами рака молочной железы (РМЖ) после проведения адъювантной химиотерапии (АХТ) на основе препаратов таксанового ряда, в зависимости от распространенности процесса и молекулярно – генетического подтипа опухоли.

Материалы и методы: В исследование включена 71 пациентка в возрасте от 29 до 60 лет (средний возраст составил 43 года). Распределение по стадиям заболевания представлено следующим образом: I стадия – 9 пациенток, IIA ст – 21, IIIB ст – 12, IIIC ст – 19 и IIIC ст – 10 пациенток. Люминальный тип А опухоли диагностирован у 13 пациенток (18%), люминальный В – 14 (20%), HER2-тип – 14 (20%), triple-negative – 30 (42%).

Всем пациенткам в первом этапе комбинированного лечения выполнялось хирургическое вмешательство в объеме: радикальной мастэктомии по Маддену/ радикальной резекции/ подкожной мастэктомии. Через 4-6 недель после хирургического лечения пациенткам начиналось проведение АХТ по одной из альтернативных схем: АТ, ТАС или АС-Т. Далее при наличии показаний выполнялась дистанционная лучевая терапия с последующей гормонотерапией и/или терапией трастузумабом.

Результаты: В настоящее время под наблюдением находится 58 пациенток, завершивших весь комплекс лечения. Период наблюдения составляет от 3 месяцев до 6 лет. Без признаков прогрессирования заболевания находится 6 из 7 пациенток при I стадии заболевания, 12 из 14 – при IIA ст, 8 из 11 – при IIIB ст, 8 из 16 – при IIIC ст и 3 из 6 - при IIIC стадии заболевания. В большинстве случаев прогрессирование наступало в течение года после окончания лечения за счёт появления отдаленных метастазов. При этом следует отметить, что практически все прогрессировавшие пациентки с III стадией заболевания (т.е. при поражении 4 и более регионарных л/у) относились к неблагоприятным с прогностической точки зрения молекулярно – генетическим подтипам РМЖ (люминальный тип В, HER2-тип и triple-negative) и использование таксанов в данной ситуации не привело к улучшению отдаленных результатов лечения по сравнению со стандартными антрациклиновыми режимами.

Выводы: Промежуточный анализ исследования демонстрирует обнадеживающие результаты лечения у пациенток с прогностически неблагоприятными формами РМЖ в случае локализованного заболевания (при поражении менее 4 л/у), чего нельзя сказать о более распространенном процессе.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА (ХБС) У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КОСТИ СКЕЛЕТА

В.Г. Москин, Л.М.Когония, В.С.Мазулин

Кафедра онкологии и торакальной хирургии ФУВ МОНИКИ им.М.Ф.Владимирского

Задачи исследования: сравнение эффективности и переносимости 2 режимов введения внутривенной формы Клодроната, а

также возможность и результаты замены бисфосфонатов.

Материалы и методы: с 2009 по 2012гг. было включено 50 пациентов в возрасте от 18 до 77 лет, с морфологически верифицированным Раком молочной железы и, как минимум, одним рентгенографически подтвержденным, очагом поражения костной ткани; прогнозируемой продолжительностью жизни более 6 месяцев; общесоматическим статусом по шкале Карновского не ниже 50%; нормокальциемией или бессимптомной гиперкальциемией.

Больные были рандомизированы на следующие 2 группы:

1-я: 25 пациентов: получавшие до начала исследования Золендроновую кислоту 4 мг в/в каждые 28 дней не менее 3-х месяцев + Клодронат по 300 мг в/в капельно в течение 5 дней ежедневно, с интервалом 3 недели в течение не менее 9 месяцев;

2-я: 25 пациентов: получавшие до начала исследования Золендроновую кислоту 4 мг в/в каждые 28 дней не менее 3-х месяцев + Клодронат по 1500 мг в/в капельно 1 раз в 28 дней не менее 9 месяцев.

Результаты: у больных ранее получавших в 1-й линии бисфосфонаты по поводу ХБС зафиксировано стойкое уменьшение более в 68% случаев. После замены препарата 1-й линии, которая была продиктована фармакоэкономической ситуацией того времени, отмечено стойкое удержание достигнутого снижения ХБС в течение 12 месяцев: в 1-й группе – у 96% пациентов; во 2-й группе – у 92%. Отмечена удовлетворительная переносимость обоих режимов введения Клодроната, явлений гиперкальциемии и клинически значимой ХПН не наблюдалось.

Выводы: применение Клодроната во 2-й линии терапии бисфосфонатами продемонстрировало равную эффективность с бисфосфонатами 1-й линии. Переносимость обоих режимов введения Клодроната удовлетворительная.

СОЧЕТАНИЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ И АДЬЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ. ВЛИЯНИЕ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

А.П. Дмитренко, Е.Э. Глузов, Н.А. Толмачева, Ю.Н. Кучин.
Областной онкологический диспансер, Ростов-на-Дону.

Задача исследования. На основании ретроспективного материала (n=1448) оценить влияние сочетанного использования неoadьювантной (НАЛТ) и адьювантной (АЛТ) лучевой терапии на выживаемость больных раком молочной железы (РМЖ).

Материал и методы. Больные, наблюдавшиеся в диспансере в период 1990-2004 г. НАЛТ и АЛТ проводилась в режиме классического фракционирования дозы. Для сравнительного анализа выживаемости выделено 4 группы: группа №1 – больные, перенесшие только НАЛТ (n=138), группа №2 – больные, перенесшие только АЛТ (n=668), группа №3 – больные, перенесшие сочетание НАЛТ и АЛТ (n=513), группа №4 (контрольная) – больные, не имевшие лучевой терапии (n=129). Анализ выживаемости проведен с использованием метода Каплана-Мейера.

Результаты. При распространенности опухолевого процесса T1-3N0-3M0 наиболее высокую выживаемость демонстрировали больные, перенесшие лучевую терапию лишь в качестве адьювантного воздействия (АЛТ). При распространенности опухолевого процесса T4N0-2M0 наиболее высокую выживаемость демонстрировали больные, перенесшие лучевую терапию лишь в качестве неoadьювантного воздействия (НАЛТ), различия достоверны при сравнении с контролем (p=0,012) и больными, перенесшими сочетание НАЛТ и АЛТ (p=0,024). В выборках с распространенностью опухолевого процесса T2N0M0 и T2N1-3M0 выявлены латеральные отличия выживаемости: при правостороннем РМЖ больные, перенесшие в сочетании НАЛТ и АЛТ, демонстрировали достоверно более низкую выживаемость, чем больные, перенесшие только АЛТ, соответственно, p=0,048 и p=0,00026.

Выводы. Сочетанное использование НАЛТ и АЛТ достоверно не улучшает выживаемость больных РМЖ. Сочетанное использование НАЛТ и АЛТ достоверно снижает выживаемость больных правосторонним РМЖ с распространенностью опухолевого процесса T2N0-3M0.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ СТАТУС: ФОКУС НА ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ОПУХОЛИ

В.А. Ерёмин, М.Е. Евсеева, Т.В. Яценко и К.В. Хурцев
Ставропольская государственная медицинская академия, краевого клинического онкологического диспансера, Ставрополь
Задача исследования. Оценить морфологические особенности рака молочной железы (РМЖ) с учётом фенотипических признаков

пациентов трудоспособного возраста.

Материал и методы. 74 женщины в возрасте от 32 до 55 лет с верифицированным диагнозом РМЖ разделены на 2 группы в зависимости от числа выявленных стигм дизэмбриогенеза: 1-я гр. – до 3х стигм; 2-я гр. – 4 и более стигмы. Наличие фенотипических признаков соединительнотканной (СТ) недостаточности по типу различных морфодисплазий выполнялось с учетом Национальных рекомендаций по диагностике наследственных нарушений СТ (Москва, ВНОК, 2009). Проводилось гистологическое исследование на предмет формы рака, степени его злокачественности, наличия или отсутствия круглоклеточной инфильтрации по периферии узла или в самом узле, степени распространения по прилежащей ткани с особым акцентом на наличие опухолевых элементов в кровеносных и/или лимфатических сосудах, а также в области краев резекции (при выполнении органосохраняющей операции). Оценивались тканевые фоновые процессы – вариант фиброзно-кистозной болезни, фокусы рака in situ, степень патоморфоза опухоли. Использовалась Международная гистологическая классификация опухолей и опухолеподобных процессов МЖ (Женева, ВОЗ, 2-е изд., 1981; русская версия 1984). Для статистической оценки достоверности различий указанных гистологических признаков между 1 и 2 гр. применялся критерий Хи-квадрат (пакет программ BIOSTAT).

Результаты. В 1й гр. пациенток без признаков недостаточности СТ достоверно чаще встречалась дольковая форма РМЖ (35,2%). Во 2й же группе с признаками системной дисфункции СТ достоверно чаще отмечался инфильтративный протоковый тип роста (38,2%). Среди последнего контингента достоверно чаще регистрировалась высокая степень злокачественности (29,2%). По частоте встречаемости умеренной степени злокачественности достоверной разницы не выявлено.

Выводы. РМЖ у носительниц фенотипических маркеров СТ недостаточности отличается определённым своеобразием, свидетельствующим об определённой склонности этой категории пациенток к появлению некоторых инфильтративных и низкодифференцированных его форм. Эти данные создают базу для дальнейшего изучения роли фенотипических особенностей женщин в развитии у них РМЖ, его своевременной диагностике и разработке дифференцированных подходов к лечению с учётом конституционально-наследственных показателей.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДИНАМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ ПРИ УЗЛОВОЙ ФОРМЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.А. Злобнова, Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков
ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского», г. Саратов

Задача исследования. Изучить динамические сдвиги показателей провоспалительных и воспалительных цитокинов в крови больных узловой формой рака молочной железы (РМЖ) на ранних и метастатических стадиях развития заболевания.

Материалы и методы. Концентрацию цитокинов интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-10 (IL-10), фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) определяли в сыворотке крови на иммуноферментном анализаторе «СтатФакс» (Москва) с помощью иммуноферментных тест-систем, основанных на «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Новосибирск) в соответствии с инструкцией фирмы производителя ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Все исследования проводились в момент поступления пациенток в стационар, до проведения лечебных мероприятий.

Результаты. В исследование были включены 68 пациенток с узловой формой РМЖ (морфологически инфильтративно-протоковая форма) на начальных (T1-2N0M0) и метастатических (T1-3N1-2M0) стадиях распространения неоплазии, находившихся на лечении в клинике факультетской хирургии и онкологии ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава (на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II» ОАО «РЖД») за период с 2009 по 2011 гг. Как показали результаты исследования у пациенток на начальных стадиях развития РМЖ имели место изменения цитокинового статуса, проявляющиеся повышением уровня в крови IL-1, IL-8, IL-10 и TNF-α. Значение IL-6 оставалось в пределах нормальных величин. Распространение неоплазии за пределы первичного очага (метастатические стадии болезни) неизменно сочеталось с более выраженными нарушениями цитокинового профиля крови, на что указывало более резкое повышение содержания в крови IL-1, IL-8, IL-10 и TNF-α. Также впервые отмечено возрастание уровня IL-6 в крови.

Выводы. Мониторинг показателей содержания в крови IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 и TNF-α может быть использован в качестве объектив-

ного критерия степени распространения неоплазии при РМЖ. Одним из важных признаков метастазирования опухолевых клеток является повышение уровня IL-6, не свойственной ранним стадиям развития заболевания.

ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ КЛЕТКАМИ КАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ В РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФОУЗЛЫ

К.В. Конышев, А.А. Бриллиант, С.В. Сазонов

Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург

Задачи исследования. Определить наличие и частоту изменения статуса опухолевых клеток регионарных метастазов при ИГХ-исследовании рецепторов к гормонам по сравнению с первичным очагом рака молочной железы.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе лаборатории патоморфологии ГБУЗСО ИМКТ. В исследование включили 55 случаев рака молочной железы у женщин, имеющих метастазы в регионарные лимфоузлы, до операции не подвергавшихся химио- или радиотерапии. Оценивались частота и структура изменений рецепторного статуса при метастазировании. Проводилось ИГХ-исследование операционного материала первичной опухоли и лимфоузлов, имеющих метастазы, по стандартным протоколам. Применялись клоны антител к рецепторам эстрогена (ER, clone 1D5, Dako) и прогестерона (PgR636, Dako). Препараты оценивали по Allred Scoring Guideline. Сравнивались позитивные (TS 3 и более) и негативные (TS=0 или 2) варианты экспрессии. В исследование вошли больные с разным количеством пораженных лимфоузлов. 41,8% (23) больных имели один пораженный лимфоузел, 30,9% (17) – два, 5,5% (3) – три, 10,9% (6) – четыре, 5,5% (3) – пять, 1,8% (1) – семь, 1,8% (1) – восемь, 1,8% (1) – одиннадцать пораженных лимфоузлов.

Результаты. Из 55 исследованных случаев в 3 (5,45%) обнаружено изменение ER-статуса с негативного на позитивный, в 7 (12,73%) изменение PgR-статуса с негативного на позитивный, в 2 (3,64%) изменение ER-статуса с позитивного на негативный, в 4 (7,27%) изменение PgR-статуса с позитивного на негативный. В остальных случаях (90,91% для ER и 80,0% для PgR) изменение рецепторного статуса не наблюдалось. Из 15 случаев, где было обнаружено изменение рецепторного статуса, в 14 изменение демонстрировали 50% и более пораженных лимфоузлов. В 1 случае имелось изменение и ER, и PgR-статуса, в 14 – статуса рецепторов к одному из гормонов.

Выводы. В 27% случаев (15 из 55) зафиксировано изменение результата ИГХ-исследования уровня экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в клетках карциномы молочной железы при метастазировании. При этом возможно изменение как ER-, так и PgR-статуса при метастазировании, как в сторону появления при отрицательном статусе первичного очага, так и в сторону исчезновения при положительном статусе.

КУБАНСКИЙ «ОНКОПАТРУЛЬ» В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПОВЫШЕНИИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Казанцева М.В.

ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1 министерства здравоохранения Краснодарского края», Краснодар

Задача исследования. Провести оценку результатов нового профилактического проекта «Онкопатруль» в ранней диагностике злокачественных новообразований молочной железы в Краснодарском крае.

Материал и методы. С 2011 г. по 2012 г. состоялось 15 выездов «Онкопатруля». Двадцать маммологов осуществляли консультативный прием всех желающих, по показаниям проводилась ультразвуковая диагностика и маммография на передвижной маммографической установке. Для населения онкологами прочитаны лекции по профилактике злокачественных новообразований молочной железы. Женщинам раздавались буклеты профилактического направления. Каждая женщина имела возможность пройти обучение по самообследованию молочных желез на муляже.

Результаты. Маммологами в течение всех выездов осмотрено 22784 женщины. У 634 человек (2,8% осмотренных) выявлены предопухолевые заболевания. Подозрения на рак обнаружены в 0,6% случаев (129 человек) от всех обследованных женщин. После цитологической верификации диагноза злокачественный характер опухоли в 0-I-IV стадиях заболевания был подтвержден в 98 случаях (76,0%), из них в 4-х случаях выявлен рак in situ. У остальных 31 женщины после проведенного цитологического исследования

был выставлен диагноз «узловая форма мастопатии». Больные в 0-I-II стадиях опухолевого процесса составили 90,8% (89 человек) от всех выявленных пациенток с гистологически подтвержденным диагнозом рака молочной железы. Специальное лечение по радикальной программе проведено в 95,6% случаях (у 94 женщин).

Выводы. Увеличение выявляемости рака молочной железы в ранних стадиях заболевания на акциях «Онкопатруль» позволило выполнить 51,1% органосохраняющих операций, тогда как традиционно в Краевом маммологическом центре органосохраняющие операции составляют лишь 25,0% в структуре оперативных вмешательств ($p < 0,05$). Таким образом, новый профилактический проект «Онкопатруль» показал, что сочетание культурного, образовательного наряду с профилактическим и медицинским компонентами является наиболее эффективным комплексом профилактических мероприятий для более активной посещаемости их населением, что в итоге приводит к повышению уровня диагностики онкологических заболеваний молочной железы в ранних стадиях.

ВЛИЯНИЕ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ НА РАЗВИТИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ.

Кедрова Е.В.

Краснодарский краевой онкологический диспансер №1.

Маммологическое отделение, г. Краснодар

Задачи исследования: влияния экстирпации матки на формирование опухоли в молочной железе.

Материалы и методы: Обследовано 300 пациенток в возрасте 40-50 лет с диагнозом: Образование молочной железы неуточненной этиологии. Проведен ретроспективный анализ историй болезни этих женщин.

Методы исследования: полное клинико-лабораторное обследование пациенток, для уточнения состояния молочных желез - пальпация, ультразвуковое сканирование, маммография (по показаниям), пункционная биопсия и цитологическое исследование пунктата, оперативное лечение, гистологическое исследование.

Результаты: У 105 пациенток выявлены незлокачественные заболевания органов репродуктивной системы (группа 1). У 135-состояние после экстирпации матки, при этом у 103 из них придатки были сохранены (группа 2).

Всем пациентам выполнено хирургическое лечение молочных желез с последующим гистологическим исследованием. В первой группе выявлены следующие гистологические данные: у 35 пациенток – фиброаденома, у 45 - узловая мастопатия с пролиферацией, у 3- внутрипротоковая папиллома, у 22- рак молочной железы. При этом во второй группе: у 40 – фиброаденома, 9 – узловая мастопатия, 6- внутрипротоковая папиллома, у 48 – рак молочной железы.

На основании полученных данных можно предположить, что при отсутствии матки основным объектом воздействия гормонов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы становятся молочные железы, где происходит активация пролиферативных процессов. Постоянная изменчивость морфофункциональных структур и высокая степень чувствительности эпителия молочных желез к гормональным воздействиям приводят к увеличению числа заболеваний молочных желез.

Выводы: женщины, перенесшие экстирпацию матки без придатками, относятся к группе риска по развитию рака молочных желез.

ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ГЕНОВ МИКРОРНК, УЧАСТВУЮЩИХ В ОНКОГЕНЕЗЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА.

Козлов В.В. 4, Веряскина Ю.А. 1,2, Ахмерова Л.Г. 1, Буренкова Н.Н. 5, Титов С.Е. 6, 1, Иванов М.К. 6, Войццкий В.Е. 4, Сидоров С.В. 5, Гуляева Л.Ф. 3, Колесников Н.Н. 1, Жимулев И.Ф. 1 1 Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, 2 Институт лазерной физики СО РАН, 3 ФГБУ Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики СО РАН, 4 ГБУЗ НСО Новосибирский областной онкологический диспансер, 5 МБУЗ Горьковская Клиническая Больница №1 г. Новосибирск, 6 ЗАО Вектор-Бест, г. Новосибирск.

Задача исследования. Исследование роли некоторых микроРНК в канцерогенезе молочной железы у человека, сравнительный анализ изменения уровня их экспрессии в норме и при злокачественных образованиях, и после различной неоадьювантной терапии.

Материалы и методы. Методом ПЦР в реальном времени анализировали профиль экспрессии пяти онкогенных микроРНК – miR-21, miR-221, miR-222, miR-155, miR-146b и одной микроРНК, относящейся

к туморсупрессорным - miR-205, в злокачественных опухолях молочной железы без лечения и после неоадьювантной терапии. Всего проанализировано 35 образцов с диагнозом протоковый инфильтрирующий рак.

Результаты. Увеличение экспрессии miR-21 ассоциировано с неблагоприятным развитием злокачественного новообразования. Результаты исследования показали увеличение уровня экспрессии miR-21 порядка 10 раз в опухолевой ткани, по отношению к нормальной ткани, взятой у того же пациента ($p=0.001$). В исследовании так же выявлено увеличение уровня экспрессии miR-155 в опухолевой ткани порядка 20 раз, по отношению к нормальной ткани, взятой у того же пациента ($p=0.003$). Выявлено уменьшение уровня экспрессии miR-205 в опухолевой ткани порядка 20 раз, по отношению к нормальной ткани, взятой у того же пациента ($p=0.005$). Ген MIR-146b, расположен в межгенной области 10 хромосомы, является онкогеном и показывает увеличение экспрессии в злокачественных новообразованиях порядка 2 раз ($p=0.005$). Выявлен уникальный профиль экспрессии всего набора микроРНК, в зависимости от типа и интенсивности проводимого предоперационного лечения.

Выводы. Мы показали, что существует различие между экспрессией вышеуказанных микроРНК при инфильтрирующем протоковом раке молочной железы по сравнению с нормой. Также микроРНК могут быть использованы в качестве контроля на проводимую неоадьювантную терапию.

ДИАГНОСТИКА ПРОТОВОЙ КАРЦИНОМЫ IN SITU МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ РОСТОМ

*Л.Н. Коростелева, А.Д. Макаров, Д.С. Коростелев
Республиканский маммологический центр КДЦ ГБУ РБ №1-НЦМ,
МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, РС (Я)*

Задачи исследования. Улучшение ранней диагностики ранней рака молочной железы, выявление минимальных и клинически скрыто протекающих форм заболевания.

Материал и методы. В специализированном маммографическом кабинете проводится комплексная лучевая диагностика заболеваний молочных желез на аппаратуре фирмы «Siemens»: цифровая маммографическая система «MAMMOMAT INSPIRATION» с томографической установкой и приставкой для стереотаксической биопсии, ультразвуковая диагностическая система Automated Breast Volume Scanner (ABVS) «ACUSON S2000», ультразвуковой диагностический аппарат «ACUSON 300». Для морфологической верификации диагноза выполняется прицельная биопсия патологических очагов под контролем УЗИ или стереотаксическая биопсия (до 10 образцов).

Результаты. Протоковая карцинома in situ (ductal carcinoma in situ - DCIS) часто это минимальная опухоль с ограниченным распространением. При субклинической форме выявляется только при маммографии. DCIS нередко представлена очаговыми скоплениями кальцинатов на фоне локального уплотнения ткани молочной железы и, реже, только деформацией тяжистого рисунка. DCIS может иметь мультифокальный рост, когда выявляются множественные микрокальцинаты, расположенные сегментарно, вовлекая в процесс два и более квадранта молочной железы. В нашем клиническом наблюдении у пациентки 48 лет цифровой томосинтез выявил в левой молочной железе на границе верхних квадрантов сегментарное расположение множественных плеоморфных микро- и макрокальцинатов в проекции нескольких протоков и их ветвей на протяжении более 4 см, некоторые из них визуализировались в виде скоплений в субареолярной области. Заподозрен протоковый рак молочной железы. Морфологическое исследование послеоперационного материала (секторальная резекция) подтвердило диагноз, выявлены множественные очаги протоковой карциномы in situ без признаков инвазии в большом числе гистологических срезов. Учитывая мультифокальный рост опухоли, гистологическое заключение — внутрипротоковый рак высокой степени злокачественности (High grade DCIS), возраст пациентки, объем операции расширен до мастэктомии с подмышечной лимфодиссекцией.

Выводы. Для ранней диагностики клинически скрыто протекающих форм рака молочной железы, в том числе и карциномы in situ, необходимо проведение комплексного лучевого обследования. Цифровой томосинтез и ABVS увеличивают выявляемость патологических образований у женщин с плотной структурой молочных желез, позволяют диагностировать низкоконтрастные образования и идентифицировать ткани с малой толщиной.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ХМЕЛЬНИЦКОЙ ОБЛАСТИ.

*Л.Н. Брындиков, О.А. Коваленко, А.И. Черкерда, Т.В. Закрыжевская
Хмельницкий областной онкодиспансер, Хмельницкий*

Несмотря на мировые достижения в диагностике и лечении рака молочной железы (РМЖ) проблема остается актуальной. Уровень заболеваемости РМЖ в Хмельницкой области составляет 62,9 на 100 000 женского населения (66,1 по Украине), за последние 5 лет отмечается тенденция к росту. Показатель 5-летней выживаемости составляет 60,1 % (63,2% по Украине). Летальность до 1 года 8,0 % (11,5 по Украине). Запущенность 13,9 % (21,7 по Украине). Последние 30 лет в Хмельницком областном онкодиспансере (ХООД) лечение больных с РМЖ проводится в строгом соответствии протоколов ВОЗ. Неудовлетворенность конечными результатами диагностики и лечения РМЖ обусловлена высоким уровнем запущенности, отклонением от стандартов лечения, наличием больных с ранними рецидивами.

Внедрением иммуногистохимического метода исследования (определения RE, RP, HER -2 /new) позволило более рационально подходить в выборе препаратов гормонотерапии, таргетной терапии, что в значительной степени улучшило результаты лечения (в частности показали 5-летней выживаемости).

Нами прослежены две группы пациенток пролеченных в условиях ХООД за период 2007-2012г с диагнозом РМЖ в III -IV стадиях заболевания: 322 из них (85 %) пролечены строго по протоколу и группа пациенток – 53 больных (14,1%), где по разным причинам (отказ от лечения, тяжесть сопутствующей патологии) были нарушены протоколы лечения. Отмечено, что в группах без неоадьювантных курсов полихимиотерапии (ПХТ) 5-летняя выживаемость достоверно ниже контрольной группы. Аналогичная ситуация с ранним рецидивированием (38 женщин) в группе не получавших адьювантное лечение.

Отдельно выделена группа пациенток 26 человек, изначально получавших адьювантные курсы ПХТ с препаратами таксолового ряда, статистически достоверных различий в результатах лечения по стандартной методике не обнаружено.

Проанализировав опыт лечения РМЖ в Хмельницкой области отмечаем весьма удовлетворительные результаты в лечении первично-метастатических и местно-распространенных форм рака в группе пациенток получавших схемы ПХТ с антрациклинами в составе комплексного лечения (лучевая, гормонотерапия). Показатели 5-летней выживаемости в соотношении с группой получавшей только препараты 2 линии, существенно не отличались, что подтверждает целесообразность назначения дорогостоящих препаратов таксолового ряда преимущественно в случаях антрациклин-резистентных опухолей.

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ УДАЛЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОМ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

*Хайленко В.А., Чернова Е.В., Артамонова Е.В., Манзюк Л.В.,
Лактионов К.П., Комов Д.В.*

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Цель: изучить влияние удаления первичной опухоли на выживаемость больных первично - диссеминированным раком молочной железы (ПДРМЖ) с ECOG 0, 1.

Задачи: сравнить общую (ОВ) и беспрогрессивную выживаемость (ВБП) больных ПДРМЖ без удаления и с удалением первичной опухоли, в зависимости от сроков операции, числа и локализации отдаленных метастазов, молекулярно-биологической характеристики опухоли.

Материал и методы: Проанализировано 938 амбулаторных карт и историй болезни больных ПДРМЖ, наблюдавшихся в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, за период 1999г. по 2009г. Из них удаление первичной опухоли выполнено 91 пациентке (1 группа) и подобрана по методу случай-контроль (2 группа -106 пациенток) идентичная по возрасту, ECOG, менструальному статусу, биологическим характеристикам опухоли (PЭ, РП, Her2/neu), проводимой химиотерапии, которым хирургическое лечение не проводилось.

Результаты: Удаление первичной опухоли достоверно увеличивает ОВ (двухлетняя: с операцией – 71,1%, без операции – 57,2%, $p<0,05$) и ВБП (двухлетняя: с операцией – 56,2%, без операции – 31,1%, $p<0,024$) больных ПДРМЖ, особенно в случаях, когда хирургическое вмешательство выполняется после эффективного системного лечения ($p<0,019$). У больных с метастазами только в кости ($n=46$) удаление первичного очага улучшает ВБП (двухлетняя: с операцией $n=20$ – 55,2%, без операции $n=26$ – 36,5%, $p<0,047$; ОВ имеет тенденцию к улучшению, однако $p>0,05$). При поражении только легких ($n=22$) хирургическое лечение увеличивает двух- (с операцией $n=14$ – 76,9%, без операции $n=8$ – 62%) и трехлетнюю

ВБП (66,6% и 60%, соответственно, $p < 0,05$; ОВ – $p < 0,41$). Хирургическое вмешательство у больных ПДРМЖ с поражением только печени ($n=33$) увеличивает ОВ (двухлетняя: с операцией $n=19$ – 63,3%, без операции $n=14$ – 48,5%, $p < 0,05$; ВБП – $p > 0,05$). Удаление первичной опухоли в случаях метастатического поражения одного органа ($n=128$) улучшает ОВ (двухлетняя: с операцией $n=65$ – 79%, без операции $n=63$ – 62,4%, $p < 0,0258$) и ВБП (двухлетняя: 60,8% и 39,6%, соответственно, $p < 0,0094$), по сравнению с метастазами нескольких локализаций ($n=69$, ОВ и ВБП – $p > 0,05$). Лучшие показатели ОВ и ВБП зарегистрированы в группе больных, которым выполнено удаление первичной опухоли «люминальным –А» подтипом.

Выводы: Удаление первичной опухоли у больных ПДРМЖ улучшает отдаленные результаты лечения.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ОТЕЧНО-ИНФИЛЬТРАТИВНОЙ ФОРМОЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К.П.Лактионов, Н.Н.Тупицын, А.И.Беришвили, Н.В.Левкина, Т.М.Кочоян, Р.А.Керимов, А.Л.Арзуманян
РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Задача исследования. Оценить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных первичной отечно-инфильтративной формой рака молочной железы.

Материал и методы. Проведен анализ 59 больных первичной отечно-инфильтративной формой рака молочной железы, получавших лечение в РОНЦ с 1990 по 2005 г. Большинство (92%) больных получали неoadъювантную химиотерапию, 54% больных проводилась предоперационная лучевая терапия. В последующем, 46% больных выполнялась радикальная мастэктомия, 5% получали послеоперационную лучевую терапию, 54% – адъювантную химиотерапию и 32% больных – тамоксифен.

Результаты. Установлено, что 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 31% и 19%, соответственно.

Выводы. Анализ полученных данных указывает на агрессивный характер данного заболевания, что требует проведения проспективных рандомизированных исследований, направленных на дальнейшее совершенствование лечения отечно-инфильтративной формы рака молочной железы.

СВЯЗЬ РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА КЛЕТОК ИНФИЛЬТРАТИВНОЙ КАРЦИНОМЫ С УРОВНЕМ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ

А.А.Бриллиант, С.В.Сазонов

Центр оказания специализированных видов медицинской помощи населению «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

Задачи исследования. Определить зависимость рецепторного профиля клеток инфильтративных карцином молочной железы от состояния пролиферативных процессов в ткани опухоли.

Материалы и методы. Всего исследовано 406 карцином молочной железы из различных медицинских учреждений г. Екатеринбург. Определение экспрессии HER-2/neu, рецепторов Estrogen и Progesterone и маркера пролиферативной активности Ki-67 осуществлялись иммуногистохимическим методом в автостейнере «ДАКО» (Дания) с использованием моноклональных мышиных антител (ДАКО, Дания).

Результаты. Все случаи были распределены в соответствии со степенью пролиферации клеток карциномы на три группы (первая – менее 10%, вторая – от 10% до 30% и третья – более 30% клеток экспрессирующих Ki-67).

В случаях положительных по экспрессии рецепторов Estrogen, Progesterone и HER-2/neu обнаружено достоверное увеличение экспрессии рецепторов от первой ко второй и уменьшение к третьей группе пролиферации. В карциномах положительных только по Estrogen receptor и отрицательных по Progesterone receptor и HER-2/neu уровень экспрессии Estrogen receptor в первой группе пролиферативной активности достоверно ниже, чем во второй и третьей группах. При исследовании зависимости уровня экспрессии прогестероновых рецепторов от уровня активности пролиферативных процессов в карциномах молочной железы, положительных только по Progesterone receptor и отрицательных по Estrogen receptor и HER-2/neu не выявлено достоверных различий в экспрессии этих рецепторов по группам. В случаях, одновременно экспрессирующих Estrogen receptor, Progesterone receptor и отрицательных по HER-2/neu, экспрессия стероидных рецепторов не зависит от пролиферативной активности опухолей. При исследовании карцином экспрессирующих HER-2/neu рецепторы (2+ и

3+ случаи) и отрицательных по Estrogen и Progesterone receptor, не обнаружено достоверных различий экспрессии HER-2/neu по группам пролиферации.

Выводы. В случаях рака молочной железы с положительными рецепторами Estrogen, Progesterone и HER-2/neu либо только Estrogen receptor увеличение пролиферативной активности клеток опухоли связано с изменением рецепторного аппарата клеток опухоли. В карциномах положительных только по Progesterone receptor либо HER-2/neu не обнаружено достоверной зависимости рецепторного статуса от уровня пролиферации в опухоли.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ АРТ-ТЕРАПИИ

Л.Д.Лебедева, В.В.Музыкалов

ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер, Ульяновск

Задача исследования. Выявить экзопсихологические механизмы влияния восстановительной арт-терапии на состояние гомеостаза организма: исследовать изменения уровня окислительного (оксидантного) стресса и цитокинов как прогностических индикаторов динамики эмоциональной адаптации женщин; 2) изучить механизмы влияния восстановительной арт-терапии как средства психосоциальной реабилитации на эмоциональную устойчивость и качество жизни больных РМЖ.

Материал и методы. В ряду клинико-психологического инструментария применялся метод клинического интервью; «Профиль воздействия болезни» («Sickness Impact Profile»); стандартизированные методы измерения основных свойств личности, а также проективные методы, рисуночные тесты «Автопортрет», «Рисунок семьи», «История в картинках», свободные рисунки. Проведена групповая тематическая арт-терапия с периодичностью 6-8 сессий в месяц. Продолжительность сессии 60 минут.

Результаты. В исследовании на базе Ульяновского онкодиспансера участвовали 30 больных РМЖ после комплексного лечения с 1-3 Б стадиями заболевания в возрасте от 38 до 67 лет, которые прошли курс восстановительной арт-терапии. Занятия творчеством отвлекают от переживаний и болезненных ощущений на фоне лечебных процедур, усиливают мотивацию к выздоровлению. В контрольной группе (20 человек) проводилось стандартное лечение. Полученные результаты отражают позитивную динамику эмоциональной адаптации. По данным биохимических проб отмечалось снижение уровня антиоксидантных ферментов в плазме крови у больных по сравнению с контрольной группой: показатели МДА снижены на 6%, ГР на 22%, каталазы на 60%. Это свидетельствует об уменьшении свободнорадикальных реакций в организме. В исследуемой группе ниже уровень ИФН- γ на 16,17%; ИЛ-1 β в 2,7 раза.

Выводы. Применение восстановительной арт-терапии в составе комплексного лечения рака молочной железы повышает эффективность основного (медикаментозного) лечения, стрессоустойчивость и адаптационные механизмы психики, позитивно отражается на качестве жизни пациенток, улучшает общий прогноз на их выздоровление.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РГНФ в рамках научно-исследовательского проекта РГНФ «Экопсихологическая модель эмоциональной адаптации больных раком молочной железы в процессе восстановительной арт-терапии», проект № 11-06-00480а.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ПРОМОТОРНОЙ ОБЛАСТИ ГЕНА TNF НА ОБЩУЮ ВЫЖИВЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.Ф.Маливанова, Е.В.Скоромыслова

НИИ Канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» РАМН, Москва

Задача исследования. Известно, что полиморфизм промоторной области гена фактора некроза опухоли (TNF) способен влиять на его продукцию: одно-нуклеотидная замена в сайте -308(G>A)TNF увеличивает, а в сайте -238(G>A)TNF – снижает уровень транскрипции TNF. Ранее нами была обнаружена зависимость общей выживаемости больных РМЖ от этих полиморфизмов. В представленном исследовании продолжено изучение их влияния на общую выживаемость больных РМЖ на расширенной выборке.

Материалы и методы. Была исследована коллекция геномной ДНК первичных больных РМЖ без отдаленных метастазов, госпитализированных в РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН в 2002-2003 годах. Генотипирование по сайтам -238TNF и -308TNF проводили методом

сайт-специфического ПЦР и ПЦР-ПДРФ, соответственно. Оценку общей выживаемости проводили по Kaplan-Meier, группы сравнивали log rank test.

Результаты. Проведено генотипирование 258 случаев. Из них - 238TNF/-308TNF комбинированный генотип GG/GG был обнаружен у 64,3% больных, GG/AG у 24,4%, AG/GG у 9,3% и 2% больных имели другие генотипы. Встречаемость генотипов не зависела от стадии заболевания и рецепторного статуса опухоли. При анализе графиков общей выживаемости в группах, учитывающих генотип и стадию заболевания, были выделены 3 кластера ($p < 0,0001$): А) все больные с I стадией и носители GG/GG генотипа с II стадией заболевания (5-летняя выживаемость $92,8 \pm 2,2\%$); В) только носители GG/AG генотипа с II-III стадиями (80,4 $\pm$ 5,6%); С) носители AG/GG генотипа с II-III стадиями и носители GG/GG генотипа с III стадией заболевания (50,0 $\pm$ 6,4%). При учете генотипа и рецепторного статуса выделялись 2 кластера ($p < 0,0001$): А) носители GG/GG и GG/AG генотипов с РЭ+/РП+ статусом опухоли (94,7 $\pm$ 2,6%); В) носители AG/GG генотипа с РЭ+/РП+ статусом и все больные с полностью или частично рецептор-отрицательным статусом опухоли (71,3 $\pm$ 4,1%). Таким образом, комбинированный генотип AG/GG ассоциирован с низкой общей выживаемостью больных РМЖ с II стадией заболевания и с рецептор-положительным статусом опухоли.

Выводы. Генотипирование по сайтам -238TNF и -308TNF позволяет уточнить прогноз заболевания. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения возможности ассоциации комбинированного генотипа AG/GG с резистентностью к гормонотерапии при РМЖ.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТЬЮ ТКАНЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ МАММОГРАФИИ В СКРИНИНГЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Матхев С.1, 2, Терновой С.К.1, Лесько К.А.1, Солопова А.Е.1, Абдураимов А.Б. 1ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва, Россия

2 Медицинский центр Святого Иосифа, г. Кочи, Индия

Цель исследования: оценить взаимосвязь между рентгенологической плотностью тканей молочной железы и эффективностью маммографического скрининга рака молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы. Проведено маммографическое скрининговое обследование 26912 пациенток в отделе радиологии медицинского центра Святого Иосифа, г. Кочи, Индия, за период 2001-2010 гг. Все наблюдения РМЖ патоморфологически верифицированы. Для оценки плотности молочной железы использовали шкалу рентгенологической плотности BIRADS (Breast imaging reporting and data system).

Результаты. По результатам скрининговой маммографии обследованные женщины были разделены на 4 группы по категориям рентгенологической плотности BIRADS. Наиболее часто определяли категорию плотности BIRADS-3 – 7901 (29,3%) наблюдений. Несколько реже определялись категории BIRADS-1 – 6154 (23%) наблюдений, BIRADS-2 – 6948 (25,8%) и BIRADS-4 – 5909 (21,9%) наблюдений. У пациентов с категорией рентгенологической плотности тканей молочной железы BIRADS-1 выявлено наибольшее количество наблюдений РМЖ – 34 (31,8%), при BIRADS-2 – 29 (27,1%) наблюдений, при BIRADS-3 – 23 (21,5%), при BIRADS-4 – 21 (19,6%). Количество РМЖ III-IV стадии в группе пациентов с категорией BIRADS-4 составило 17 наблюдений (15,8% от общего количества выявленного РМЖ), что повысило значение этого показателя в группе пациентов с категорией BIRADS-1 – 3 наблюдений (2,8%). Чувствительность и специфичность скрининговой маммографии составили в группе BIRADS-1 – 97,1% и 97,2%; BIRADS-2 – 93,1% и 96,5%, BIRADS-3 – 69,6% и 84,6%, BIRADS-4 – 47,6% и 61,8% соответственно.

Выводы. С увеличением рентгенологической плотности тканей молочной железы растет выявляемость РМЖ на поздней стадии развития заболевания, что связано с низкими показателями чувствительности и специфичности скрининговой маммографии при категориях BIRADS-3 и BIRADS-4. Влияние рентгенологической плотности на выявляемость РМЖ, стадию заболевания и эффективность скрининговой маммографии говорит о важности оценки данного фактора в ходе скрининга РМЖ.

ЗНАЧЕНИЕ ДИАМЕТРА КОЛЛОИДНЫХ РФП ПРИ ПОДГОТОВКЕ К БИОПСИИ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

П.В. Криворотко, С.Н. Новиков, С.В. Канавев, В.Ф. Семизлазов,

Л.А. Жукова, В.Г.Иванов, П.И. Крживицкий

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

Задача исследования. Проанализировать особенности скинтиграфической картины, полученной перед процедурой биопсии сигнальных лимфоузлов (СЛУ), которая выполнялась после внутриопухолевого введения радиофармпрепаратов (РФП) с различным диаметром коллоидных частиц

Материал и методы. Радионуклидная визуализация (РВ) СЛУ выполнена у 117 больных раком молочной железы (РМЖ). Внутриопухолевое введение коллоидных НАГ в дозе 75-150 МБк и в объеме от 0.5 до 1 мл выполнялось за 1-6 часов до РВ. У 89 больных вводился нанокolloидный (НК) РФП с диаметром частиц менее 80 нм, у 33 – коллоиды размером от 200 до 1000 нм.

Результаты. После введения НК изображение СЛУ получено у 83 из 84 женщин. (98.9%). Возможности РВ СЛУ после введения крупных (200-1000 нм и более) коллоидов оказались скромнее - визуализация СЛУ в этой группе достигнута у 27 из 33 пациенток, т.е. в 84.8% ($p < 0.05$).

При использовании НК в 55.8% случаев наряду с СЛУ подмышечной области получено изображение СЛУ в парастернальной области и/или лимфоузлов (ЛУ) второго и более порядков в подмышечной, под- и надключичной областях: у 16.3% больных определялись СЛУ в подмышечной и парастернальной областях, в 15.1% случаев наряду с СЛУ в указанных регионах отмечалось накопление РФП в ЛУ 2 и более порядков, локализованных в поднадключичной области, в 24.4% наблюдений наряду с накоплением НК в СЛУ подмышечной области определялось поглощение РФП в ЛУ второго порядка (интрапекторальных, апикальных и/или поднадключичных). Напротив, при использовании более крупных коллоидов в 85.1% случаев РФП накапливался только в СЛУ подмышечной области. Указанные отличия в топографии поглощения радиоколлоидов различного диаметра достоверны ($p = 0.01$).

Выводы. Использование НК, в сравнении с коллоидными РФП более крупного диаметра, позволяет достоверно повысить эффективность визуализации СЛУ до 98.9%, однако, у 55.8% больных приводит к сопутствующему накоплению РФП в ЛУ второго порядка.

ПРОВЕДЕНИЕ ПОВТОРНЫХ КУРСОВ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ (ИОЛТ) У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ T1-2N0-1M0

Л.И.Мусабаева, Ж.А. Старцева, А.В.Дорошенко

НИИ онкологии СО РАМН, Томск

Цель исследования: показать возможность повторного применения ИОЛТ однократной дозой 10Гр на ложе удаленной опухоли у больных РМЖ T1-2N0-1M0 при появлении нового рецидива в различные сроки наблюдения после органосохраняющей операции, ИОЛТ и ДГТ.

Материалы и методы: Установлено, что при пролонгированном периоде наблюдения больных РМЖ после органосохраняющей операции с ИОЛТ и ДГТ увеличивается показатель рецидивов вне зоны ранее удаленной опухоли, что согласуется с приводимыми патологоанатомами сведениями о микроскопическом распространении опухолевых очагов по всей области молочной железы. Показатель опухолевых очагов за пределами квадрантов составляет соотношение между 11% и 50%. В случаях, когда больным после ОСО проводилась только адьювантная гамма-терапия в суммарной дозе 50 Гр считается, что повторная резекция молочной железы с проведением ИОЛТ при возникновении местного рецидива в оставшейся молочной железе противопоказана и выполняется радикальная мастэктомия. Однако, вследствие отказа пациентки по причине пожилого возраста, выраженных сопутствующих заболеваний или прочих обстоятельств, выполнить мастэктомию нередко не представляется возможным. В таких случаях проведение резекции рецидива опухоли в оставшейся молочной железе с интраоперационной электронной терапией 10Гр является хорошей альтернативой радикальной мастэктомии.

Результаты: Наблюдали два случая рецидива опухоли у больных РМЖ через 1,5-2 года после проведенного ранее лечения: ОСО с ИОЛТ -10 Гр и ДГТ- 46 $\pm$ 8 Гр, когда рецидивы возникли у одной пациентки на периферии в оставшейся молочной железе, у другой - на границе предыдущего поля облучения. Выполненные повторные резекции с ИОЛТ однократной дозой 10 Гр на ложе после удаления рецидивных опухолей не сопровождались осложнениями, так как курсовая доза на оставшуюся молочную железу не превышала 60 изогр, что находится в пределах толерантности нормальных тканей. Состояние больных после повторных резекций и проведения ИОЛТ - 10 Гр - вполне удовлетворительное. Выраженный фиброз тканей в молочной железе отсутствовал.

Выводы. Тактика проведения повторных сеансов ИОЛТ однократными дозами 12Гр – 15Гр была использована нами у больных сар-

комами мягких тканей и рецидивирующим агрессивным фиброматозом. Как следует из приводимых клинических примеров, опыт повторного применения ИОЛТ возможен в отдельных случаях и у больных РМЖ с рецидивами опухоли после проведенного ранее комбинированного лечения.

ОПЫТ ДЛИТЕЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ.

*М.Л.Ярыгин, С.В.Одинцов, Н.Н.Виноградова, Т.П. Чуприк-Малиновская, В.Е. Каллистов
ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД П РФ, Москва*

Задачи исследования: Изучить осложнения и отдаленные результаты при длительном использовании золедроновой кислоты у больных раком молочной железы (РМЖ) с метастазами в кости.

Материал и методы: в группу исследования включены больные РМЖ с метастазами в кости получавших длительное лечение препаратами золедроновой кислоты в дозировке 4 мг в/в капельно с интервалом между введениями 28 дней.

Золедроновая кислота (резорба, зомета) – бифосфонат, прочно заняла позиции в лечении метастазов рака молочной железы в скелет. Обладая избирательным действием на костную ткань, она подавляет активность остеокластов, а также оказывает противоопухолевое действие, что приводит к уменьшению болевого синдрома, восстановлению костной структуры в метастатических очагах.

Результаты: в ЦКБ с 2003 по июнь 2012 г.г. проведено лечение золедроновой кислотой (ЗК) при генерализации РМЖ в скелет у 222 больных. Причем период лечения составил от 6 месяцев до 8 лет, в среднем 4,6 года. В среднем интервал между введением препарата составил 28 дней. В ряде случаев (16% пациентов) интервал достигал 3 - 4 месяца (перерыв по желанию больных). 5-летняя выживаемость больных РМЖ с метастазами в кости (от даты начала прогрессирования заболевания) в группе пациентов, не леченных препаратами ЗК составила 22%, в группе леченных препаратами ЗК – 68% (p < 0,05).

Достоверно зафиксировано 1(0,45%) осложнение в виде развития остеомиелита верхней челюсти (лечение ЗК в течение 4-х лет беспрерывно).

Возникающие осложнения при использовании ЗК порой трудно было дифференцировать от изменений, связанных с продолжающейся дальнейшей генерализацией РМЖ по скелету: анемией, усилению болей в костях, парестезией, общей интоксикацией, психо-эмоциональными расстройствами и т.д.

Выводы:

1. Отдаленные результаты лечения больных РМЖ с метастазами в кости при использовании препаратов ЗК значительно выше (p < 0,05).
2. При длительном лечении препаратами ЗК больных РМЖ с метастазами в кости клинически значимые осложнения составили менее 1 %.

ОСОБЕННОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Яковлев А.Ю.

ГБУЗ НО НООД, Н.Новгород

Рак молочной железы – доминирующее онкологическое заболевание женщин. Несмотря на постоянный прогресс хирургического лечения и разработку многокомпонентных схем послеоперационной химиотерапии остается много нерешенных вопросов безопасности применяемого лечения. Одним из них является гепатотоксичность полихимиотерапии и зависимость развития метаболических нарушений от степени выраженности лекарственной печеночной дисфункции.

Цель исследования: Исследовать влияние лекарственной терапии на углеводный обмен и печеночную дисфункцию у больных раком молочной железы.

Материалы и методы: Больные получили от 4 до 6 курсов адъювантной лекарственной терапии рака молочной железы по схеме FAC, включающей в себя циклофосфан 500 мг/м² + доксорубин 40-50 мг/м² + 5-фторурацил 500 мг/м² в течение 1 суток. Биохимический анализ проводился на 5 сутки после каждого введения препаратов.

Результаты: Исходно до начала химиотерапии у больных сахарным диабетом значительно чаще регистрировались цитолитический и холестатический синдромы печеночной дисфункции, что обусловлено в первую очередь хронической патологией углеводного обмена. Кроме У большинства больных сахарным диабетом определено повышение индекса глюкоза/лактат и лактат/пируват, что отражает дисбаланс аэробных/анаэробных процессов энерго-

образования, в том числе и в гепатоцитах. Уровень первичных и вторичных продуктов липопероксидации в 2,5-3 раза был выше верхней границы должных величин. В процессе полихимиотерапии у всех больных нарастала гиперактивность процессов ПОЛ, в значительно большей степени при сопутствующем сахарном диабете. Рост малонового диальдегида выше 0,700 являлся предиктором развития цитолитического синдрома печеночной недостаточности. Рост активности ПОЛ сопровождался увеличением гиперлактатемии в среднем до 2,5 ммоль/л. У пациентов без сопутствующей патологии углеводного обмена нарушалась толерантность к углеводной нагрузке. Нарастание степени метаболических нарушений и печеночной дисфункции привело перед четвертым курсом лечения к значительной задержке проведения химиотерапии у трети пациентов с сахарным диабетом. Нарушение режима противоопухолевой адъювантной химиотерапии ввиду тяжести соматического статуса и печеночной дисфункции может отрицательно сказаться на конечных результатах лечения.

Выводы: Ввиду выявленных нарушений у больных раком молочной железы с сопутствующим сахарным диабетом при проведении специфической химиотерапии возникает необходимость обоснования более широкого использования препаратов, влияющих на метаболизм.

НОВАЯ МЕТОДИКА ПЕРВИЧНОЙ МАММОПЛАСТИКИ У БОЛЬНЫХ ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Е.В. Шаповал, Д.В. Овчинников, Г.В. Римденко
РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Республика Беларусь,
г. Минск*

Современный подход к лечению больных операбельным раком молочной железы предусматривает не только стремление к увеличению продолжительности их жизни, но и к сохранению ее качества. Этому в полной мере отвечает выполнение первичной маммопластики. Сохранение формы груди является одним из действенных механизмов адаптации женщины, перенесшей лечение по поводу рака молочной железы. Несмотря на значительный прогресс в области реконструктивно-пластической хирургии молочной железы, связанный с разработкой большого количества методик, задача восстановления груди окончательно не решена. При этом наиболее значимым событием в области реконструкции груди являлась разработка в начале 90-х годов мастэктомии с сохранением кожи.

Нами разработана и используется новая методика реконструкции груди у больных операбельным раком молочной железы. Данная методика сочетает в себе кожесохраняющую мастэктомию с первичной маммопластикой кожно-жировыми лоскутами из самой железы без или в сочетании с имплантатами. Разработанный нами способ реконструкции груди позволяет, с одной стороны, радикально иссечь всю ткань молочной железы в едином блоке с подмышечно-подключично-подлопаточной клетчаткой, с другой стороны, выполнить восстановление груди за счет использования сформированных кожно-жировых лоскутов самой железы. При выраженной гипертрофии молочных желез вмешательство на регионарном лимфатическом аппарате выполнялось через отдельный доступ в подмышечной области.

По данной методике прооперировано 67 больных операбельным раком молочной железы в возрасте от 25 до 68 лет. У 44 пациенток маммопластика выполнялась только за счет сформированных кожно-жировых лоскутов. У 23 - она сочеталась с эндопротезированием, что было обусловлено недостаточной выраженностью подкожной клетчатки, наблюдающейся у более молодых пациенток.

Осложнений при использовании данной методики без имплантатов мы не наблюдали. При ее сочетании с эндопротезированием в единичных случаях наблюдались: частичный некроз сосково-ареолярного комплекса, развитие воспалительного процесса вокруг имплантата.

Разработанная методика расширит арсенал первичных реконструктивно-восстановительных операций у больных операбельным раком молочной железы.

ГОРМОНАЛЬНЫЙ ДИСБАЛАНС КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ СТАДИИ МАЛИГНИЗАЦИИ КЛЕТОК И ИХ АКТИВАЦИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Н.П. Чеснокова, О.А.Злобнова, В.Ю.Барсуков
ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского», г.Саратов*

Задача исследования. Изучить содержание в крови гормонов эстрадиола, эстриола, прогестерона, фолликулостимулирующего

(ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, тироксина, трийодтиронина, тиреотропного гормона (ТТГ) у пациенток на начальных стадиях развития (T1-2N0M0) узловой формы рака молочной железы (РМЖ) (морфологически инфильтративно-протоковая форма).

Материалы и методы. Содержание в крови гормонов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы DRG (Германия) и Алкор Био(Санкт-Петербург) и набора ТиреоидИФА-ТТГ-1. Все исследования проводились в момент поступления пациентов в стационар до назначения лечебных мероприятий.

Результаты. Исследование гормонального баланса проводилось у 64 больных РМЖ климактерического и постменопаузального возрастов находившиеся на лечении в клинике факультетской хирургии и онкологии ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Росздрава за период с 2009 по 2011 гг.

Установлено развитие гормонального дисбаланса на начальных стадиях РМЖ (T1-2N0M0), проявляющегося нарастанием уровня эстрадиола, а также снижением содержания эстриола и прогестерона крови при одновременном возрастании содержания в крови гормонов щитовидной железы. Что касается состояния центральных влияний на периферические железы на начальных стадиях заболевания, то содержание ФСГ и ЛГ не превышал аналогичных значений группы контроля, в то же время уровень ТТГ оказался ниже нормальных величин.

Выводы. Развитие начальных стадий РМЖ сочеталось с гормональным дисбалансом, проявляющимся нарастанием содержания в крови высокоактивной фракции эстрогенов-эстрадиола, снижением его метаболически менее активной фракции – эстриола и ограничением антагонизирующего действия прогестерона. Дисфункция щитовидной железы при указанной патологии проявлялась нарастанием тироксина и трийодтиронина в крови. Центрогенное регулирующее влияние гипоталамо-гипофизарной системы сохранялось в отношении щитовидной железы, в то время как отмечено нарушение принципа «обратной связи» между уровнем ФСГ, ЛГ и эстрогенами в крови.

ЭЛЕКТРОННАЯ КАРТА АНАЛИЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРОХОДЯЩИХ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Тыщенко О.Т., Казанцева М.В., Макарова Ю.М.

ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1 министерства здравоохранения Краснодарского края», Краснодар, Россия

Задача исследования: систематизировать сбор данных и мониторинг состояния пациенток с верифицированным раком молочной железы, проходящих неоадъювантную и адъювантную химиотерапию, плановую протекторную терапию или терапию «по требованию» для проведения фармакоэкономического исследования.

Материалы и методы. Разработана электронная карта, в которой учтены паспортные данные, жалобы, анамнез, объективные данные, данные лабораторных и инструментальных методов исследования, онкодиагноз и диагноз по сопутствующей патологии, проводимая неоадъювантная и адъювантная химиотерапия, оценка степени интенсивности побочных действий противоопухолевых препаратов и выявленных осложнений, результаты оценки качества жизни пациенток, получающих плановую протекторную терапию и терапию «по требованию», при возникновении побочных реакций или осложнений противоопухолевой лекарственной терапии.

Результаты. Выделены группы пациенток, получающих плановую протекторную терапию (1 группа) и терапию «по требованию» (2 группа), при возникновении побочных реакций или осложнений химиотерапии, оценено в сравнении качество жизни пациенток через понятие QALY, проведен анализ «затраты-эффективность» и «затраты-полезность».

Выводы. Системная обработка полученных данных позволяет оценить не только клиническую эффективность проводимой протекторной терапии, но и провести клинико-экономический анализ с разработкой рекомендаций по проведению плановой протекторной терапии и терапии «по требованию», при возникновении побочных реакций или осложнений противоопухолевой лекарственной терапии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПРОБЛЕМЫ СКРИНИНГА.

Толеттаи У.К.

Республика Казахстан, Высшая Школа Общественного Здравоохранения

Нами изучена эпидемиология рака молочной железы (РМЖ) и эффективность проводимого маммографического скрининга на территории Кызылординской области.

Исследование охватывает 20 лет (1991-2010). Источниками исследования были учетно-отчетные документы областного онкологического центра, где взяты на «Д» учет больные с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ. Вычислены экстенсивные, грубые, стандартизованные и возрастные показатели заболеваемости РМЖ по общепринятым методом санитарной статистики.

В структуре онкологической заболеваемости населения за 2010 год РМЖ занимает 4-е место. За 20 лет (1991-2010) в области было зарегистрировано 1004 – женщин с РМЖ.

В Кызылординской области отмечается значительный рост заболеваемости РМЖ. С 1991 по 2010гг. этот показатель вырос втрое с 3,8 + 1,52 до 12,5 + 2,37 случаев на 100 тыс. населения. Частота встречаемости РМЖ в области была неодинаковой

Заболеваемость РМЖ по Кызылординской области в 2010 г. - 12,59 + 0,11 (самый низкий уровень заболеваемости зарегистрирован в Жалагашском районе - 2,38 + 1,24; самый высокий – в городе Кызылорде - 19,78 + 3,12).

Из общего числа заболевших женщины в возрасте до 50 лет составляют 46,3%.

Наибольшая заболеваемость отмечена в возрастной группе 50-59 лет (27,7%). После 80 лет, по нашим наблюдениям, РМЖ выявляется сравнительно редко, составляя всего 2,2% от всех заболевших.

За последние три года нами проведен маммографический скрининг 40779 женщинам в возрастной группе 50-60 лет. Различные формы диффузной фиброзно-кистозной мастопатии были диагностированы у 5381 (13,2%). Узловая форма мастопатии выявлена у 195 (0,48%). Фиброаденомы определялись у 538 (1,32%), микрокальцинаты у 360 (0,88%) женщин. РМЖ выявлен у 44 (0,1%), из них 1-11 стадии у 32 (72,7%).

Выявление заболеваний в 1-11 стадии возрос в области за последние годы. Так, в 1991 г. н составлял 40,9%, в последний год - 72,8%.

Таким образом, в результате эпидемиологического исследования последних 20 лет, выявлены тенденция к росту заболеваемости РМЖ, неравномерное распределение данной патологии по районам области. Также имеют место хорошие результаты в области ранней диагностики рака, во многом благодаря систематическому проведению маммографического скрининга.

ИЗУЧЕНИЕ АПОПТОЗА И ПРОЛИФЕРАЦИИ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ.

Н.С. Шомансурова. М.С. Гильдиева.

РОНЦ. Узбекистан, Ташкент.

Феномен устойчивости опухолей к противоопухолевым препаратам, называемый множественной лекарственной устойчивостью, представляет собой одну из наиболее сложных проблем современной онкологии. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – весьма распространенный вид лекарственной резистентности клеток опухоли. Действие некоторых препаратов может вызвать, редкие генетические варианты резистентных клеток, которые способны размножаться и получать некоторое селективное преимущество.

Задача исследования: изучение уровня пролиферации и апоптоза в опухолевых клетках молочной железы до и после воздействия полихимиотерапии, для выявления группы пациентов с МЛУ.

Материалы и методы: лечение получали 75 больные с морфологически верифицированным диагнозом рака молочной железы. До и после ПХТ из опухолевой ткани пациентов путем трепан биопсии взят материал для гистологического исследования. Всем больным проведено 2 неоадъювантных курсов полихимиотерапии по схеме CAF. До и после проведенных курсов ПХТ изучали уровни апоптоза и пролиферации для определения группы пациентов с фенотипом МЛУ, которым с целью преодоления МЛУ была изменена схема химиотерапии с CAF на АТ.

Результаты: Пролиферацию и апоптоз изучали по морфологическим признакам, определяли митотический (МИ) и апоптотический (АИ) индексы. В 66,6% образцов опухолевой ткани после проведенных 2 курсов ПХТ пролиферативная активность клеток (МИ-14,3%) превышала апоптоз (АИ-4,8%). Цитотоксическое действие также было невысоким, лечебный патоморфоз соответствовал II степени (по классификации Miller et Payne – 1999, 2001г) У остальных больных (33,3%) пролиферация была низкой (МИ -4,3%), тогда как индекс апоптоза повысился (АИ-10,2%), а лечебный патоморфоз соответствовал IV степени.

Вывод: у 60 больных РМЖ мы обнаружили МЛУ, что послужило изменению схемы химиотерапии, для преодоления МЛУ. Изменение предоперационной схемы ПХТ у большим с фенотипом МЛУ вызывает более высокую индукцию апоптоза, выраженности лечебного патоморфоза, что в свою очередь ведет к регрессии опухоли, а следовательно улучшению непосредственного и отдаленного результатов лечения.

ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАСШИРЕННЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО ПОВОДУ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

Д.Л. Сперанский¹, К.Б. Кубанцев²

¹ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России. ²НУЗ "Отделенческая клиническая больница на ст. Волгоград-1 ОАО "РЖД", Волгоград.

Задача исследования. Определить эффективность использования расширенной модифицированной радикальной мастэктомии (РМЭ) с пластикой дефекта передней грудной стенки TRAM-лоскутом для хирургического лечения местнораспространенного рака молочной железы (МРРМЖ).

Материал и методы. РМЭ с одномоментной пластикой дефекта передней грудной стенки TRAM-лоскутом мы выполнили у пациентов при распространении злокачественного процесса за пределы молочной железы, что позволило расширить объем резецируемых тканей до условно радикального удаления опухоли. Нами использованы две модификации перемещения TRAM-лоскута – с использованием гомо- или контралатеральной прямой мышцы по отношению к удаляемой молочной железе. После операции всем больным проводилась специфическая противоопухолевая терапия по существующим стандартам.

Результаты. РМЭ с одномоментной пластикой дефекта передней грудной стенки TRAM-лоскутом применяется нами с 1995 года при лечении местно-распространенных форм рака и сарком молочной железы. Эта методика была использована у 21 пациентки. При оценке эффективности хирургического лечения в этой группе при помощи составления таблиц дожития, построенных моментным методом с последующим расчетом выживаемости, средней продолжительности жизни и её дисперсии, мы отметили, что средняя продолжительность жизни больных МРРМЖ, которым была выполнена РМЭ с пластикой TRAM-лоскутом, составила $56,2 \pm 8,32$ месяца. В течение этого же времени, по поводу местнораспространенного рака или саркомы молочной железы, было выполнено 33 так называемых санитарных мастэктомий. Из этой группы мы смогли проследить судьбу 19 больных. Средняя продолжительность жизни в этой группе составила $32,7 \pm 5,41$ месяца, что достоверно ($p < 0,01$) отличается от показателей средней продолжительности жизни в первой группе больных МРРМЖ.

Выводы. Представленные результаты наглядно демонстрируют значение и целесообразность активной хирургической тактики на первых этапах комплексного лечения МРРМЖ.

ГОРМОНАЛЬНЫЙ СОСТАВ СЕКРЕТА СЕЦЕРНИРУЮЩИХ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Ханафиев Г.Х., Берзин С.А., Мальцева У.Ю., Мазур А.Е., Титаренко Р.А.

г. Екатеринбург, МАУ ГКБ №40, кафедра онкологии УрГМА.

Кисты и сецернирующие протоки молочных желез (МЖ) при мастопатии представляют довольно распространенные виды патологии и часто являются причиной развития в них пролиферативных процессов с последующим образованием внутрипротоковых и внутрикистозных опухолей.

В развитии внутрикистозных образований МЖ доказана прямая корреляция между высоким уровнем концентрации гормонов в кистозном содержимом МЖ (эстрадиол, тестостерон) и степенью пролиферации эпителия стенок кист. **Задачей нашего исследования было:** определить различия гормонального состава сыворотки крови и секрета протоков молочных желез, с целью установления влияния гормональной составляющей в развитии внутрипротоковых папиллом (ВПП).

Материалы и методы: для достижения поставленной цели было проведено гормональное исследование крови и содержимого протоков у 19 женщин, обратившихся с жалобами на длительные (более 4лет) и обильные выделения из протоков.

Предварительно пациенткам проведено УЗИ молочных желез, цитологическое исследование секрета и анализ крови на пролактин, фолликулостимулирующий (ФСГ), лютеинизирующий (ЛГ) и тиреотропный гормон (ТТГ), для исключения явлений воспаления

протоков (галактофорит), гипофункции щитовидной железы и гиперпролактинемии, клинически проявляющиеся патологическими выделениями из протоков МЖ.

Для гормонального исследования использовались стандартные наборы реактивов системы «Амерлайт» в условиях лицензированного диагностического центра лабораторной диагностики. Забор материала для исследования осуществлялся непосредственно перед проведением исследования и во второй половине менструального цикла женщины.

Результаты и обсуждение:

Полученные данные представлены в таблице:

Таблица: ПОКАЗАТЕЛИ ГОРМОНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ И ПРОТОКОВОГО СЕКРЕТА МЖ.

Наименование (норма)	Сыворотка крови	Секрет протоков
Ттг (0.2-2.9 мМЕ/л)	0.45-5.5	0.42-2.46
Фсг (0.5-7.5 мМЕ/л)	3.66-7.61	1.6-8.49
Лг (0.6-8.0 мМЕ/л)	5.85-7.77	0.56-1.8
Прогестерон (25,0-106,0 нмоль/л)	2.09-35.96	70.14-363.9
Эстрадиол (200.0-1200.0 пмоль/л)	175.79-812.97	24.36-327.1
Пролактин (80.0-700.0 мМЕ/л)	194.13-409.71	10.53-593.54
Тестостерон (0.0-3.2 нмоль/л)	1.63-3.17	2.96-7.48
Кортизол (150,0-700.0 нмоль/л)	456.1-675.31	117.87-1052.00

Как видно из таблицы, сравнительный анализ гормонального исследования сыворотки крови и содержимого протоков МЖ не выявил каких-либо достоверных изменений и различий в полученных данных от нормальных показателей стандарта. Единичные случаи превышения нормы данных вариационного ряда (кортизол и прогестерон) при расчете даже средних показателей полученных данных, также не превышают норму.

Выводы: Гормональный статус в отсутствии экстратаммарных гормональных нарушений, не является причиной сецернирующих МЖ и развития пролиферативных процессов в протоках без учета состояния рецепторного аппарата МЖ, т.к. его показатели не превышают нормы.

Отсутствие грубых различий между индивидуальными показателями уровня гормонов в сыворотке крови и содержимого протоков молочных желез можно объяснить тем, что в функционирующих протоках нет условий для концентрации жидкости.

МЕХАНИЗМ РЕАЛИЗАЦИИ ПРАВА НА ИНФОРМАЦИЮ И ЕЕ ЗАЩИТУ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РЕФЕРЕНС ИССЛЕДОВАНИЙ У ПАЦИЕНТОК С РМЖ

Л.А. Солоницына, С.В. Сазонов, С.Л. Леонтьев

ГБУЗСО Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург

Задача исследования. Определить механизм обеспечения информационных прав пациентов при участии в Эпидемиологической программе скрининга HER2 статуса у пациенток с РМЖ ML19870

Материалы и метод. Протокол №ML19870. Брошюра исследователя.

Результаты. Согласно ст. 20 ФЗ №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», п.2.9 национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика» необходимым условием включения субъекта в исследование является информированное согласие пациента. Программа скрининга HER2 статуса у пациенток с РМЖ исключает прямой контакт с пациентом при проведении референс-исследований. Тем не менее, в соответствии с п. 5 ст. 2 ФЗ №323-ФЗ, данное исследование является медицинским вмешательством, а, следовательно, требует наличия информированного согласия. Достигнуть этого возможно путем оформления согласия в медицинской организации при первичной диагностике. После чего материалы исследований вместе с сопроводительной документацией, содержащей сведения, составляющие врачебную тайну и являющиеся персональными данными (ПД), направляются в референс-лабораторию. Согласно пп.8 п.4 ст. 13 ФЗ №323-ФЗ обмен информацией, содержащей сведения, составляющие врачебную тайну, между медицинскими организациями в целях оказания медицинской помощи допускается без согласия гражданина при условии соблюдения законодательства о персональных данных. При этом референс-лаборатория получает статус оператора обработки ПД.

Оператор обработки ПД обязан уведомить контролирующий орган – Роскомнадзор о начале обработки ПД и в дальнейшем принимать необходимые меры для защиты ПД от неправомерного и случайного доступа к ним. По общему правилу обработка ПД гражданина допускается только с его согласия. Однако, сведения, подлежащие обработке в ходе проведения исследований, могут быть отнесены к специальной категории – «данные, касающиеся состояния здоровья», их обработка регламентируется ст. 10 закона «О персональных данных», согласно пп.4 п. 2. которой допускается обработка ПД в целях установления медицинского диагноза. Меры защиты ПД достигаются путем назначения ответственного за обработку ПД лица, определением угроз безопасности ПД, применением средств технической защиты, передачей информации по специальным каналам связи, а также обезличиванием ПД при их дальнейшей передаче организатору исследования для статистической обработки.

Выводы. Информированное добровольное согласие - обязательное условие включения в Эпидемиологическую программу скрининга HER2 статуса у пациенток с раком молочной железы, его выполнение возможно на этапе первичной диагностики в ЛПУ. Защита сведений, составляющих врачебную тайну и являющихся персональными данными, должна осуществляться на каждом этапе обработки от неправомерного распространения техническими, организационными и правовыми мерами.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ HER2/NEU ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАСТУЗУМАБА

*И.А. Смирнова, А.С. Белохвостова, И.А. Жарикова, А.А. Енилеева
ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздрава-соцразвития, Обнинск*

Задача исследования. Оценить длительность безрецидивного течения HER2/neu позитивного рака молочной железы в зависимости от сроков применения трастузумаба.

Материал и методы. Трастузумаб назначали пациентам с морфологически верифицированным раком молочной железы, HER2/neu позитивным статусом, подтвержденным ИГХ либо Fish методами. При первом в/в введении препарат назначали в нагрузочной дозе 8мг/кг, далее 6мг/кг. Первая группа больных получала от 3 до 6 курсов трастузумаба; вторая от 12 до 18 курсов. Пациенты обеих групп были сопоставимы по стадии заболевания и схемам лечения. Комбинированное лечение включало ПХТ (неoadъювантная, адъювантная- FAC+таксаны), хирургическое вмешательство, лучевую терапию (СОД 60Гр)

Результаты. Таргетную терапию трастузумабом получили 140 больных раком молочной железы T2-4N1-3M0ст. Первая группа включала 68 пациентов, вторая - 72. Медиана времени до прогрессирования заболевания в первой группе составила 17мес, во второй 38 мес. ($P \leq 0,05$)

Выводы. Таргетная терапия трастузумабом в количестве 12-18 курсов показала значимое увеличение медианы времени до прогрессии по сравнению с 3-6 курсами. Серьезных нежелательных явлений, прежде всего, со стороны сердечно-сосудистой системы не наблюдалось.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ И РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Г. Сняков, О.Н. Царев, Ю.И. Гольдман

Тюменский областной онкологический диспансер, Тюмень

Задача исследования. Изучить ближайшие и отдаленные результаты органосохраняющих и реконструктивно-пластических операций при раке молочной железы.

Материал и методы. Выполнены 94 субтотальные радикальные резекции и подкожные радикальные мастэктомии с пластикой возникшего дефекта перемещенным торакодорзальным лоскутом, 43 радикальных резекции с пластикой по О.А. Орлову и 12 радикальных мастэктомий с одномоментной реконструкцией молочной железы TRAM - лоскутом. Реконструкция груди имплантами выполнена 39 больным после радикальной мастэктомии. В 3 случаях радикальная мастэктомия дополнена первичной пластикой перманентным экспандером, размещенным в субмускулярном кармане. Остальным больным выполнена отсроченная пластика. Если применяли обычный экспандер, то сначала устранялся дефицит кожи, а через 6 месяцев экспандер заменялся постоянным имплантом. Еще 33 пациенткам выполнены различные способы эндопротезирования молочных желез с эстетической целью.

Результаты. За последние 5 лет в Тюменском областном онко-

логическом диспансере выполнено 125 имплантаций экспандеров и эндопротезов. В 83 случаях это были импланты, наполненные силиконовым гелем, в 19 – экспандеры, постепенно заполняемые физиологическим раствором и в 23 – перманентные экспандеры, сочетающие в себе свойства экспандеров и эндопротезов. 4 из 125 имплантаций осложнились нагноением сером, что привело к удалению двух экспандеров и двух эндопротезов. Процент осложнений составил 3,2%. Следующим этапом работы по реабилитации больных раком молочной железы после хирургического лечения стало внедрение в практику отделения пластик собственными тканями пациентки. Во всех случаях получен хороший косметический результат. Имело место одно осложнение – кровотечение из перемещенной широчайшей мышцы спины, что потребовало повторной операции и остановки кровотечения. В отдаленном периоде рецидивы возникли у 4,7% пациенток.

Выводы. Органосохраняющие и реконструктивно-пластические операции не уменьшают эффективность удаления первичного очага и регионарных лимфатических узлов, не снижают продолжительность жизни больных и значительно улучшают качество жизни больных раком молочной железы.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С УЧЕТОМ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА

К.А. Симонов, Ж.А. Старцева, Е.М. Слонимская

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск

Задачи исследования. Изучить отдаленные результаты и эффективность комплексного лечения с применением адъювантной лучевой терапии (АЛТ) различного объема облучения у больных операбельным раком молочной железы с учетом основных прогностических факторов.

Материалы и методы. В исследование включено 154 больных первичным РМЖ T2-4N0-3M0, получавших комплексное лечение с использованием курсов нео- и адъювантной химиотерапии (по схемам CMF, CAF/FAC), гормонотерапии по показаниям, радикальной мастэктомии. В зависимости от вида и объема АЛТ больные были разделены на 2 группы. В I группе (n=81) проводилась дистанционная лучевая терапия на зоны регионарного лимфооттока в стандартном режиме фракционирования дозы СОД 40-44 Гр. Больные II группы (n=73) дополнительно получали курс электронной терапии на область послеоперационного рубца (СОД 38-44 изогр). Группы были сопоставимы между собой по основным клинико-морфологическим параметрам. Средний возраст больных составил 53,8±1,8 лет.

Результаты. В I группе у 13 (16%) больных наблюдались местные рецидивы РМЖ, локализованные преимущественно в области послеоперационного рубца. В 77% случаев местные рецидивы возникли в течение первых двух лет с момента операции. Во II группе местные рецидивы РМЖ наблюдалось только у 4 (5,4 %) пациенток. Показатели трехлетней безрецидивной выживаемости в I группе составили 84,9±5,7%, во II группе – 92,6±4,2%. Показатели безметастатической выживаемости за аналогичный период времени в I группе составили 72,6±7,1%, у больных II группы – 79,6±6,1%. Было выявлено, что достоверными факторами высокого риска местного рецидивирования явились: мультицентричный характер роста, низкая степень дифференцировки опухолевых клеток, а также клинические параметры – распространенность опухолевого процесса, возраст больных до 45 лет и наличие сохраненной менструальной функции.

Выводы. Полученные данные позволяют осуществлять планирование АЛТ с учетом клинических и морфологических факторов прогноза заболевания. В группе пациенток с высоким риском развития местного рецидива - обеспечить адекватный объем лучевой терапии и, как следствие, увеличить показатели безрецидивной выживаемости; у больных с низким риском - сократить объем облучения и уменьшить число лучевых повреждений нормальных тканей.

РЕЦИДИВЫ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНЫХ ПОДКОЖНЫХ МАСТЭКТОМИЙ С ПЕРВИЧНОЙ РЕКОНСТРУКЦИЕЙ

Е.А. Рассказова, Д.Д. Пак

ФГБУ МНИОИ им.П.А.Герцена, Москва

Задача исследования: изучить особенности рецидивов рака молочной железы (РМЖ) после радикальной подкожной мастэктомии с одномоментной реконструкцией.

Материалы и методы: радикальная подкожная мастэктомия подразумевает сохранение кожи молочной железы, сосково-ареолярного комплекса, субмаммарной складки, удаление всей ткани

железы вместе с подмышечными, подключичными и подлопаточными лимфатическими узлами. Для одномоментной реконструкции используют аутотрансплантаты и комбинированную пластику с эндопротезом.

Результаты: в МНИОИ им.П.А.Герцена в период с 1997 по 2011 г 642 больным РМЖ выполнены радикальные подкожные мастэктомии с первичной реконструкцией. Распределение больных по стадии опухолевого процесса следующее: 0 (TisN0M0) – 18 (2,8%), I – 141 (22%), IIA – 245 (38,2%), IIB – 115 (17,9%), IIIA – 87 (13,5%), IIIB – 3 (0,5%), IIIC – 22 (3,4%) IV – 5 (0,8%), у 6 (0,9%) пациенток операция выполнена после рецидива РМЖ.

Рецидивы рака выявлены у 27 (4,2%) больных. Сроки возникновения рецидивов от 8 месяцев до 6 лет. Наименьший процент рецидива диагностирован при I стадии – 2,2%, а наибольший при IIIC стадии – 9%. У 3 пациенток при динамическом наблюдении выявлен рак Педжета соска. В 11,1% случаев проведены курсы полихимиотерапии, так как рецидив в молочной железе был диагностирован одномоментно с отдаленными метастазами. В 88,9% выполнена операция – от секторальной резекции до удаления оставшейся части молочной железы. При этом сохранение молочной железы после рецидива РМЖ было возможным в 55,6% случаев, что несомненно повышает качество жизни пациенток даже после рецидива. У 51,6% пациенток проведена лучевая терапия после хирургического лечения рецидива, лекарственная терапия в 92,6% случаев. На появление рецидивов влияет локализация опухолевого процесса, возраст пациентки, данные ИГХ, гистологическая характеристика опухоли, стадия заболевания.

Выводы: подкожная радикальная мастэктомия с одномоментной реконструкцией является радикальной операцией и улучшает качество жизни больных. В случае возникновения рецидива применяют хирургический метод лечения, при необходимости, дополненный лекарственной и лучевой терапией.

ЛЕЧЕБНЫЙ ПАТОМОРФОЗ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.А.Новицкая

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург

Патоморфоз рака молочной железы (РМЖ) остается актуальной проблемой как для клиницистов, так и для морфологов.

Задача исследования: оценка морфологических признаков лечебного патоморфоза РМЖ

Материал и методы: Изучено 128 раков молочной железы (РМЖ) после лучевого и лекарственного лечения. Материал исследован с широкой вырезкой центральных и периферических отделов опухоли, фона, лимфатических узлов с применением гистологических, гистохимических, иммуногистохимических методов. Возраст больных от 34 до 82 лет (средний 58,6 лет).

Результаты исследования. При гистологическом исследовании патоморфоза РМЖ выявлены дистрофические изменения клеток и ядер различной степени выраженности. Почти полное исчезновение опухоли (11,7%) характеризуется выраженным фиброзом и гиалинозом, мелкими скоплениями или единичными уродливыми клетками, окруженными клетками инородных тел, лимфоцитами. Для выраженного патоморфоза (38,3%) характерно нарушение гистологической структуры опухоли, фиброз, некроз, дистрофические изменения (ДИ) части опухолевых клеток. При умеренно выраженном патоморфозе (27,3%) структура опухоли сохранена на значительном протяжении, имеются мелкие фокусы некроза, ДИ части опухолевых клеток. Слабо выраженный патоморфоз определяется сохранением структуры опухоли и мелкими фокусами дистрофически измененных раковых эпителиоцитов. В 7,8% наблюдений признаков патоморфоза не выявлено, в 1 наблюдении (0,8%) после лечения отмечен рост РМЖ. При исследовании лимфатических узлов в 37,5 % наблюдений выявлены изолированные опухолевые клетки и микрометастазы РМЖ (<0,2см). Метастазы РМЖ 0,2-2см обнаружены в 52,3% случаев, >2см – в 13%. Корреляции между степенью выраженности изменений РМЖ и метастатическими поражениями не выявлено.

Выводы. При морфологическом исследовании не установлено специфических для лечебного патоморфоза признаков. Изменения, возникающие после лучевого и лекарственного лечения. Не имеют принципиальных различий. Степень выраженности лечебного патоморфоза РМЖ как критерий эффективности проведенного лечения нуждается в дальнейшем изучении.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И/ЛИ РАКОМ ЯИЧНИКОВ С ЦЕЛЬЮ ВЫЯВЛЕНИЯ ПОВТОРЯЮЩИХСЯ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRCA1 И BRCA2 МЕТОДОМ ПЦР В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ

Е.И.Батенева, Д.Ю.Трофимов, А.А.Мещеряков, Л.Н.Любченко

ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва

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

Задача исследования. Установить частоты встречаемости двенадцати мутаций в генах BRCA1 (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, Cys61Gly, 2080delA, 2963del10, 3747insA) и BRCA2 (6174delT, 1528delAAAA, 9318delAAAA) в неотобранных выборках больных раком молочной железы и больных раком яичников в Российской популяции.

Материал и методы. Материалом служили образцы периферической крови больных раком молочной железы (1091 человек) и раком яичников (240 человек). Генотипирование проведено методом ПЦР в режиме реального времени с использованием набора «ОнкоГенетика BRCA» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Результаты. Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 были найдены у 64 больных раком молочной железы (5,9%) и у 48 больных раком яичников (20,0%). Преобладала мутация 5382insC (BRCA1) – 4,0% от выборки больных раком молочной железы, 12,1% от выборки больных раком яичников. Шесть мутаций (185delAG, 4153delA, 5382insC, Cys61Gly, 2080delA в гене BRCA1 и 6174delT в гене BRCA2) были найдены и у больных раком молочной железы, и у больных раком яичников. При раке яичников значительно чаще, чем при раке молочной железы встречались мутации Cys61Gly (12,5% vs 6,3%) и 2080delA (10,4% vs 3,1%) в гене BRCA1. Две мутации (3819delGTAAA и 3875delGTCT в гене BRCA1) были найдены только у больных раком молочной железы. Мутации 2963del10, 3747insA в гене BRCA1 и 1528delAAAA, 9318delAAAA в гене BRCA2 не были обнаружены.

Выводы. Высокая частота мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у больных раком яичников подтверждает необходимость проведения тотального генетического скрининга в этой группе. Учитывая размер тестируемых неотобранных выборок, широту диагностической панели и нахождение зарегистрированных нами мутаций другими авторами, анализ на мутации в генах BRCA1 (185delAG, 4153delA, 5382insC, Cys61Gly, 2080delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT) и BRCA2 (6174delT) может быть рекомендован для включения в скрининговые программы по выявлению наследственных случаев рака молочной железы и рака яичников.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ БРОНХОБИПСИЙ С УЧЕТОМ СОВРЕМЕННЫХ ТРЕБОВАНИЙ К ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЛЕГКОГО

И.В.Булычева, А.А.Синицин, О.И.Астахова, А.В.Фоменко

Городская клиническая больница №45, Москва

Задача исследования. Выявить и провести максимально информативную диагностику случаев рака легкого среди больных с различной патологией легких с учетом современной необходимости выявления EGFR мутации у больных аденокарциномой, выделить группу больных плоскоклеточным раком легкого, применить современные подходы к клинко-лучевой диагностике, сделать акцент на выявление группы больных с минимально инвазивными и ранними формами рака легкого.

Материал и методы. Проведен анализ 360 эндобронхиальных (диагностических) биопсий у больных с различными заболеваниями легких (бронхиальной астмой, хроническими obstructивными заболеваниями в стадии обострения, саркоидозом, туберкулезом, раком легких). Морфологическое исследование проводилось с учетом сохранения материала для дальнейшего молекулярного анализа, с применением дополнительных окрасок, позволяющих максимально достоверно отифференцировать группу больных с аденокарциномой, плоскоклеточным и нейроэндокринным раком.

Результаты. Клинический диагноз рака легкого подтвержден в 22 наблюдениях 360/22 (6%), выявлено 8 новых случаев рака легкого 360/8(2%). Дифференциальный диагноз различных гистологических вариантов аденокарциномы, плоскоклеточного и нейроэндокринного рака проводился с учетом данных цитологического исследования, окраски на муцин, иммуногистохимического исследования с использованием ряда маркеров : p63, cytokeratins, CD20, CD3, CD57, TTF1, synaptophysin, chromogranin A (Dako, Ventana). Ранний рак легкого установлен в 3 наблюдениях, микроинвазивный рак в 2 наблюдениях. Четкое гистологическое различие между аденокарциномой и плоскоклеточным раком выявлено в 12 наблюдениях (51%), отифференцировать различные варианты аденокарциномы (ацинарный, кишечный, папиллярный, муцинозный) удалось в 4 наблюдениях. Диагностировано 6 случаев мелкоклеточного рака

(25%), их них 4 вновь выявленных(13%). В двух наблюдениях диагноз сформулирован как немелкоклеточный рак легкого без дополнительных указаний вследствие недостаточной информативности малой биопсии. Полное генетическое обследование (EGFR, KRAS, EML4-ALK) выполнено у 2-х пациентов.

Выводы. Тщательное клиническое обследование с обязательным участием радиолога, онколога, морфолога и генетика позволяет выявить группу больных ранним и микроинвазивным раком легкого с 3-х летней выживаемостью 100%, от дифференцировать группу пациентов с аденокарциномой легкого для проведения своевременного лечения ингибиторами тирозинкиназы, применить раздельный протокол для лечения больных плоскоклеточным раком легких. Корреляция результатов компьютерной томографии и морфологического исследования позволяет открыть новые направления в дифференциальной диагностике степени инвазии и различных гистологических форм рака легкого, улучшить результаты оперативного лечения.

ОЦЕНКА ПЛАНОВ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Т.В. Юрьева, Л.Я. Клеппер

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН, Москва

Центральный экономико-математический институт РАН, Москва

Задача исследования. Создать математические модели (ММ) для расчета вероятности локального излечения немелкоклеточного рака легкого (ВЛИ НМРЛ) и вероятности возникновения лучевых пневмонитов (ВВЛП) в легких для оценки альтернативных планов лучевой терапии (ЛТ) НМРЛ.

Материал и методы. Для описания ВЛИ НМРЛ и ВВЛП была использована функция, описывающая распределение вероятностей Вейбулла. Определение параметров ММ для НМРЛ осуществлялось на систематизированном клиническом материале, приведенном в работе Martel M.K. et al. 1999. Параметры ММ для определения ВВЛП определялись на основе обобщенных клинических данных, приведенных в работе Emami B. et al 1991.

Результаты. ММ для расчета ВЛИ НМРЛ имеет следующий вид:

$V_{\text{ЛИ}}(D_0) = 1 - \exp\left[-\left(D_0 / A_{10}\right)^{A_{20}}\right]$, где D_0 – суммарная опухолевая доза (СОД); A_{10} , A_{20} – параметры ММ. Модель для расчета ВВЛП с учетом объема облученных легких при их однородном облучении дозой

$D_{\text{од}}$ описывается выражением: $V_{\text{ВЛП}}(D_{\text{од}}, V) = 1 - \exp\left[-\left(D_{\text{од}} V^b / A_1\right)^{A_2}\right]$,

где A_1 , A_2 , b – параметры ММ. Неоднородное распределение дозы в легких описывается в виде дифференциальной гистограммы доза-объем (ДГДО): $F = \{(D_1, v_1), (D_2, v_2), \dots, (D_K, v_K)\}$, где (D_i, v_i) – объем легких v_i , который получил дозу D_i , $i=1, \dots, K$ Величина $D_{\text{од}}$ получается в результате редукции (свертки) множества F с помощью ММ:

$D_{\text{од}} = \left[\sum_{i=1}^K (v_i / V) D_i^{A_2} \right]^{1/A_2}$. Значения параметров ММ, определенные на

систематизированном клиническом материале в результате решения специальных экстремальных задач, принимают следующие значения (Клеппер Л.Я., Юрьева Т.В. 2011; Клеппер Л.Я. 1993): $A_{10} = 95,86$; $A_{20} = 3,91$; $A_1 = 216,2$; $A_2 = 6,08$; $b = 0,464$.

Выводы. Анализ полученных результатов показал, что разработанные ММ могут быть использованы в клинике для прогнозирования ВЛИ НМРЛ и ВВЛП для выбранного плана ЛТ и позволяют определять наиболее эффективные планы ЛТ при анализе множества альтернативных вариантов планов облучения.

РОЛЬ ОБЪЕМА ЛИМФОДИССЕКЦИИ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

А.А. Аксарин, М.Д. Тер-Ованесов Сургутская ОКБ, Сургут

МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва

Цель: Изучить влияние объема лимфодиссекции в лечении больных немелкоклеточным раком легкого.

Материал и методы. Клинический материал для исследования, составил 671 больной с немелкоклеточным раком легкого.

Результаты. С 1999 по 2009 год 671 пациенту было проведено радикальное оперативное лечение. 234 (34,9%) больным была выполнена пневмонэктомия, 376 (56,0%) лобэктомия и 61 (9,1%) билобэктомия. Нами проведена сравнительная оценка отдаленных результатов операций при раке легкого с различным объемом лимфодиссекции. Мы использовали классификацию медиастинальной лимфодиссекции (P. Goldstraw 1997г.): 1. Медиастинальная лимфодиссекция не выполнялась. 2. Системная биопсия (удалялись

только сигнальные средостенные лимфоузлы). 3. Ипсилатеральная радикальная лимфодиссекция (№1-10 по классификации T.Naruke). 4. Двусторонняя (ипси- и контралатеральная) лимфодиссекция. В нашем исследовании выполнялись первые три варианта лимфодиссекции. Сравнение проводилось в группах пациентов с одинаковой распространенностью опухоли, соответствующей критериям Т, N и М.

При сравнении общей выживаемости, последняя достоверно была выше после операций с ипсилатеральной радикальной лимфодиссекцией ($p < 0,025$, log rank test, $x^2 = 5,797$). Так, пятилетняя общая кумулятивная выживаемость после операций с ипсилатеральной радикальной лимфодиссекцией составила 60%, а десятилетняя 47%. После 1 и 2 вариантов пятилетняя - 47-48%, десятилетняя - 33-35%. Медиана выживаемости после операций с ипсилатеральной радикальной лимфодиссекцией была 87 месяцев. Тогда как медиана выживаемости при системной биопсии была 54 месяца, а при отсутствии таковой – 57 месяцев.

Выводы. Таким образом, радикальная операция при любой стадии рака легкого должна быть выполнена с обязательной ипсилатеральной радикальной лимфодиссекцией. Данный объем оперативного лечения позволяет повысить радикализм, оценить внутригрудную распространенность опухоли и достоверно улучшить результаты хирургического лечения больных раком легкого

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЛЕГКОГО

Баканова М.Л.1, Минина В.И., Савченко Я.А., Тутов В.А.,

Вержбицкая Н.Е.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Института экологии человека СО РАН, г. Кемерово

ФГБУЗ КО Областной клинический онкологический диспансер,

г. Кемерово

ГБУЗ КО ОТ Кемеровское патологоанатомическое бюро,

г. Кемерово

Задача исследования. Анализ частоты и спектра хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови людей больных аденокарциномой легкого (АЛ), проживающих на территории Кемеровской области.

Материалы и методы. Было обследовано 45 больных АЛ, не проходивших до момента обследования химиотерапевтического или радиологического лечения. Из них: 34 мужчины, 11 женщин в возрасте от 30 и до 77 лет (средний – 58 лет) и 57 человек из группы сравнения. В группу сравнения вошли здоровые люди, которые в течение последних трех месяцев не проходили рентгенологического обследования, не принимали антибиотики и иммунодепрессанты. Частоту и спектр хромосомных aberrаций (ХА) определяли в лимфоцитах периферической крови в соответствии со стандартными методиками. Полученные результаты подвергались статистической обработке с использованием программы «STATISTICA for Windows 6.0».

Результаты. Установлено, что частота встречаемости клеток с ХА у обследованных больных – $3,1 \pm 0,3\%$. Этот показатель статистически значимо выше, чем в группе сравнения – $1,9 \pm 0,3\%$ ($p = 0,00079$). При исследовании спектра повреждений хромосом было установлено, что повышение частоты ХА реализуется преимущественно за счет одиночных фрагментов ($2,7 \pm 0,3\%$ против $1,7 \pm 0,2\%$, $p = 0,00123$). Сопоставление цитогенетических параметров между полами (внутри групп) не выявило различий между мужчинами и женщинами. При анализе воздействия такого потенциально генотоксического фактора как курение, значимых отличий также выявлено не было, однако наблюдалась тенденция к увеличению уровня ХА у курящих больных АЛ.

Выводы. Уровень цитогенетических повреждений у больных АЛ превышает ХА у здоровых доноров, что может свидетельствовать о более высокой интенсивности мутационного процесса в клетках крови при развитии опухолевого процесса в легких. Это подтверждает значимость теста на ХА в клетках крови в качестве маркера повышенного риска злокачественной трансформации не только клеток крови, но и других органов.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЛЕГКОГО С ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

А.Ю. Добродеев, А.А. Завьялов, Л.И. Мусабеева, С.А. Тузиков

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск

Задача исследования. Оценить эффективность и переносимость комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с использованием интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ).

Материал и методы. В торакоабдоминальном отделении ФГБУ

«НИИ онкологии» СО РАМН проводится комбинированное лечение НМРЛ III стадии, включающее неoadьювантную химиотерапию (НАХТ) по схеме паклитаксел/карбоплатин и радикальную операцию с ИОЛТ в дозе 15 Гр на фоне радиосенсибилизации цисплатином (49 больных). В контрольной группе выполнена радикальная операция с ИОЛТ в дозе 15 Гр (51 больной).

Результаты. Общая эффективность НАХТ составила 40,8% (полная регрессия – 5,5%, частичная регрессия – 35,3%). Послеоперационные осложнения в основной группе развились у 10 (20,4%) больных, в контрольной группе у 10 (19,6%) больных. В послеоперационном периоде в основной группе умер 1 (2,1%) больной, в контрольной группе умерло 3 (5,8%) больных. За период 3-летнего наблюдения установлено, что НАХТ и ИОЛТ в дозе 15 Гр на фоне радиосенсибилизации в сравнении с контрольной группой увеличивает длительность безрецидивного периода: 27 и 17,1 месяцев соответственно ($p < 0,05$), и уменьшает количество местных рецидивов: 3 ($6,2 \pm 3,4\%$) и 10 ($20,8 \pm 5,8\%$) соответственно ($p < 0,05$). Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости в основной группе составил $64,6 \pm 6,9\%$, в контрольной группе $37,5 \pm 7,0\%$ ($c2=4,0$; $p < 0,05$).

Выводы. Проведение НАХТ по схеме паклитаксел/карбоплатин и ИОЛТ в дозе 15 Гр на фоне радиосенсибилизации при удовлетворительной переносимости позволяет достоверно увеличить безрецидивный период и уменьшить количество рецидивов по сравнению с контрольной группой.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО И ОПУХОЛЯМИ СРЕДОСТЕНИЯ С ИНВАЗИЕЙ В МАГИСТРАЛЬНЫЕ СОСУДЫ И СТРУКТУРЫ СЕРДЦА

Жарков В.В., С.А.Еськов

РНПЦ онкологии и медрадиологии им Н.Н.Александрова
Минск, Республика Беларусь

Цель исследования: Показать переносимость и целесообразность комбинированных операций при интраторакальной локализации злокачественных опухолей с проратанием в магистральные сосуды и структуру сердца

Материалы и методы: Проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения 187 больных с внутригрудными опухолями с поражением магистральных сосудов и структур сердца

Результаты: Послеоперационная летальность составила 9,7%. Пятилетняя выживаемость 23,5%. На отдаленные результаты лечения больных раком легкого не оказывало влияние состояние регионарных лимфатических узлов.

Выводы: Резекция магистральных сосудов и структур сердца сопровождается удовлетворительными показателями послеоперационных осложнений, летальности и показателями пятилетней выживаемости. Поражение медиастинальных лимфатических узлов не является противопоказанием для выполнения комбинированных операций у больных раком легкого.

ХИМИОТЕРАПИЯ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРБАРООКСИГЕНОТЕРАПИЕЙ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

С.В.Козлов, И.А.Королева, М.Е.Попова, Л.В.Шаптыгин, М.Копп, А.А.Нижегородцева, А.С.Мочалова, С.А.Шапиро
ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара

Задача исследования. Установить эффективность гипербарической оксигенации (ГБО) для профилактики цитотоксических осложнений у больных раком лёгких. Сравнить качество жизни, частоту и степень тяжести химиотерапевтических осложнений у больных, получающих химиотерапию на фоне сеансов ГБО и без проведения гипербарооксигенотерапии.

Материалы и методы. С января 2011 года АО июнь 2012 года лечение было проведено 59 больным с распространённым немелкоклеточным раком лёгких – III-IV стадии, в первой линии химиотерапии, в возрасте 39-73 лет (средний возраст 56 лет), мужского пола.

В первой группе (31 пациент) всем больным проводилась химиотерапия по схеме ЕР (Этопозид 120мг/м² в 1, 3, 5 дни + Цисплатин 75мг/м² в 1 день, 6 циклов с интервалом 21 день), больные получали стандартную антиметастатическую терапию. Во второй группе (28 пациент) на фоне такого же химиотерапевтического лечения проводились сеансы гипербарооксигенотерапии в режиме 0,3 атм по 30мин с 1-го по 5-й.

Выраженность побочных эффектов оценивалась по критериям

СТСАЕ v.3.0.

Результаты. У пациентов первой группы у 13 (42%) химиотерапевтическое лечение сопровождалось нейтропенией 2 степени и анемией 1 степени после 1 цикла полихимиотерапии, у 12 пациентов (39%) отмечалась нейтропения 3 степени анемия 2 степени после 4, 5 цикла химиотерапии; после 5 цикла ПХТ у двух пациентов была анемия 4 степени, для продолжения лечения требовалось проведение гемотрансфузий. Во второй группе у 7 (25%) пациентов была нейтропения 2 степени, анемия 2 степени после 3 цикла ПХТ, нейтропения 2-3 степени, анемия 2 степени после 5-6 цикла у 9 (32%) пациентов была анемия 3 степени после 5 цикла лечения. Нефропатия 1 степени развилась у 8 (26%) пациентов первой группы после 3, 4 цикла лечения, во второй группе у 6 (21%) после 3 цикла ПХТ.

Выводы. Проведение химиотерапевтического лечения на фоне гипербарооксигенотерапии позволяет уменьшить побочные действия цитостатиков, снижая число и степень тяжести осложнений.

ЦИРКУЛЯРНАЯ РЕЗЕКЦИЯ БИФУРКАЦИИ ТРАХЕИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЛЕГКОГО

Левченко Е.В., Барчук А.С., Ергнан С.М., Шутков В.А., Тришин А.А., Рыбас А.Н., Ключков М.В. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России РФ, Санкт-Петербург
ГУЗ Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер, Ставрополь

Задача исследования. Оценить эффективность комбинированных операций с резекцией и реконструкцией бифуркации трахеи в хирургическом лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого.

Материал и методы. С 1998 по 2011 гг. 60 пациентам немелкоклеточным раком легкого выполнена резекция бифуркации трахеи с различными видами реконструкции. Средний возраст пациентов составил $57 \pm 1,3$ (24-73) лет. Степень распространения первичной опухоли соответствовала Т3 у 21 (35%), Т4 у 39 (65%). Состояние регионарных лимфоузлов: N0 было у 18 (30%), N1 у 24 (40%), N2 у 16 (26,7%), N3 у 2 (3,3%) больных. Правосторонние пневмонэктомии с циркулярной резекцией карины трахеи (2-3 дистальных кольца трахеи и 1-2 проксимальных кольца левого главного бронха) и формированием трахеобронхиального анастомоза выполнены 44 (73,3%) больным. У 2 (3,3%) пациентов выполнена левосторонняя пневмонэктомия с формированием циркулярного анастомоза между трахеей и правым главным бронхом. В 14 (23,3%) случаях выполнена двухманджетная реконструкция карины. Из них в 4-х - после изолированной резекции карины, в 8 - после верхних лоб/билобэктомий и в 2-х случаях по оригинальной методике пластики карины и левого главного бронха бронхолегочным сегментом верхней доли. С 2002 г. применялась первичная миопластика области анастомоза транспозируемым в плевральную полость мышечным лоскутом и приведение с иммобилизацией головного конца.

Результаты. Частота послеоперационных осложнений составила 36,7% (22), летальности – 15% (9). Во втором периоде работы (с 2002 г.) летальности на долю несостоятельности анастомозов не отмечено. Медиана жизни прослеженных больных составила $28 \pm 2,3$ мес. Многофакторный анализ выявил наиболее значимые прогностические факторы: радикальность резекции, состояние регионарных лимфатических узлов, факт вовлечения в опухоль нескольких анатомических структур средостения.

Выводы. Выполнение расширенно-комбинированных вмешательств с резекцией бифуркации трахеи при местнораспространенном раке легкого обеспечивает удовлетворительные ближайшие и отдаленные результаты лечения. Основными факторами профилактики несостоятельности трахеобронхиальных анастомозов являются: методика формирования анастомоза, миопластика, приведение подбородка с иммобилизацией головного конца.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АДЕНОКИСТОЗНОГО РАКА ТРАХЕИ

И.В. Мосин, С.В. Орлов, А.А.Горохов, Н.В. Мосина
ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский медицинский университет им.акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

Введение. В настоящее время основной упор в лечении больных с аденокистозным раком трахеи делается на оказание паллиативной помощи в виде эндоскопической реканализации просвета трахеи с постановкой стента и проведением лучевой терапии. Радикальным методом хирургического лечения аденокистозного рака трахеи является одномоментная циркулярная резекция (ЦРТ) путем наложения анастомоза по типу «конец в конец».

Задача исследования. Показать возможность безрецидивной ЦРТ в сочетании с послеоперационной лучевой терапией при аденокарциноме трахеи.

Материал и методы. С 1998 по 2010 годы по поводу аденокарциномы трахеи ЦРТ выполнена 24 больным, из них у 13 - ЦРТ дополнена в послеоперационном периоде лучевой терапией.

У 18 больных удалено свыше 45% трахеи. Протяженность опухоли от 1,0 до 3,0 см диагностирована у 6 больных и от 3,0 до 6,0 см – у 18. Из 24 выполненных ЦРТ у 13 больных наложен трахеотрахеальный анастомоз, у 6 – ларинготрахеальный и у 5 – произведена ларинготрахеальная резекция.

У 13 больных после ЦРТ в послеоперационном периоде проводилось два курса лучевой терапии (суммарная очаговая доза одного курса – 50 Гр).

Результаты. Непосредственные результаты оценены как хорошие у всех больных.

В отдаленные сроки от 1 до 3 лет у 8 из 11 больных, которым выполнена только ЦРТ, выявлен местный рецидив в области анастомоза. У 13 больных, которым в послеоперационном периоде после ЦРТ проведено два курса лучевой терапии в отдаленные сроки, от 3 до 9 лет, рецидива заболевания в области анастомоза не выявлено.

Выводы. Одномоментная ЦРТ является единственным радикальным методом лечения аденокарциномы трахеи. После ЦРТ необходимо проводить послеоперационную лучевую терапию

ХИМИОЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА ЛЕГКОГО: ОБЩАЯ И БЕССОБЫТИЙНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

Соловьева Е.П. 1, 2, Вальков М.Ю. 1, 2

1ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»,

2ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск) Минздравсоцразвития»

Задача исследования. Ретроспективно оценить общую и бессобытийную выживаемость больных неоперабельным местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) III стадии, получивших одним из первых методов лечения лучевую терапию (ЛТ) или химиотерапию (ХТ).

Материалы и методы. Ретроспективно прослежены результаты ХЛТ больных неоперабельным НМРЛ III стадии с исходным состоянием 0-2 по ECOG из базы данных канцер-регистра ГБУ «Архангельский клинический онкологический диспансер» за период с 01.02.2000 по 12.02.2010 г. Основными критериями отбора послужили доза дистанционной ЛТ не менее 50 Гр и ХТ в количестве не менее 2 курсов химиопрепаратами в стандартных дозных режимах. Большинству больных химиотерапию проводили сочетанием препаратов платины и этопозиды (ЕР). Сравнение эффективности методов ЛТ±ХТ и ХТ±ЛТ осуществляли по общей выживаемости (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ). Выживаемость рассчитывали методом Kaplan-Meier, различия определяли лог-ранговым методом. Прогностическую значимость исходных критериев прогноза определяли с помощью регрессии Сокс.

Результаты. Всего для анализа отобрано 139 больных. В группу ЛТ±ХТ включено 35 пациентов, в группу ХТ±ЛТ – 104 пациента. Медиана ОВ, БСВ групп ЛТ±ХТ, ХТ±ЛТ составила 23 мес. (95% ДИ 10-36), 15 мес. (95% ДИ 12-19), $\chi^2=9,3$, $p<0,002$ и 20,9 мес. (95% ДИ, 4,9-36,8), 9,6 мес. (95% ДИ, 7,2-12,1) $\chi^2=12,5$, $p<0,0001$. В группе ЛТ±ХТ локальные рецидивы зарегистрированы в 5,7% случаев (у 2 больных), в группе ХТ±ЛТ в 21,2% (22 больных), $\chi^2=4,4$, $p=0,037$. Отдаленные метастазы в группе ЛТ±ХТ у 14,3% (5 пациентов), в группе ХТ±ЛТ у 43,3% (45 пациентов). $\chi^2=9,5$, $p=0,002$.

Выводы. Проведенный нами ретроспективный анализ показал преимущество в общей и бессобытийной выживаемости у больных неоперабельным НМРЛ III стадии, начинавших лечение с ЛТ. Для подтверждения этих результатов необходимо проведение рандомизированного исследования.

АНАЛИЗ ПОТЕРИ ГЕТЕРОЗИГОТНОСТИ В ГЕНЕ ВАХ -248 G>A У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

И.А. Кузнецова, А.И. Дмитриева, К.И. Янкович, Н.В. Козлова, С.С. Ракитин

ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России, Томск

ОГБУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Томск

Задачи исследования. Провести анализ потери гетерозиготности гена-регулятора клеточного цикла (-248 G>A гена Вах) в тканях опухоли легкого.

Материал и методы исследования. В работе исследовано 93 парных ДНК-образцов, полученных из операционного материала

(опухолевая ткань легкого и соответствующие им образцы гистологически не измененной легочной паренхимы) больных центрально-расположенным раком легкого. Выделение геномной ДНК проводили из парафиновых блоков с использованием коммерческого набора «FF -PET DNA kit» (Qiagen, Германия), следуя инструкции производителя. Парафиновые срезы, полученные методом стереотактической диссекции под контролем световой микроскопии, депарафинизировали с использованием ксилола и этанола. Поиск потери гетерозиготности биаллельных локусов гена Вах проводили путем сравнительного генотипирования опухолевой ткани и ткани, взятой на границе резекции. Типирование образцов по полиморфизму гена Вах проводили путем ПЦР-ПДРФ-анализа. Продукты ПДРФ анализировали в 4%-ном агарозном геле с добавлением бромистого этидия и визуализировали в проходящем УФ-свете.

Результаты. Результаты ПЦР-ПДРФ-анализа полиморфизма -248 G>A гена Вах в парных образцах полностью не совпали, что свидетельствует о потере гетерозиготного статуса клетками опухолевого клона. Потеря гетерозиготности наблюдалась у 12 из 21 (57,14%) носителей GA-генотипа. Анализ -248 G>A гена Вах позволил установить значительное увеличение частоты вариантного GG-генотипа гена Вах в опухолевой ткани легкого по сравнению с таковой в гистологических образцах с неизменной легочной паренхимой (89,25% и 72,04%, соответственно; $\chi^2=9,173$ при $p=0,010$). Частота G-аллеля в опухолевой ткани была достоверно выше, чем в группе сравнения (гистологически верифицированные участки нормальной ткани) – 94,09% и 83,33%, соответственно ($\chi^2=9,689$ при $p=0,002$).

Выводы. В клетках опухолевого очага больных раком легкого выявлена потеря гетерозиготности локуса -248 G>A гена Вах с частотой 57,14%. Полученное частотное распределение генотипов и аллелотипов свидетельствует о накоплении вариантного аллеля дикого типа (GG-генотип) в опухолевой ткани легкого.

INDIVIDUALIZATION OF DRUG TREATMENT IN PATIENTS WITH NSCLC

Rafael Rosell, Niki Karachaliou, Carlota Costa, Miguel Angel Molina, Clara Mayo, Ana Gimenez-Capitan

1. Catalan Institute of Oncology, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

2. Panagaea Biotech S.L, Dexeus University Institute, Barcelona

Driver alterations are frequently observed in lung cancer and can be druggable. As an example, we present our recent experience in concomitant EML4-ALK fusion gene and other molecular alterations in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients treated with erlotinib. Metastatic NSCLC is a frequent lethal cancer. However, druggable driver mutations have been identified which allow for significant improvement in survival with some elite long-term survivors among EGFR mutant NSCLC. However, further improvements must be sought in over 40% of patients who have no initial response. We have analyzed 95 advanced NSCLC patients with EGFR mutations who were treated in a randomized trial comparing initial chemotherapy vs targeted therapy with an EGFR TKI (erlotinib). We re-examined the H1975 human NSCLC cell line, and confirmed that it contains the EGFR erlotinib sensitive L858R mutation plus EGFR T790M which also contains the p53 mutation. However, we also identified the co-existence of EML4-ALK translocation variant 3 (E6:A20). From this observation we analyzed the tumors from the 95 patients for EGFR sensitive mutations, EGFR T790M, p53 mutations and EML4-ALK translocations.

We observed that T790M was found in 40% of patients, p53 mutations in 22% and the concomitant presence of EML4-ALK in 15%. We also examined BIM mRNA expression as a potential predictor of response to erlotinib and observed that high BIM mRNA expression was significantly associated with better outcomes of response, up to 100%, longer progression-free survival and outstanding overall survival. Additional information on druggable driver alterations will be presented, along with current knowledge on customizing chemotherapy.

СОЧЕТАННАЯ РАДИОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА.

Г.Г.Насирова, К.С.Акперов

Национальный центр онкологии, Азербайджанская Республика, г. Баку

Показатели трехлетней выживаемости больных раком пищевода (РП) после радикального курса лучевой терапии (ЛТ) в среднем не превышают 20-25%. Высокая смертность при этой патологии в основном обусловлена продолженным ростом или развитием рецидивов в результате неизлеченности первичного очага. Как

показывает многолетний опыт, в среднем у 80-90% больных РП в ближайшие 2 года после ЛТ развиваются локо-регионарные рецидивы, лечение которых весьма проблематично. Попытки повышения суммарной очаговой дозы (СОД) путем дистанционного облучения несут риск увеличения числа тяжёлых осложнений. Одним из путей реального улучшения результатов ЛТ при РП является внедрение в клиническую практику брахитерапии с высокой мощностью дозы (HDR) - метода внутрисполостной ЛТ, значительно повышающего СОД в опухоли, и, соответственно, вероятность локального излечения.

Задачи исследования. Анализ результатов сочетанной ЛТ больных РП, разработка показаний к использованию брахитерапии, ее эффективность, осложнения.

Материал и методы. Проанализированы результаты сочетанной ЛТ у 11 больных РП с гистологически верифицированным диагнозом и стадиями процесса T2-3N0-2M0-1. На первом этапе проводилась дистанционная ЛТ до СОД ≥ 40 Гр., после достижения той или другой степени реканализации пищевода осуществлялось 2-3 сеанса брахитерапии на аппарате «Gammatel» в разовой очаговой дозе 5,0 Гр.

Результаты. Учитывая небольшое к настоящему времени количество наблюдений, отмечалась тенденция к улучшению результатов скорости и степени редукции синдрома дисфагии еще до полного завершения курса облучения. На этапах дальнейшего наблюдения у 6 пациентов клинически и инструментально выявлена полная регрессия опухоли, у 3-х – частичная, у 2-х – стабилизация процесса. Т.е., в 82,2% случаев лечение было эффективным ($p \geq 0,05$). За период наблюдения (1,2 года) тяжелых осложнений, в частности, перфорация пищевода, не наблюдались.

Выводы. Сочетанная ЛТ больных РП является перспективным направлением, которое требует дальнейшего более глубокого изучения.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОНКОХИРУРГИИ ПРИ РАКЕ ПИЩЕВОДА И КАРДИИ

Алиев С.А., Лабазанов М.М., Мамедбеков Ш.Ю., Рохоев Х.Н., Магомедов С.М.

ГБУ РД «НКО «Дагестанский центр грудной хирургии» МЗ СР Махачкала

В настоящей работе обобщены этапные результаты 12-летних клинических исследований (2000-2012 гг.), по проблеме онкохирургического лечения заболеваний пищевода и кардии. По этим приоритетным хирургическим направлениям усовершенствованы и внедрены в клиническую практику трансторакальные и абдоминозаднемедиастинальные, и стрипинг операции.

В клинический материал включены 577 радикально оперированных больных при раке кардии и пищевода, которые разделены на три группы. В первую группу вошли 202 больных с экстирпацией пищевода, гастрозофагеальной, эзофагосубтотальной резекциями с общей летальностью 3%. Во вторую – 358 больных с гастрэктомией и летальностью 0,8%. В третью группу – 17 больных с реконструктивными вмешательствами по поводу болезней оперированного пищевода с 1 летальным исходом.

Больные по стадиям заболеваний распределились следующим образом: I, II ст. – 12%; III ст. – 71%; III – IV ст. – 17%. Общая летальность оперированных больных составила – 1,4%.

Основным итогом деятельности явилось расширение показаний к эзофагопластике по М.И. Давыдову, что снижает хирургический блок осложнений.

Выявлены ведущие факторы, обеспечивающие высокую эффективность операции. Эффективным методом профилактики при высоком индексе риска плеврорегочных, сердечно-сосудистых осложнений явилось исключение торакотомного этапа операции более широким внедрением в клиническую практику абдоминозаднемедиастинального доступа.

Среди осложнений после операций на пищеводе доминировали тромбозомболические, сердечно-сосудистые осложнения. Таким образом, в последние годы изменилась в целом структура послеоперационной летальности. Совершенствование способов профилактики и лечения легочных, сердечно-сосудистых осложнений является центральным научно-практическим направлением наших изысканий.

Выводы:

1. Наиболее частыми осложнениями в раннем послеоперационном периоде при радикальных операциях на пищеводе является плеврорегочные, сердечно-сосудистые осложнения.
2. Расширение показаний к модифицированной методике эзофагопластики по М.И. Давыдову, к трансабдоминальной, трансмедиастинальной резекции, в том числе стрипинг операциям при

кардио(гастро)зофагеальном раке обеспечивают решение задачи снижения уровня инфекционных осложнений, связанных, как с несостоятельностью швов анастомоза, так и легочно-сердечных осложнений.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА

Мухамбетов С.М., Сатыбалдиев Т.Д.

Самарский государственный медицинский университет, медицинская компания «ИДК» Самара.

Цель работы. Улучшение непосредственных результатов хирургического лечения рака пищевода.

Материалы и методы. Нами изучены непосредственные результаты хирургического лечения 206 больных раком грудного отдела пищевода, из них 124 (60,2 %) больным выполнена операция типа Льюиса и 82 (39,8 %) операция типа Гэрлока. Из осложнений – 63,4 % можно отнести к категории хирургических, а 36,6 % – терапевтических. Общий показатель послеоперационных осложнений у больных, перенесших операции по поводу рака грудного отдела пищевода, составляет 39,8 % (82 из 206), а показатель послеоперационной летальности составил 15,0 % (31 из 206).

Результаты и обсуждение. По нашим данным наличие сопутствующих заболеваний достоверно повышает ($p < 0,001$) количество послеоперационных осложнений и показатель послеоперационной летальности ($p < 0,05$). Из больных с сопутствующими заболеваниями у 56 (50,0 $\pm$ 4,7 %) послеоперационный период протекал с осложнениями, которые в 21 (18,7 $\pm$ 3,7 %) случае послужили причиной летального исхода, причем, наибольший удельный вес в этой группе составили пациенты в возрасте старше 60 лет – 85,7 % (48 из 56).

Выводы. Возраст старше 60 лет и наличие сопутствующей патологии следует рассматривать как факторы повышенного риска при хирургическом лечении рака грудного отдела пищевода. Послеоперационная летальность у больных с сопутствующими заболеваниями и возрасте старше 60 лет достоверно выше аналогичного показателя в группе больных без сопутствующей патологии и составила 18,7 $\pm$ 03,7% против 10,6 $\pm$ 13,2%.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ РАКА ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА.

Сатыбалдиев Т.Д., Нечушкин М.И., Мухамбетов С.М.

Самарский государственный медицинский университет, Самара. Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва.

Цель работы. Улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения рака пищевода

Материалы и методы. Мы провели комбинированное лечение 18-ти больных с рецидивами рака грудного отдела пищевода в шейных и надключичных лимфатических узлах. На первом этапе комбинированного лечения проводилась дистанционная лучевая терапия на гамма-терапевтической установке «Рокус-М». Лучевая терапия проводилась в режиме расщепленного курса: РОД - 2Гр. ежедневно, 5 раз в неделю до СОД - 40-46 Гр., с учетом состояния больного. Непосредственный положительный эффект после лучевого лечения был достигнут у 8 (41,7 %) из 18 больных: частичная регрессия опухоли - у 6 (33,3 %); полная регрессия опухоли - у 2 (8,4 %). Через 2-3 недели после купирования лучевых реакций приступали к хирургическому лечению. В среднем, интервал между возникновением рецидива заболевания и моментом радикального хирургического вмешательства составил 2 - 2,5 месяца. Стандартными операциями с целью удаления метастатических узлов шеи являются фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи (ФФИК) и операция Крайла.

Результаты. Несмотря на малое число наблюдений, заслуживает внимания продолжительность жизни 12 больных перенесших комбинированное лечение по поводу рецидивов рака пищевода в лимфатических узлах шеи: 2-х летний рубеж пережили 5 (41,7 %) из 12 больных, а три года прожили 3 (25 %).

Выводы. Наличие метастазов рака пищевода в лимфатических узлах шеи не всегда служит признаком безнадежного состояния пациента. При раннем распознавании рецидивов и комбинированном их лечении, можно достигнуть значительного улучшения отдаленных результатов.

СОЧЕТАННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА.

Нечушкин М.И., Сатыбалдиев Т.Д., Мухамбетов С.М.
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина,
Москва, Самарский государственный медицинский
университет, Самара

Сочетанная лучевая терапия (дистанционная и внутриместная) была проведена у 9 больных неоперабельным раком грудного отдела пищевода. На I этапе выполнялась дистанционная гамма-терапия на аппарате «Рокус - 47» открытыми полями (два встречных поля) при РОД = 1,8-1,6 Гр., СОД = 40 Гр. На II этапе провели внутриместное облучение на аппарате «Селектрон» в режиме: облучение 1 раз в неделю при РОД 6 Гр. До СОД 18 Гр. Неоперабельность в прямом смысле этого слова, обусловленная обширным местным распространением опухоли и тяжелыми заболеваниями, имела место в 6 из 9 наблюдений, 3 больных, отказавшихся от предложенного им хирургического лечения, были включены в эту группу вынужденно.

У 5 больных проведение внутриместной лучевой терапии стало возможным лишь после предварительной эндоскопической реканализации опухоли.

Непосредственные результаты сочетанной лучевой терапии, оцениваемые по окончании II этапа лечения, позволили нам констатировать существенное расширение просвета пищевода в зоне опухоли, выравнивание контуров и уменьшение объема опухолевой ткани. Кроме того, были отмечены и такие косвенные признаки лучевого патоморфоза опухоли, как уменьшение глубины и уплотнение прежде возвышающихся краев опухолевых изъязвлений массивный некроз опухолевой ткани. Указанные изменения опухоли при контрольном исследовании были отмечены у всех больных. Во всех наблюдениях отмечался выраженный лучевой патоморфоз опухоли по данным морфологического исследования биопсийного материала. Непосредственные результаты лечения представлены следующими показателями: - полный эффект у 3 (33,3 %), частичный эффект у 6 (66,7%) пациентов из 9. Существенное улучшение состояния с полным восстановлением проходимости пищевода отмечено у 5 больных, у 4 пациентов появилась возможность принимать жидкую и полужидкую пищу, что избавило от необходимости наложения им гастростомии или еюностомии.

Наиболее характерными осложнениями при внутриместном облучении пищевода были - умеренный эзофагит, который наблюдался во всех случаях, и у 2 больных отмечены рубцовые стриктуры пищевода в зоне облучения при визуальном неизмененной ее слизистой.

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ РИСКИ РАЗВИТИЯ ПОЛИНЕОПЛАЗИЙ С ПОРАЖЕНИЕМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН

З.А. Афанасьева, С.Ф. Бакунин

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения и социального развития
России, Казань, Россия

Цель исследования: определение относительных рисков (ОР) развития других злокачественных опухолей у женщин, больных полинеоплазиями с поражением щитовидной железы (ЩЖ).

Материалы и методы исследования. За период с 1973 по 2010 год рассматриваем наблюдения над 2365 женщинами, больными раком ЩЖ, из которых 98 имели полинеоплазии. Возраст больных от 18 до 83 лет.

Результаты исследования. Синхронные опухоли были у 28 (28,6%) больных, метакронные – у 70 (71,4%): у 44 (62,9%) - рак в ЩЖ был диагностирован первым, у 26 (37,1%) – вторым. Все больные были разделены на три группы: I - больные метакронными опухолями, где рак ЩЖ выявлен первым, II - с метакронными опухолями, где рак ЩЖ был выявлен вторым, III - с синхронными злокачественными опухолями. В первой группе выявлен высокий риск развития лимфом (ОР = 31,7), рака почки (ОР = 18,5), легкого и бронхов (ОР = 18,8), меланомы (ОР = 17,1), рака ободочной кишки (ОР = 16,7), шейки матки (ОР = 15,8), тела матки (ОР = 11,8), молочной железы (ОР = 11,5), кожи (ОР = 9,5). Во второй группе определен высокий риск развития рака ЩЖ у женщин, больных меланомой (ОР = 50,4), лимфомами (ОР = 40,8), раком тела матки (ОР = 11,8), кожи (ОР = 8,7), молочной железы (ОР = 8,0). В группе больных с синхронными полинеоплазиями с поражением ЩЖ у женщин определены высокий относительный риск развития рака почки (ОР = 46,3), меланомы (ОР = 20,6), рака пищевода (ОР = 17,8).

Таким образом, у женщин с полинеоплазией с поражением ЩЖ мы определили двунаправленные ассоциации для лимфомы, меланомы, рака тела матки, молочной железы, кожи, что позволяет думать об общности генетических или этиологических факторов риска или потенциально канцерогенных методах лечения, используемых для обоих злокачественных новообразований.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ НЕРАБДОИДНЫХ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ У ДЕТЕЙ.

М.В. Болотин¹, А.В. Лопатин

ФГБУ Российский Детская Клиническая Больница МЗ и СР РФ,
Москва, Россия.

Цель работы. Оценить предварительные результаты лечения детей с нерабдоидными саркомами головы и шеи у детей.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 8 больных с нерабдоидными саркомами головы и шеи: злокачественная шваннома - 2 детей, инфантильная фибросаркома - 2, альвеолярная саркома - 1, ангиосаркома - 2, фибросаркома - 1. Стадирование осуществлялось по системе TNM, послеоперационное по системе IRS. С учетом сочетания факторов риска, а также рекомендации POG (Pediatric Oncology Group) все больные были разделены на 3 группы в зависимости от прогноза и выбора тактики лечения: группа низкого риска - 3, средней риск - 3 больных, высокий риска - 2 больных.

Результаты лечения. Группа низкого риска. Все больные живы без признаков рецидива заболевания в сроки от 6 мес. до 1,5 лет с момента окончания лечения. Группа среднего риска. Оперативное вмешательство на первом этапе выполнено 2 больным. В дальнейшем они получили адъювантную химио-лучевую терапию. Все больные живы без признаков рецидива заболевания в сроки до 8 мес. с момента окончания лечения. Одному больному с выраженным местным распространением опухоли начата консервативная химио-лучевая терапия. Однако после 2-х курсов ПХТ зарегистрирована отрицательная динамика и больной признан инкурабельным. Группа высокого риска. Всем больным проведена комбинированная химио-лучевая терапия. Суммарно проведено 8 курсов ПХТ. У одного больного отмечена прогрессия заболевания на фоне 6 курса ПХТ и он выписан как инкурабельный. Рецидив через 6 мес. у одного больного.

Выводы. В отличие от рабдоидсаркомы в лечении нерабдоидных сарком мягких тканей у детей остается еще целый ряд нерешенных вопросов. Стратификация по группам риска с учетом прогностических факторов и проведение риск-адаптированной терапии является основным фактором успешного лечения данных опухолей. Контакт: Болотин М.В., e-mail: bolotin1980@mail.ru

ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СПЕЦИАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ФОРМ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.А. Барановский, Ю.Е. Демидчик

1-УЗ «Минский городской клинический онкологический
диспансер», Минск

2-ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного
образования», Минск

Задача исследования. Оценить гормональный тиреоидный статус детей и подростков в пост- и интраоперационном периоде лечения радиоактивным йодом 131 (РИТ).

Материал и методы. У 164 (10,18%) пациентов из 1611 больных, в возрасте до 19 лет, в период с декабря 1986 по январь 2011 года, с морфологически верифицированным диагнозом дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ), были диагностированы формы с отдаленными метастазами. Послеоперационный период сопровождался курсами РИТ и гормонотерапией левотироксином натрия (LT4). Прием LT4 осуществлялся натощак из расчета 2,5 микрограмма на килограмм массы, через 48 часов после введения йода-131 и отменялся за 4 недели до РИТ. Контроль за уровнем тиреоидных гормонов в крови и коррекция дозы LT4 осуществлялись не ранее чем через 2 месяца от начала введения. Объективными критериями супрессии приняты значение в сыворотке крови: уровня тиреотропного гормона (ТТГ) 0,1 мIU/L, при показателе свободного тироксина выше верхнего значения нормы и свободного трийодтиронина на грани верхней границы. Обязательным являлась оценка уровня опухолевого маркера ДРЩЖ тиреоглобулина (Тг).

Результаты. Выполнена оценка 1248 анализов крови на приеме LT4 и 1164 в гипотиреозе перед РИТ. Критерии супрессии ТТГ достигнуты в 1066 (85,4%) исследованиях, при 10-летней безрецидивной выживаемости 98,3%. В 182 (14,6%) измерениях значения ТТГ находились в пределах нормы, что обусловлено необходимостью времени для подбора дозы LT4. Уровень ТТГ при РИТ составил 96±68 мIU/L, Тг от 0 до 10300 нг.мл. У 21 (12,9%) пациента первично значения Тг были менее 10 нг.мл. При завершении РИТ уровень Тг отмечен: у 55 (33,5%) пациентов с полной ремиссией процесса <1 нг.мл., у 82 (50%) с частичной ремиссией от 1 до 10 нг.мл. и у 27 (16,5%) с стабилизацией >10 нг.мл.

Выводы. Использование супрессивной гормонотерапии LT4 в 85,4% обеспечивает длительный период безрецидивного выживания у

пациентов с диссеминированной формой рака щитовидной железы у детей и подростков. Мониторинг уровня Тг позволяет в 87% случаях объективно оценивать динамику диссеминированного процесса и наличие ремиссии.

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В АЛТАЙСКОМ КРАЕ. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

Ю.Н. Зоркина, Я.Н. Шойхет, И.В. Вихлянов, В.С. Дорошенко, М.Л. Филипенко, Е.Ю. Кирс, А.В. Федоскина, А.Ф. Лазарев
Алтайский филиал ФГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН
КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»
ИХБФМ СО РАН, ГБОУ ВПО Росздрава «Алтайский государственный медицинский университет» г. Новосибирск

Актуальность. В структуре онкологической заболеваемости в Алтайском крае за последние несколько лет рак щитовидной железы (РЩЖ) вышел на третью значимую позицию среди женского населения.

Задачи исследования. Изучить частоту встречаемости мутации гена BRAF V600E (T1799A) при папиллярном раке щитовидной железы в Алтайском крае, исследовать влияние мутации в онкогене BRAF на клинические проявления папиллярного рака щитовидной железы

Материал и методы. В исследование включено 65 больных папиллярным раком щитовидной железы, которым было проведено хирургическое лечение период с 2003 по 2007 гг. в отделении опухолей головы и шеи КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер». Проведено молекулярно-генетическое исследование ткани опухоли, удаленной оперативным путем (предварительно фиксированной в формалине, залитой в парафин). Определяли соматическую мутацию в гене BRAF V600E (T1799A) методом аллельспецифичной ПЦР в режиме реального времени. Основную группу составили 32 больных с верифицированными регионарными метастазами. В контрольную группу вошли 33 пациента, у которых не было выявлено инвазии опухоли в капсулу ЩЖ и регионарных метастазов за 5 лет послеоперационного наблюдения.

Результаты. Среди всех обследованных пациентов у 47 (72,3%) была выявлена мутация V600E в гене BRAF. При раздельном анализе пациентов основной и контрольной групп данная мутация гена BRAF присутствовала у 23 больных основной группы, что составило 69,7 % наблюдений. В контрольной группе мутация BRAF выявлена у 75 % больных, то есть у 24 пациентов.

Выводы. Частота встречаемости мутации гена BRAF V600E (T1799A) при папиллярном раке щитовидной железы составила 72,3%, что соответствует литературным данным. Не выявлено взаимосвязи наличия мутации и распространенности опухоли по классификации TNM при РЩЖ. Требуется уточнение клинической значимости мутации V600E в гене BRAF. С этой целью продолжается дальнейшее накопление и обработка материала.

ТРУДНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ МНОГУЗЛОВОГО ЗОБА.

М.Н. Куликова, Т.Н. Попова

Кафедра хирургии и онкологии ФПК и ППС

ГБОУ ВПО Саратовской ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава
Саратовской России

Заболеваемость раком щитовидной железы в Саратовской области ежегодно увеличивается. Распространенность данного заболевания превышает российский показатель в 1,4 раза. Более чем у половины больных опухоль щитовидной железы диагностируется на фоне многоузлового зоба. Вопрос о своевременной диагностике, а, следовательно, и об определении адекватного объема оперативного вмешательства при раке щитовидной железы на фоне многоузлового зоба имеет большое значение, особенно у лиц молодого возраста. По этому поводу в литературе существует много противоречивых точек зрения.

Задача исследования. Оценить информативность методов диагностики при раке щитовидной железы на фоне многоузлового зоба. **Материал и методы.** Ретроспективно проанализированы истории болезни 30 пациентов (женщин) с раком щитовидной железы на фоне многоузлового зоба, пролеченных в отделении онкохирургии ГУЗ «Областная клиническая больница» за 2007-2011 гг. Преобладал возраст 50 - 59 лет. Больным выполнялись общепринятые методы исследования (физикальный, ультразвуковое исследование, пункционно-аспирационная биопсия).

Результаты. Анамнез заболевания у большинства больных (66,7%) был более года. У эндокринолога наблюдались 50% пациентов. При физикальном исследовании у 70% больных выявлен только один

узел. При ультразвуковом исследовании щитовидной железы множественные узлы обнаружены почти у всех пациентов (93,3%), у 2 человек – во время операции. Преимущественно величина опухоли не превышала 2 см (89%).

Всем больным выполнялась пункционно-аспирационная биопсия (у 10% под контролем ультразвукового исследования) с последующим цитологическим исследованием. Диагноз рака удалось установить до операции 23,3% больным после цитологического исследования. Остальным больным диагноз рака щитовидной железы поставлен после планового гистологического исследования. При плановом гистологическом исследовании получены следующие результаты: папиллярный рак – 46,7%, фолликулярный рак – 36,7%, фолликулярно-папиллярный рак – 13,3%, медуллярный рак – 3,3%.

Выводы. Таким образом, диагностика рака щитовидной железы на фоне многоузлового зоба трудна. От локализации злокачественной опухоли, ее величины зависит объем оперативного вмешательства, а значит и его радикализм, и отдаленные результаты. При физикальном исследовании, как правило, выявляется один узел, наиболее доступный пальпации. При ультразвуковом исследовании трудно дифференцировать злокачественный узел от доброкачественного. При пункционно-аспирационной биопсии чаще пунктируются доступные пальпации узловые образования. Диагноз рака щитовидной железы на фоне многоузлового зоба до операции удается поставить менее чем ¼ части больных.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕРАДИОГЕННОГО ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ИМЕЮЩИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

М.В. Фридман, Н.Н. Савва, О.В. Красько, А.А. Зборовская, С.В. Маньковская, Kurt W. Schmid, Ю.Е. Демидчик

Минский городской клинический онкологический диспансер,
Минск, Беларусь

Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии,
Минск, Беларусь,

Белорусская медицинская академия последипломного

образования, Минск, Беларусь

Institute of Pathology and Neuropathology, University Hospital of

Essen, University of Duisburg-Essen, Germany

Задача исследования. Установить морфологические особенности папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков, на которых необходимо акцентирование внимания хирургов с целью индивидуализировать лечебную тактику и эффективно проводить профилактику рецидивов.

Материал и методы. Ретроспективно пересмотрены гистологические микропрепараты 94 пациентов в возрасте до 19 лет, которым в 2005-2008 гг. проводилось лечение по поводу папиллярного рака щитовидной железы. Варианты строения карциномы определяли с учетом Международной гистологической классификации опухолей эндокринных органов (ВОЗ, 2004), отмечались особенности архитектоники (все варианты строения и доминирующий компонент), степень выраженности внутриопухолевого фиброза (очаговый, септальный, массивный) и моноклеарной инфильтрации (очаговая, диффузно-узловая). Также учитывалась инвазия сосудов (для идентификации лимфатических коллекторов использовался строго специфичный иммуногистохимический маркер D2-40), прорастание карциномы за пределы капсулы щитовидной железы (в жировую клетчатку, мышцы, дистопированные органы – парашитовидную железу, тимус) и наличие фоновой патологии (аутоиммунный тиреоидит, зоб, аденома). Акцентировалось внимание и на особенности распределения псаммомных телец (внутриопухолевые, перитуморозные, интраклеточная лимфогенная диссеминация). Все вышеперечисленные индивидуальные морфологические особенности включались в статистическую обработку с целью найти корреляции между особенностями клинического течения (стадия распространенности опухолевого процесса, наличие или отсутствие местных и отдаленных метастазов, рецидивы и т.п.).

Результаты. При экстраклеточном росте папиллярного рака наблюдалась связь с перитуморозным/ диссеминированным распределением псаммомных телец ($p=0.0015$), метастазами в регионарных лимфатических узлах ($p=0.0055$), солидной архитектоникой карциномы ($p=0.004$), массивным внутриопухолевым фиброзом ($p=0.005$) и инвазией лимфатических сосудов ($p<0.001$). Метастазы в лимфатических узлах, в свою очередь, реже наблюдались при экспансивном или инкапсулированном росте папиллярного рака ($p<0.001$) или при исключительно фолликулярном строении опухоли ($p=0.0214$), но практически всегда имели место при инвазии лимфатических сосудов опухолевыми комплексами и/или псаммомными тельцами ($p<0.001$), что, как правило, сопровождалось

диффузно-узловой мононуклеарной инфильтрацией по всей щитовидной железе ($p=0.002$).

Выводы. Акцентирование внимания на инвазии лимфатических сосудов, как важнейшем факторе, ассоциированном как с выраженным местным распространением папиллярного рака, так и с высоким риском метастазов в лимфатических узлах, позволит эффективно планировать дальнейшее лечение пациентов детского возраста, которым первым этапом проводилось органосохранное хирургическое вмешательство.

HER2/NEU: ГИПЕРЭКСПРЕССИЯ И АМПЛИФИКАЦИЯ ГЕНА В ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ГОРТАНИ

Р.Н. Кулагин, С.В. Петров, А.Р. Уткузов

1 - Казанский государственный медицинский университет, Казань

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

Задача исследования. Исследовать состояние гена HER2/neu и изучить связь сверхэкспрессии его продукта с некоторыми клинико-морфологическими показателями в плоскоклеточном раке гортани.

Материалы и методы: Использовались парафиновые блоки архивного материала, полученного от 50-ти больных за период с 2007 по 2008 гг., с дальнейшим изготовлением двух ТМА-мультиблоков (технология tissue microarray) и оцифровкой микропрепаратов на сканере Mirax MIDI (Karl Zeiss). Распределение по клиническим стадиям следующее: I-я – 4 случая, II – 9, III – 19, IV – 18. Больных с опухолями, имеющими степень дифференцировки G1, было 20, G2 – 11, G3 – 19. Метастазы в регионарные лимфатические узлы отмечены в 12 случаях (24%), а рецидивы – в 4-х случаях (8%). Для иммуногистохимического исследования гиперэкспрессии HER2/neu использовался стандартный набор «HerceptTest» («Dako»), а для метода флюоресцентной гибридизации in situ – набор HER2 FISH PharmDx Kit («Dako»). Оценку реакции проводили по общепринятой системе, разработанной фирмой производителем.

Результаты. FISH-исследование во всех случаях выявило отсутствие амплификации гена. Иммуногистохимическое исследование показало отсутствие сверхэкспрессии на 3+. Только в двух случаях (4%) обнаружена гиперэкспрессия c-erbB-2 на 2+, а в 7-ми (14%) – на 1+. В остальных исследуемых опухолях (41 случай или 82%) отмечено полное отсутствие реакции или окрашивание менее 10-ти процентов опухолевых клеток. Не обнаружено статистических различий между сверхэкспрессией HER2/neu и степенью дифференцировки опухоли, TNM-стадией, наличием метастазов и рецидивами ($p>0.05$).

Выводы. В исследуемых злокачественных опухолях гортани амплификация гена HER2/neu не обнаружена. Гиперэкспрессия белка c-erbB-2 статистически не связана с основными клинико-морфологическими параметрами.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОФЭКТ-КТ СОВМЕЩЕННОЙ СЦИНТИГРАФИИ В ОЦЕНКЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИИ ДАЛЬНЕЙШЕЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Фомин Д.К., Люгай О.О., Тарарухина О.Б.

ФГБУ Российский научный центр рентгенодиагностики

Минздрава России, Москва

Задачи: оценить распространенность заболевания у больных с дифференцированным раком с помощью ОФЭКТ-КТ и определить дальнейшую тактику лечения на основании полученных данных.

Материал и методы: Методом однофотонной эмиссионной и компьютерной томографии (совмещенная ОФЭКТ-КТ) обследованы 20 человек, оперированных по поводу рака щитовидной железы и прошедших лечение радиоактивным ^{131}I в связи с генерализацией процесса. У 18 пациентов диагностирован папиллярный рак и у 2-х фолликулярный рак щитовидной железы. Возраст пациентов варьировал от 20 до 73 лет, среди них было 5 мужчин и 15 женщин. Исследования выполнялись на комбинированной ОФЭКТ-КТ системе Philips Precedence с 16-срезовой конфигурацией КТ.

Результаты: Полностью совпали результаты планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ-КТ совмещенной сцинтиграфии у 11 пациентов из 20. В 9-ти случаях отмечалось несоответствие результатов: у 3 пациентов по данным ОФЭКТ-КТ выявлено поражение шейных лимфатических узлов и легких, а на планарной сцинтиграфии определялись только очаги гиперфиксации РФП в проекции ложа щитовидной железы, у 3-х пациентов по данным ОФЭКТ-КТ не подтвердилось поражение лимфоузлов верхнего средостения, выявленных при сцинтиграфии, и у 3-х пациентов не подтвердилось поражение шейных лимфатических узлов с одной стороны.

Выводы: Проведение радионуклидного исследования после радиоiodтерапии является обязательным, так как позволяет оценить распространенность заболевания и выбрать адекватную тактику лечения. Проведение совмещенного ОФЭКТ-КТ исследования приводит к изменению тактики ведения у 45%. Показанием к проведению совмещенного исследования является визуализация очагов гиперфиксации РФП ниже анатомического маркера или не по срединной линии шеи. В связи со значительным количеством очаговых поражений легких, не обнаруженных на планарных сцинтиграммах, требует обсуждения вопрос об обязательности ОФЭКТ-КТ совмещенных исследований для всех пациентов после радиоiodтерапии.

ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.П. Казубская, В.М. Козлова, Ф.А. Амосенко, Р.В. Шишкова, В.Г. Поляков, Т.Т. Кондратьева, Н.В. Иванова, В.Ю. Сельчук

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

Генетические и средовые факторы являются главными в развитии рака щитовидной железы (РЩЖ). Цель - идентификация наследственных форм РЩЖ, выявление клинико-генетических особенностей и частоты их проявления, разработка алгоритма консультирования семей больных. Материалы и методы. Изучены две группы пациентов: 210 семей больных немедулярным (папиллярным и фолликулярным) РЩЖ (НМРЩЖ) и 68 семей медулярным РЩЖ (МРЩЖ). Результаты. При анализе установлено, что НМРЩЖ является гетерогенным заболеванием и включает синдром-ассоциированные и семейные формы. Соотношение мужчин и женщин при НМРЩЖ - 1:5. Наследственные синдромы, такие как синдром Cowden, синдром семейного аденоматозного полипоза и синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН1), идентифицированы у 3,6% больных НМРЩЖ. Среди семейных случаев НМРЩЖ впервые выявлен синдром семейного папиллярного РЩЖ (СПРЩЖ) и синдром СПРЩЖ с папиллярным раком почки (2,8%). Средний возраст диагностики РЩЖ в этих семьях ($34,1 \pm 6,8$ года) оказался много моложе общей выборки больных НМРЩЖ ($47,7 \pm 1,61$ года), ($p \leq 0,05$). Клинически у больных с наследственным компонентом поражение щитовидной железы было мультифокальным и двусторонним. При МРЩЖ выявленные семейные случаи составили 25% и включали наследственные синдромы множественных эндокринных неоплазий 2 типа, такие как МЭН2А (7,4%), МЭН2Б (11,7%), синдром семейного МРЩЖ (4,4%) и медулярный РЩЖ как компонент нейрофиброматоза 1 типа. (1,4%). Установлен широкий спектр клинического проявления МРЩЖ и вариабельность риска развития неоплазии среди родственников. Наличие феохромоцитомы было у 50% семей больных МЭН2А. При МЭН2Б особенности фенотипа позволяют заподозрить синдром в возрасте до 1 года. У всех больных с медулярным РЩЖ при синдромах МЭН2 и у 18 их бессимптомных родственников выявлены герминальные мутации в гене RET. Клинический полиморфизм синдромов МЭН2 обусловлен взаимосвязью между фенотипом и RET-генотипом, позволяющим планировать профилактическую тиреоидэктомию носителям мутации. Профилактическая тиреоидэктомия выполнена у 6 бессимптомных родственников из семей с МЭН2А и семейном МРЩЖ, у 4-х из них выявлены очаги С-клеточной гиперплазии и микроочаги медулярного рака. Проведена пренатальная диагностика носительства мутаций в гене RET в 4-х семьях с МЭН2А и при семейном МРЩЖ, что позволило появиться трем здоровым детям. Выводы. Выявление генетически детерминированных форм РЩЖ, оценка риска развития аналогичной опухоли в семье открывает путь к индивидуальному клинико-генетическому ведению пациентов

ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРЕДРАКА И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Елисеева М.Ю., Полсачев В.И., Словоходов Е.К., Зыков А.Е., Басанов Р.В., Зверева Н.С., Мишуткина А.А., Мынбаев О.А. : Московский государственный медико-стоматологический университет

ГКБ № 40, Москва

Центр планирования семьи Западного административного округа города Москвы, Москва, Россия

Цель исследования: Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности флюоресцентной диагностики (ФД) в уточнении предраковых поражений и cancer in situ шейки матки (ШМ).

Материалы и методы: Обследовано 37 больных в возрасте 24-60 лет с патологией ШМ и подозрением на cancer in situ. Больные прошли полный комплекс обследования, включая цитологиче-

ские, гистологические и инструментальные (кольпоскопия) методы исследования, включая выявление ВПЧ (ПЦР ДНК и Digene-тест). Для проведения ФД назначали аласенс внутрь за 2,5-10 часов до проведения ФД в дозе из расчета 10-20 мг/кг массы тела. ФД проводилась с использованием лазерной электронно-спектральной установки со специальной программой. Средняя мощность лазерного излучения 2 мВт, плотность энергии одного обследования менее 1 Дж/см², что не вызывает фотодинамических повреждений тканей. Видимая флюоресценция наблюдалась при возбуждении её светом длиной волны в пределах 420-440 нм (ртутная лампа со специальной системой зеркал и фильтров, а в последующем осветитель на соответствующих указанным длинам волн светодиодах). В качестве референтного метода эффективности ФД использовали гистологическое исследование биоптатов из пораженных участков ШМ. **Результаты:** У больных с cancer in situ с помощью спектрометрии выявили превышение флюоресценции опухоли над окружающей тканью в 4,6 раза. При этом наблюдалась интенсивная красная флюоресценция патологического очага на сине-фиолетовом фоне. В опухолях более 0,5 см имелось неравномерное свечение, которое колебалось в пределах от 2,5 до 6,4 ед. флюоресценции. У 23 больных флюоресценция опухоли совпадала с её видимыми границами, а у 5 пациенток флюоресцентное свечение превышало видимые границы опухоли. Кроме того, у 6 больных на визуальную неизмененной слизистой ШМ была выявлена флюоресценция в виде очага с неровными контурами. При спектрометрии обнаружено значительное накопление аллосенса в участках поражения, концентрация которого превышало в 3,5-4 раза таковую в окружающих интактных тканях. При гистологическом исследовании биоптатов из пораженных участков обнаружены признаки тяжелой CIN III и фокусы cancer in situ. Следует отметить, что у 3 больных наблюдались видимые изменения влагалищной части ШМ в виде зоны гиперемии и некоторой шероховатости с микрополипами с положительной пробой Шиллера. Однако в этой области не наблюдали различий как в интенсивности визуальной флюоресценции, так и в спектрометрических параметрах измененных участков от таковых неизмененной части слизистой ШМ. У этих пациенток при гистологическом исследовании признаки дисплазии или малигнизации не были обнаружены.

Выводы: Результаты применения ФД при предраковых заболеваниях ШМ и cancer in situ свидетельствуют, что аласенс обладает высокой флюоресцентной активностью и позволяет четко определить границы опухолевого процесса и провести неинвазивную дифференциальную диагностику тяжелых CIN и ранних форм рака шейки матки от доброкачественных и воспалительных заболеваний шейки матки.

МЕТОД ПИГМЕНТНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ВЫЯВЛЕНИИ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ НА ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ.

З.Н.Назаренко, Л.З.Вельшер, И.Б.Манухин, В.В.Киркин, Р.Б.Магомедов
МГМСУ

ЦКБ №2 им. Н.А.Семашко ОАО «РЖД»

Задача исследования: Изучение особенностей метода пигментной визуализации сторожевых лимфатических узлов на различных этапах комбинированного лечения рака шейки матки.

Материалы и методы исследования: В исследование включены 67 пациенток с диагнозом рак шейки матки 0-IIIa ст., Tin situ-3a.N0-1.M0., находившихся на обследовании и лечении в ЦКБ №2 ОАО «РЖД» в период с 2009 г. по 2012 г.

Результаты и их обсуждение: I группу пациенток составили 30 (45%) женщин с диагнозом рак шейки матки 0-IA ст., Tin situ-1a.N0.M0.; II группу пациенток - 34 (51%) женщин с диагнозом шейки матки IB-IIA ст., T1b-2a.N0.M0.; III группу - 3 (4%) женщины с диагнозом рак шейки матки IIIA ст., T3a.N1.M0. Пациенткам I группы на первом этапе производилось хирургическое лечение, женщинам II и III групп на первом этапе проводился курс лучевой терапии с последующим хирургическим лечением и далее следовало продолжение лучевой терапии. Всем пациенткам выполнялась операция Вертейма. Для выявления лимфатических узлов за 40 минут до операции вокруг опухоли, в ткань шейки матки и парацервикально вводился синий лимфотропный краситель в количестве 2,0 мл. При этом, у пациенток I и II групп выявлялось окрашивание лимфатических узлов преимущественно в 78% в зонах маточных артерий и по ходу мочеточников на границе нижней и средней их трети, у 4 пациенток II группы окрашивания лимфатических узлов не было выявлено. У пациенток III группы отмечено окрашивание лимфатических узлов в зоне бифуркации подвздошных сосудов и в средней

трети мочеточников. Окрашивание несимметрично. Во всех порциях окрашенных и неокрашенных лимфатических узлов пациенток I и II групп при гистологическом исследовании метастазов обнаружено было. У пациенток III группы в окрашенных лимфатических узлах обнаружены метастазы рака. У 66 пациенток (99%) отмечена побочная реакция на введение препарата в виде синего окрашивания мочи и кала, самостоятельно купирующееся в течение 1-3 дней.

Выводы: При интраоперационном использовании метод пигментной визуализации сторожевых лимфатических узлов - информативен, значительно облегчает технический поиск лимфатических узлов, в том числе, метастатически измененных.

ЧРЕЗВЛАГАЛИЩНАЯ ВИСЦЕРАЛЬНАЯ ФЛЕБОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА КУЛЬТЫ ШЕЙКИ МАТКИ У НЕРАДИКАЛЬНО ОПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Захарова Н.П., Неродо Г.А.

ФГБУ «Ростовский Научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Заболелаеваемость раком культы шейки матки до настоящего времени не имеет тенденции к снижению. Опухолевый процесс, как правило, протекает более агрессивно, и часто диагностируется в далеко зашедших стадиях.

Задача исследования. Оценить возможности модификации метода чрезвлагалищной висцеральной флебографии, предусматривающей введение рентген-контрастного вещества группы диатриазота в культю шейки матки на 6 или 12 часах условного циферблата и рентгенографией на высоте заполнения сосудов.

Материал и методы. Исследованию были подвергнуты 34 больных раком культы шейки матки. Информативность исследования изучалась сравнением полученных изменений с операционным материалом и гистологическими заключениями.

Степень выраженности флебографической манифестации зависела от топографии, размеров и формы опухоли.

Результаты исследования. Основным флебографическим признаком рака культы шейки матки было наличие участка неоваскуляризации, представленного разнокалиберными петлями и фрагментами линейных сосудов. Участок неоваскуляризации не имел четких контуров и границ, за пределы наиболее компактно расположенной сосудистой сети выходили единичные, различного диаметра и длины сосуды, которые образовывали рисунок «оборванных нитей». Париетальные сосуды, как правило, контрастировались очень слабо и нечетко. Из 34 наблюдений изображение участка неоваскуляризации было получено у 30. Отсутствие изображения в 4 случаях было обусловлено небольшими размерами опухоли, которая не выходила за пределы абдоминальной части культы. В 30 наблюдениях флебографические характеристики определяемого участка неоваскуляризации совпадали с размерами, формой и топографией образования, исходящего из культы шейки матки.

Выводы. Информативность и простота модификации чрезвлагалищной висцеральной флебографии в диагностике рака культы шейки матки позволяет рекомендовать исследование для использования в клинической практике с целью диагностики объема поражения и достоверного оценочного критерия эффективности химио-лучевой терапии.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК, СТРАДАЮЩИХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ III СТАДИИ

И.А. Косенко, Т.М. Литвинова, Ю.П. Истомин, А.П. Василевский, Т.М. Курчина

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова
Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Поиск путей повышения эффективности лечения РШМ III стадии привел к целесообразности дополнительного применения нетрадиционных противоопухолевых воздействий (фотодинамическая терапия, общая гипертермия и искусственная гипергликемия).

Задача исследования: повысить эффективность лечения больных раком шейки матки III стадии путем применения современных радиомодификаторов.

Материал и методы. Осуществляли многокомпонентное лечение 14 больных раком шейки матки III стадии, включающее нестандартную сочетанную лучевую терапию с расщеплением дозы без радиосенсибилизации с контактной лучевой терапией, сеансы системной фотодинамической терапии с внутривенным лазерным облучением крови и процедуры общей гипертермии с искус-

ственной гипергликемией и химиотерапии. Общую гипертермию создавали посредством электромагнитного поля при частоте 13,56 МГц на фоне искусственной гипергликемии (уровень гликемии 22-33 ммоль/л). Гипертермический режим поддерживали в течение 180 мин. при ректальной температуре 40-41,5°C, в т.ч. 41,5°C в течение 90 мин. Температура головного мозга не превышала 39-39,5°C, что достигали применением воздушного охлаждения головы (аппарат «Холод-2М» или «ПГВ-02»). Искусственную гипергликемию поддерживали в течение 2-3 часов на уровне 22-33 ммоль/л. После завершения введения глюкозы на фоне гипертермии внутривенно вводили цисплатин дозой 45 мг/м² со скоростью 1 мг/мин.

Результаты и выводы. В настоящее время 9 пациенток завершили планируемый курс терапии, а 5 – находятся в процессе его проведения. Первый опыт применения многокомпонентного лечения свидетельствует о том, что проведение 2-х сеансов системной ФДТ и 2 процедур общей гипертермии и искусственной гипергликемией с химиотерапией при проведении лучевой терапии способствует усилению противоопухолевого действия последней. Однако необходимость наличия специальной дорогостоящей аппаратуры и трудность реализации метода у ослабленных женщин свидетельствуют о важности выработки конкретных показаний к его применению.

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ В ПЛАНЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РШМ

О.П. Матылевич, И.А. Косенко, В.И. Прохорова, Л.М. Шишло
Республиканский научно-практический центр онкологии и
медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск

Проводимые в мире клинические исследования указывают на перспективы использования низкомолекулярных гепаринов (НМГ) не только с точки зрения профилактики и лечения тромбозомболических осложнений, но и в качестве противоопухолевых препаратов, особенно при проведении лучевого и химиотерапевтического лечения, сопровождающихся цитотоксиком.

Цель исследования. Разработать протокол сочетанной лучевой терапии с радиосенсибилизацией цисплатином в сочетании с низкомолекулярным гепарином (надропарином) для предотвращения развития отдаленных метастазов и улучшения качества жизни пациенток, страдающих местно-распространенным раком шейки матки. **Материал и методы.** Протокол лечения разработан на основании данных литературы и результатов собственных экспериментальных исследований, свидетельствующих о том, что использование низкомолекулярных гепаринов способствует увеличению противоопухолевого действия химиолучевой терапии.

Результаты и выводы. На первом этапе проводят дистанционную лучевую терапию разовыми очаговыми дозами 2 Гр в день по 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы 30 Гр и одновременно химиотерапию цисплатином в дозе 40 мг/м² внутривенно капельно с пре- и постгидратацией один раз в неделю в течение 3 недель, на втором этапе через две недели внутриполостную контактную лучевую терапию разовыми очаговыми дозами 5 Гр 2 раза в неделю до суммарной очаговой дозы 30 Гр, дистанционную лучевую терапию на параметральные отделы тазовой клетчатки и зоны регионарного метастазирования разовыми очаговыми дозами 2 Гр до суммарной очаговой дозы 20-30 Гр и однократно перед лучевой терапией химиотерапию цисплатином в дозе 40 мг/м² в течение 4 часов с пре- и постгидратацией в течение 3 недель, при этом на втором этапе с третьего дня ежедневно вводят подкожно низкомолекулярный гепарин надропарин в дозе 2850 IU аХа/0,3 мл в течение 21 дня. Апробация предлагаемой методики у 24 женщин показала, что включение низкомолекулярных гепаринов в схему стандартного химиолучевого лечения на втором этапе позволяет использовать предлагаемый лечебный протокол после достижения гемостатического эффекта в результате первого этапа лечения больной.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕТОДОМ “COMET ASSAY” ВЛИЯНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ШЕЙКИ МАТКИ

Ц. Цогтхишиг, Э. Энхзаяа, Ц. Уранчимэг, Б. Энхтуяа,
Г. Одонтуяа

Медицинский научный университет Монголии, Государственный
онкологический центр, Уланбаатор

Задача исследования. Определить возможность применения метода “comet assay” в установлении степени влияния лучевой терапии на состояние эпителиальных клеток у больных с плоскоклеточной карциномой шейки матки.

Материал и методы. Материалом служили биоптаты больных, проходивших стационарное лечение, а именно лучевую терапию, в Государственном Онкологическом Центре г.Улан-Батора. Больные были с диагнозом плоскоклеточная карцинома шейки матки. Для контроля брали образцы от здоровых людей. Для определения влияния лучевой терапии на состояние ДНК эпителиальных клеток, окружающих карциному использовали метод электрофореза изолированных одиночных клеток в щелочной среде согласно методике Сингха (Singh N.P. et al., 1988) с некоторыми модификациями.

Результаты. Проведённое исследование показало, что по сравнению с контролем у больных, получавших лучевую терапию (общая доза 50Грей) имелись повреждения в ДНК большинства эпителиальных клеток близлежащих к карциноме, что выражалось наличием хвоста или кометы после электрофореза. Например, длина самой кометы, которое измерялось в пикселях, было в интервале от 31±3.55 px до 77.6±21.12 px, а процент содержания или концентрации ДНК в хвосте отмечалось в интервале от 3.12±0.63 до 7.75±2.93. Наибольшее число повреждений ДНК в эпителиальных клетках шейки матки при карциноме наблюдалось у больных, имеющих большую степень поражения, а также у больных преклонного возраста.

Выводы. Показана возможность применения метода электрофореза изолированных одиночных клеток (comet assay) при изучении влияния радиационной терапии на эпителиальные клетки шейки матки при установленном диагнозе плоскоклеточная карцинома.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ГИСТЕРЭКТОМИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ТЕЛА МАТКИ I-II СТАДИИ.

Ш.А.Алыев, Г.А. Мамедбейли.

Национальный Центр Онкологии, г. Баку.

В структуре заболеваний злокачественными новообразованиями в Азербайджане у лиц женского пола РТМ занимает 5 место. Гистерэктомия является основным методом лечения этих больных. Снижение хирургической травмы и профилактика осложнений при лечении этой патологии является злободневной проблемой для оперирующих онкогинекологов.

Задача исследования. В этой связи представляется актуальным исследование, посвященное изучению и сравнению двух методик хирургического вмешательства.

Материалы и методы. Начиная с 2012 года в Национальном центре онкологии МЗ Азербайджанской Республики проводятся клинические исследования по применению лапароскопической гистерэктомии при лечении РТМ I-II стадии. Нами были обследованы 5 больных. До операции выполняются клинико-лабораторные обследования, включающие, общий и биохимический анализ крови, УЗИ и/или КТ или МРТ малого таза и брюшной полости, рентгеноскопия грудной клетки, кюретаж полости матки с последующим гистологическим исследованием. Лапароскопические операции выполнялись с использованием операционных видеоэндоскопических установок фирмы «Storz» (Германия).

Результаты исследования. Лапароскопический доступ имел целый ряд существенных преимуществ перед традиционным: он обеспечил лучшую визуализацию операционного поля за счет достаточного освещения и оптического увеличения, что в свою очередь позволяло лучше дифференцировать границы тканей, более тщательно осуществлять остановку кровотечения. Кровопотеря при лапароскопической гистерэктомии незначительная (около 50 мл) крови. Постельный режим после лапароскопии составлял не более суток.

Выводы. Предварительные результаты позволяют продолжать исследования по выполнению лапароскопической гистерэктомии у больных раком тела матки.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

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

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

Задачи исследования. Оценить возможности радионуклидных методов оценки состояния регионарного лимфатического аппарата при злокачественных новообразованиях шейки матки с целью клинической оценки состояния регионарных лимфатических узлов, уточнения стадии заболевания, индивидуализации объема оперативного вмешательства, в том числе определения показаний к органосохраняющему лечению, а также объективизации целенаправленного применения адъювантной терапии.

Материал и методы. 11 больным раком шейки матки, находившихся на стационарном лечении в НИИ онкологии в 2009-2012 г.

вводился радиоактивный лимфотропный нанокolloид, меченный ^{99m}Tc , за сутки до операции в дозе 80 MBq. Инъекции РФП выполнялись в 4-х точках (в дозе 20 MBq в каждой инъекции) в подслизистое пространство шейки матки. Сцинтиграфическое исследование на гамма-камере (Е.С.АМ 180, Siemens) выполнялось через 20 мин. и 3 ч. после введения радиоиндикатора в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) области таза. Проводилась запись 16 проекций (каждая проекция по 30 сек) с использованием матрицы 64x64 пиксела без аппаратного увеличения. Поиск сторожевых лимфатических узлов осуществлялся интраоперационно при помощи гамма-зонда Gamma Finder II® (США). После выполнения подвздошно-тазовой лимфодиссекции, удаленный макропрепарат повторно осматривался гамма-зондом и сопоставляли данные с интраоперационным исследованием. Лимфатический узел рассматривался как сторожевой, если его радиоактивность как минимум втрое превышала радиоактивность узлов той же группы.

Результаты. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) брюшной полости позволила выявить сторожевые лимфатические узлы у 8 пациенток, в тоже время интраоперационно (радиометрически) СЛУ выявлены у 10 человек. Максимальное количество СЛУ были выявлены на наружной подвздошной артерии – 50,4%, в запирательной ямке – 30,3%, на внутренней подвздошной артерии – 12,3%, в 6% – на общей подвздошной артерии, в одном случае в области кардинальных связей. Односторонние СЛУ выявлены в 41,9%.

Выводы. Интраоперационная радиометрическая индикация позволяет с чувствительностью 90,9% и специфичностью 100% определять «сторожевой» лимфатический узел после введения радиоактивного нанокolloида.

ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ КОНКУРИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В.Н. Журман, Л.И. Гурина, С.И. Ершова

Приморский краевой онкологический диспансер, г. Владивосток

Задача исследования: Оценить структуру конкурирующих заболеваний у пациенток с онкогинекологической патологией и риск развития послеоперационных осложнений.

Материалы и методы. Для исследования взято 177 больных раком и предраковыми заболеваниями женских половых органов, получавших хирургическое лечение в Приморском краевом онкологическом диспансере в 2011–2012 гг.

Результаты. Медиана возраста больных составила 57 лет (от 21 до 75 лет), из них 75,0% были старше 57 лет, что определило комплекс конкурирующей патологии: эндокринно-обменные нарушения, в том числе сахарный диабет – 74(13,9%), ожирение – 57(10,7%), желчекаменная болезнь – 24(4,5%), сердечно-сосудистые заболевания, в том числе ишемическая болезнь сердца – 92(17,2%), гипертоническая болезнь – 83(15,5%), заболевания органов пищеварения, в том числе хронический панкреатит – 63(11,8%), хронический гастрит – 67(12,5%), язвенная болезнь желудка – 12(2,3%). Больные раком яичников составили 34(19,2%), тела матки – 110(62,1%), шейки матки – 12(6,77%), кистомой яичников – 13(7,3%), миомы матки – 8(4,5%). У всех больных диагноз заболевания верифицирован морфологически. С I-II стадиями заболевания было 119(67,2%), с III-IV стадиями – 37(20,9%). Все больные получили адекватную предоперационную подготовку. Экстирпация матки с придатками, в том числе комбинированная выполнена у 171(96,6%), операция Вертегейма – у 5(2,8%) и операция Бохмана – у 1(0,6%) пациентки. Средняя продолжительность операции составила 1,5 часа. Послеоперационные осложнения развились у 45(25,4%) больных: послеоперационная серома (14), анемия (13), лимфоцеле (3), гематома (1), толстокишечный свищ (1), атония мочевого пузыря (1), колит (1), стенокардия, ишемия миокарда, гипертонический криз (8), инфаркт миокарда (1), язвенной болезни желудка (1), бронхита (1 случай). Средняя продолжительность лечения больных с конкурирующей патологией составила 19,0 дней (по нормативу – 16 дней).

Заключение. Хирургическое лечение онкогинекологических больных с конкурирующей сопутствующей патологией сопровождается в 25,4% случаев развитием осложнений, связанных как с оперативным вмешательством, так и обострением хронических заболеваний и требует адекватной предоперационной подготовки

ЭКСПРЕССИЯ КАСПАЗ – ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОРНЫЙ БИОМАРКЕР ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

Т.О. Волкова, И.Е. Бахлаев

Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск

Задача исследования. Провести анализ экспрессии каспаз-3, 6, 8 и 9 в лейкоцитах периферической крови (ЛПК) и опухолевой ткани пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) и раком шейки матки (РШМ) 0, I, II, III, IV стадий (St 0–IV).

Материал и методы. Экспрессию генов каспаз анализировали методом ПЦР в режиме реального времени, ферментативную активность определяли в реакции со специфическим субстратом, меченным флуоресцентной меткой. Уровень клеточного апоптоза оценивали с помощью двойного окрашивания пропидием йода и FITC-меченного аннексина V, обладающего сродством к мембрано-связанному фосфатидилсерину.

Результаты исследования. Всего обследовано 108 пациенток в возрасте от 20 до 69 лет, из них: с CIN III – 21, с St 0 – 26, с St I – 25, с St II – 21, с St III-IV – 15 пациенток. Контрольную группу составили 25 здоровых небеременных женщин, сопоставимых по возрасту, данным анамнеза и не имеющих патологии шейки матки. Выявлено увеличение содержания мРНК каспаз-3 и -8, а также протеолитической активности в ЛПК пациенток на всех стадиях заболевания, по сравнению с ЛПК здоровых доноров. Содержание мРНК каспазы-6 увеличилось на St I и II, что согласуется с данными по ее активности в ЛПК. Напротив, зарегистрировано подавление активности каспазы-9 в ЛПК на различных стадиях РШМ. Количество мембранно-связанного фосфатидилсерина в ЛПК при прогрессии РШМ резко увеличено. В образцах патологической ткани при CIN III однозначной тенденции в изменении уровня мРНК и активности каспаз-3, 6 и 9 не выявлено, по сравнению с образцами здорового эпителия. На St 0 экспрессия исследуемых каспаз соответствовала уровню здоровой ткани или была снижена. На St I-IV наблюдалось достоверное уменьшение протеолитической активности каспаз, но в отношении содержания соответствующих мРНК были получены противоположные результаты. Количество мембранно-связанного фосфатидилсерина в опухолевых клетках снижено.

Выводы. Наиболее информативным показателем при развитии РШМ является протеолитическая (ферментативная) активность каспаз. Именно данная активность может рассматриваться в качестве возможного предикторного биомаркера при РШМ.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов ГК № 11.G34.31.0052, ГК № 2012-1.2.1-12-000-1014-027.

ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВНОМ САРКОМЫ МАТКИ

М.И. Нечушкин, И.А. Файнштейн, И.В. Паниченко, В.Ю. Страхоев,

И.В. Матросова, Е.В. Артамонова, Л.В. Манзюк.

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Задача исследования: анализ непосредственных результатов хирургического лечения больных с рецидивами саркомы матки.

Материал исследования: в исследование включены 95 больных с рецидивами саркомы матки, среди них лейомиосаркома диагностирована у 65,2% (n=62), карциносаркома – в 16,8% (n=16), эндометриальная стромальная саркома – в 17,9% (n=17) наблюдений.

Результаты. Всего выполнено 117 оперативных вмешательств у 72 больных, включая операции по поводу повторных рецидивов; после углубленного обследования у 23 пациенток хирургическое вмешательство признано нецелесообразным, им проводились другие виды противоопухолевого лечения. В 49% случаев хирургические вмешательства носили комбинированный характер, т.е. требовалась резекция или удаление соседних органов. Макроскопически полное удаление опухоли из брюшной полости выполнено у 70,9% (n=83) пациенток, циторедуктивные вмешательства – у 20,5% (n=24), эксплоративные – у 4,3% (n=5), паллиативные – также у 4,3% (n=5). Резекция одного органа или структуры малого таза потребовалась в 25% (29) случаях, двух органов – в 12% (14), трёх – в 9% (10) и в 3% (4) наблюдениях потребовалась резекция четырёх и более органов. Чаще всего резецировались различные отделы кишечника – 43% (n=50), мочевыводящие пути – 26% (n=31) и передняя брюшная стенка – 14% (n=16) наблюдений. Послеоперационная летальность составила 2,6% (n=3). Количество периоперационных осложнений составило 29% (n=34): интраоперационные у 7% (n=8), послеоперационные – у 15% (n=18) больных. В случае выполнения комбинированных вмешательств частота осложнений достоверно выше (47%) по сравнению с «обычными» вмешательствами (12%), (p<0,001).

Заключение. В тактике лечения больных с рецидивами саркомы матки приоритетное значение имеет хирургический метод, при необходимости оперативное вмешательство должно носить комбинированный характер. Это позволяет увеличить радикальность

лечения, улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения, а также повысить качество жизни больных, страдающих данной патологией.

ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЕРЫ СА125 И HE4 В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЯИЧНИКОВ.

*Д.У. Набиева, М.А. Исамухамедова, Я.С. Мамадалиева
Ташкентский институт усовершенствования врачей,
Узбекистан*

Ташкентский областной онкологический диспансер, Узбекистан

Задача исследования. Сравнить значимость определения опухолевых маркеров СА 125 и HE-4 в диагностике рака яичников (РЯ).

Материал и методы. Определен уровень опухолевых маркеров СА 125 и HE-4 в образцах сывороток крови, взятых у 30 женщин с морфологически верифицированным диагнозом рак яичников I-IV стадиях и у 30 практически здоровых женщин (контрольная группа). Использовались методики иммуно-ферментного анализа (ИФА).

Результаты. У всех женщин контрольной группы концентрация СА-125 была в пределах нормы и находилась в диапазоне 3.15 – 32.91 ЕД/мл. Уровень HE-4 у женщин контрольной группы также не превышала значения нормы (150 pM) и находилась в диапазоне 8.88 – 66.14 pM. Вместе с тем, у большинства больных раком яичников отмечалось повышение показателей СА-125 и HE-4. Концентрация СА-125 у больных раком яичника колебалась от 41,88 до 670,86 ЕД/мл., а HE-4 от 149,82 до 676,58 pM. Выявлена корреляция уровня маркеров СА-125 и HE-4 со стадией рака яичников.

Выводы. Исследования показали, что по чувствительности опухолевый маркер HE-4 не уступает.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ.

*А.Ю. Мордань, Г.А. Неродо, И.А. Новикова, М.А. Акименко.
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону*

Задача исследования. Изучение плоидности клеток рака яичников методом ДНК-цитометрического анализа у больных с различной стадией заболевания.

Материал и методы. У 23 больных раком яичников в возрасте 50-67 лет ДНК цитометрическим методом изучено и проанализировано содержание ДНК в свежем операционном материале опухоли. При этом I-II стадия заболевания была выявлена у 7 больных (30,4%); III-IV стадия у 16 больных (69,6%). Для анализа ДНК в тканях опухоли яичников использовали CycleTESTTMPLUS DNA Reagent Kit (кат. № 340242, Becton Dickinson). Долю клеток с различным содержанием ДНК на гистограмме вычисляли как процент от общего числа исследованных клеток. Для оценки степени анеуплоидии, вычисляли индекс ДНК как соотношение между значением канала пика G0/G1 опухолевого образца и значением канала пика G0/G1 нормального (диплоидного) образца. Индекс ДНК диплоидных клеток соответствовал 1,0. Если на ДНК-гистограмме имелся один пик, соответствующий нормальному содержанию ДНК в ядрах опухоли считали диплоидной, если был пик отличающийся от диплоидного, опухоль считали анеуплоидной.

Результаты. При исследовании индекса ДНК выявлено, что при раке яичников отмечается преобладание опухоли с ИДНК свыше 1,0. Так, при I-II стадиях заболевания опухоли с диплоидным типом распределения клеток составили 42,8%, тогда как при III-IV стадиях этот показатель составил 31,3%. При этом содержание опухоли с анеуплоидным типом распределение клеток при III-IV стадиях было на 11,5% больше чем при I-II стадиях, составив соответственно, 68,7% и 57,2% от всех исследованных опухолей. При анализе гистологической структуры опухоли выявлено, что в I-IV стадиях с диплоидным типом распределения клеток во всех случаях имелась умеренная степень дифференцировки, тогда как в группе с анеуплоидным содержанием клеток при I-II стадиях низкая степень дифференцировки составляет 25 %, а в III-IV стадиях 25 % приходится на умеренную степень дифференцировки и 75% на низкую степень дифференцировки.

Выводы. Проведенный анализ плоидности выявил преобладание анеуплоидных опухолей при всех стадиях патологического процесса кроме того отмечено увеличение доли анеуплоидных опухолей при III-IV стадиях.

TLE3 КАК МАРКЕР ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ СЕРОЗНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ К ХИМИОТЕРАПИИ ТАКСАНАМИ

*С.Е.Шелкович, Ю.Е.Демидчик, А.Е.Анищенко, С.Н.Рябцева
Белорусская Медицинская академия последипломного*

образования, Минск

Задача исследования. Определение чувствительности к химиотерапии таксанами на основании определения экспрессии TLE3 (Transducin-like enhancer protein 3) в опухолевой ткани при раке яичников.

Материал и методы. В исследуемую группу были включено 104 пациентки с серозным раком яичников, прошедшие комплексное лечение в 2007-2010 гг. на базе Минского городского клинического онкологического диспансера. Всем пациенткам выполнялось циторедуктивное оперативное вмешательство, адъювантная и/или неoadъювантная комбинированная химиотерапия препаратами платины и таксанами. Во всех случаях проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии TLE3 в опухолевой ткани с использованием стандартной авидин-биотин-пероксидазной методики и системы визуализации LSABTM+Kit/HRP, Rabbit/Mouse/Goat (Dab+) фирмы «Dako», Дания. Очаговое коричневое окрашивание более 30% ядер опухолевых клеток свидетельствовало о положительной экспрессии TLE3 в опухолевом образце.

Результаты. В исследуемой группе положительная экспрессия TLE3 (TLE3«+») выявлена у 28 (27,0%) пациенток. Рецидив заболевания в группе с TLE3«+» выявлен в 12 из 28 (43%) случаях. В группе с отрицательной экспрессией TLE3 (TLE3«-») прогрессирование отмечено у 42 из 76 (55,3%) женщин. Основная часть рецидивов зарегистрирована через 0-6 мес. после окончания комплексного лечения - в группе с TLE3«+» у 7 (25,0%) пациенток, в группе с TLE3«-» у 33 (43,4%; P=0,27). В сроке через 6-12 месяцев после окончания лечения рецидив заболевания установлен у 2 (7,1%) пациенток из группы с TLE3«+» и 7 (9,2%) пациенток с TLE3«-». На втором году наблюдения также выявлено по два рецидива в каждой подгруппе, что составило 7,1% и 2,6% соответственно. Через 2 года после окончания лечения рецидив выявлен только у 1 (3,6%) пациентки в группе с TLE3«+».

Вывод: В представленном материале роль TLE3 как маркера чувствительности к таксанам при серозном раке яичников не доказана.

ЗНАЧЕНИЕ МАКСИМАЛЬНЫХ ЦИТОРЕДУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ IIIC-IV СТ.

Ушаков И.И., Саркисян Л.Г.

ФГКУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

Задача исследования. Оценить отдаленные результаты выполнения максимальных циторедуктивных операций у больных раком яичников (РЯ) IIIC-IV ст.

Материалы и методы. В госпитале с 2003г. по декабрь 2010г. оперированы 66 первичных больных РЯ IIIC-IV ст. Пациентки разделены на две группы. Основная (n=39) - больные, которым выполнены максимальные циторедуктивные операции (гистерэктомия II типа с придатками с или без иссечения брюшины малого таза, экстирпация большого сальника, парааортально-тазовая лимфодиссекция). Контрольная (n=27) - больные, которым выполнены «стандартные» объемы хирургического лечения (гистерэктомия I типа или надвлагалищная ампуляция матки с придатками и экстирпация или резекция большого сальника). В обеих группах морфологически превалировала серозная аденокарцинома (89,7% и 85,2%, p=0). РЯ в IIIC стадии в основной группе диагностировали у 23 (59,0%), в контрольной - у 16 (59,3%) пациенток. Неoadъювантная ХТ (3 цикла) проведена у 48,7% и 62,9% пациенток основной и контрольной групп соответственно (p=0,8). Все пациентки получили минимум 6 циклов ХТ.

Результаты. В основной группе всем пациенткам выполнены оптимальные циторедуктивные операции (ЦО) (причем 15 (38,5%) пациенткам операция выполнена в объеме R0); в контрольной - 17 (62,9%) пациенткам выполнены оптимальные, а 10 (37,1%) - субоптимальные ЦО. Медиана наблюдения составила 37,2 и 68,5 месяцев в соответствующих группах. Медиана времени до прогрессирования заболевания в основной группе составила 42,2 мес., в контрольной - 12,9 мес. (p=0,0001). Медиана общей выживаемости в основной группе - 58,8 мес., в контрольной - 22,7 мес. (p=0,0004).

Выводы. Выполнение максимальных циторедуктивных операций сопровождается увеличением времени до прогрессирования и медианы выживаемости больных раком яичников IIIC-IV ст.

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ОРГАНО-СОХРАНЯЮЩИЙ ПОДХОД В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПОЧКИ

Димитриади С.Н., Шевченко А.Н.

ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону

В крупных многоцентровых сравнительных исследованиях показано, что отдаленные результаты резекции почки и радикальной нефрэктомии в лечении больных почечно-клеточным раком (ПКР) в стадии <T2 не имеют значимых различий в канцер-специфической

выживаемости. Однако, как показывают результаты опубликованных долгосрочных наблюдений за этими группами больных - уровень летальности от кардиоваскулярных осложнений был значительно ниже у больных, перенесших органосохраняющую операцию. Сочетание использования методики тепловой ишемии (ТИ) и лапароскопической техники резекции почки (ЛРП) обеспечивает абластичность резекции и быструю реабилитацию данной категории больных.

С января по август 2012 г. в РНИОИ выполнено 12 ЛРП по поводу ПКР в стадии < T2. Средний возраст больных составил 57,8 лет (48-69 лет), средний размер опухоли - 34,2 мм (18-59 мм). Все операции выполнены трансперитонеальным доступом с использованием методики ТИ. Ишемию создавали путем компрессии почечных сосудов зажимом, после чего ножницами иссекали образование, далее на паренхиме накладывались гемостатические швы с использованием техники «скользящих клипс». Средняя продолжительность ТИ составила 12,7 мин (11-23 мин). Средний объем кровопотери - 178 мл (80-250 мл). У трех больных была вскрыта полостная система, тем не менее, отдельное ушивание полостной системы не выполнялось. Во всех случаях послеоперационный период протекал без осложнений. Случаев пассажа мочи по страховым дренажам, отсроченных кровотечений в нашей серии больных не встречено. По данным гистологического исследования миграции стадии не отмечено. Хирургические края у всех больных были отрицательны.

Таким образом, сочетание методики ТИ и ушивание паренхимы с использованием техники «скользящих клипс» при ЛРП является безопасным абластичным методом хирургического лечения больных ПКР в стадии <T2, обеспечивающим быструю реабилитацию данной категории больных.

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА СОСУДИСТО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (VEGF) С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА У ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

Л.Р. Кутлыева, И.Р. Гилязова, А.А. Загидуллин, А.А. Халиуллин, В.Н. Павлов, Э.К. Хуснутдинова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН (ИБГ УНЦ РАН), г. Уфа

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Почечно-клеточный рак (ПКР) - это наиболее частое злокачественное новообразование почки, занимающее третье место среди опухолей мочеполовой системы. Важным условием формирования первичной опухоли является процесс неоангиогенеза, в котором участвует сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), обеспечивающий рост новых сосудов.

Задача исследования. Поиск генетических маркеров риска и прогностических критериев ПКР на основе анализа полиморфных вариантов гена VEGF.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили образцы ДНК 191 больных ПКР и 288 здоровых индивидов, проживающих на территории Республики Башкортостан (РБ). Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Для генотипирования полиморфных вариантов -634C>T(rs2010936), -936C>T(rs3025039), -2549I/D(rs35569394) гена VEGF использовался ПЦР-ПДРФ анализ. Результаты. Сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов -2549I/D, -634C>T, -936C>T гена VEGF между общими группами больных и контроля не выявил статистически достоверных различий ($P>0,05$). При разделении анализируемой выборки по полу обнаружены достоверные различия в распределении частот генотипов полиморфного локуса -2549I/D между больными и контрольной группой женского пола: женщины с генотипом *1/*1 имели низкий риск развития ПКР ($P=0,02$, $OR=0,41$ (95%CI 1,19-0,90)). Анализ распределения частот аллелей полиморфного варианта -634C>T у больных и контроля различной этнической принадлежности выявил значимые различия: аллель *C являлся маркером повышенного риска развития ПКР у русских ($P=0,04$, $OR=1,72$ (95%CI 1,02-2,93)) и башкир ($P=0,05$, $OR=2,1$ (95%CI 0,98-4,49)). В выборках больных русской этнической принадлежности распределение частот генотипов полиморфного локуса -2549I/D статистически значимо отличалось от контрольной группы русских: генотип *1/*1 являлся протективным фактором развития ПКР ($P=0,03$, $OR=0,41$ (95%CI 1,19-0,90)). Анализ распределения частот генотипов и аллелей исследуемых локусов с учетом клинико-патологических параметров ПКР не выявил каких-либо ста-

тистически значимых ассоциаций ($P>0,05$).

Выводы. Обнаруженные нами ассоциации в этнических группах РБ подтверждают роль сосудисто-эндотелиального фактора роста в патогенезе ПКР.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕТРАДИЦИОННОЙ ОЧАГОВОЙ ДОЗЫ ПРИ ПАЛЛИАТИВНОЙ РАДИОТЕРАПИИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

В.В. Метелев, Д.В. Вершинский

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

Почечно-клеточный рак (ПКР) относится к радиорезистентным опухолям. Демонстрацией возможностей паллиативной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в нетрадиционно большой суммарной очаговой дозе (СОД) у больного диссеминированным ПКР является следующий клинический пример.

Больной Р, 1950 года рождения (52 года), поступил в ФГБУ РНЦРХТ 14.04.2003г. Из анамнеза: 20.11.2002г в урологическом отделении Областной больницы г. Калининграда произведена нефрэктомия справа по поводу опухоли правой почки. Гистологическое заключение № 38925-32: Светлоклеточный гипернефроидный рак. Во время операции были выявлены метастазы в периаортальные и левые надключичные лимфатические узлы. В марте 2003 года направлен в РНЦРХТ, где при обследовании на компьютерных томограммах подтверждена лимфоаденопатия заднего средостения и забрюшинных лимфатических узлов (с максимальными размерами конгломератов лимфоузлов до 7 см). Из увеличенного надключичного лимфатического узла слева была произведена биопсия и выявлены комплексы светлоклеточного рака.

В стационаре РНЦРХТ с 21.04.2003г. по 09.06.2003г. на фоне химиотерапии 5-фторурацилом (500 мг 1 раз в неделю) проведен паллиативный курс ДЛТ на область ложа правой почки, конгломератов нижних внутригрудных, периаортальных и левых надключичных лимфатических узлов в СОД 66Гр. Лечение перенесено относительно удовлетворительно, с положительной непосредственной динамикой со стороны увеличенных лимфатических узлов по данным ультразвукового исследования. При последующем наблюдении был диагностирован полный регресс всех лимфоузлов в зонах облучения. Отсутствие рецидива заболевания подтверждено последними данными компьютерной томографии в 2012г.

Таким образом, данный клинический пример 10-летнего наблюдения больного диссеминированным ПКР после паллиативной нефрэктомии и ДЛТ, свидетельствует о целесообразности рассмотрения вопроса о возможности использования дистанционной радиотерапии в нетрадиционно высокой для ПКР очаговой дозе.

ТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ КОМБИНАЦИЕЙ БЕВАЦИЗУМАБА И ИНТЕРФЕРОНА

Элизбарян К.С., Давиденко И.С., Казанцева М.В., Мнацаканян Л.А., Макарова Ю.М., Бурдик О.П.

ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1 министерства здравоохранения Краснодарского края», Краснодар, Россия

В настоящее время появление новых знаний в области молекулярной биологии позволило выявить участие различных сигнальных путей в патогенезе развития и прогрессирования почечно-клеточного рака, что послужило созданию таргетных препаратов, специфически ингибирующих эти пути. Бевацизумаб (Авастин) - моноклональные антитело, блокирует фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Бевацизумаб применяется в комбинации с интерфероном α -2a для терапии метастатического рака почки, что позволяет увеличить общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования заболевания.

Материалы и методы исследования: Нами оценены результаты эффективности и безрецидивной выживаемости у 11(100%) больных метастатическим раком почки, которым использовали комбинацию препаратов бевацизумаб 10 мг/кг и интерферон α -2a 10 мг/кг, каждые 2 недели. До начала лечения метастазы в легкие были выявлены у 9(82%) пациентов, метастазы в печень - у 5(45,5%), метастазы в забрюшинные лимфоузлы - у 3(27,3%), метастазы в позвончник - у 2 (18,2%) пациентов. Оценка эффекта терапии проводилась до начала лечения и каждые 8 недель.

Результаты: Эффективность терапии составила 54%, из них: полный эффект отмечен у 1 (9%) пациентки, частичный ответ - у 5(45,5%) пациентов, стабилизация процесса - у 3 (27,3%), прогрессирование опухолевого процесса - у 2 (18,2%) пациенток. Медиана длительности ремиссии 12,5 месяцев (от 6 до 24 месяцев). В ремиссии находятся 4 человека. Длительность полной ремиссии

составляет 24 месяца.

Вывод: Таким образом, комбинированная терапия бевацизумабом и интерфероном α -2a, позволила увеличить медиану безрецидивной выживаемости больных метастатическим раком почки.

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПОДХОДА ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ УРОЛОГИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ.

П.Б. Махов, К.В. Головин, А.М. Кутиков, Д. Кантер, Э. Тепер, Р.Г. Уззо, В.М. Коленко

Фокс Чейз Онкологический Центр, Филадельфия, США

Введение: Применение низкомолекулярных ингибиторов рецептор-тирозинных киназ (иРТК) занимает центральное место в стратегии лечения пациентов с распространенными формами солидных опухолей, такими как почечно-клеточная карцинома (ПКС) и гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST). Одним из таких препаратов, показавших свою исключительную противоопухолевую активность при терапии метастатической ПКС, является сунитиниб. Однако в ряде случаев применение сунитиниба неэффективно из-за существующей или развившейся резистентности опухолевых клеток.

Методы: Иммуноблоттинг, метод ксенографтной мышинной модели, ELISA.

Результаты: Нами исследована чувствительность к сунитинибу индуцированному апоптозу в 7 клеточных линиях рака почки и 3 линиях рака простаты и обнаружена обратная корреляция между наличием белка PTEN и резистентностью к сунитинибу. Восстановление экспрессии PTEN в PTEN-негативных клетках рака простаты PC-3 и рака почки 786-O значительно повысило их чувствительность к сунитинибу *in vitro* и *in vivo*. Фармакологическое ингибирование PI3K, Akt или mTOR также значительно снизило устойчивость клеточных линий 786-O и PC-3 к сунитинибу, как *in vitro*, так и *in vivo*. **Выводы:** Отсутствие PTEN способствует резистентности опухолевых клеток к сунитинибу, приводя к активации сигнального пути PI3K/Akt/mTOR, а также может служить маркером резистентности генитоуринарных опухолей к таргетной терапии с использованием иРТК. Комбинированное применение сунитиниба и ингибиторов сигнального пути PI3K/Akt/mTOR позволяет преодолеть резистентность опухолевых клеток, что служит серьезной предпосылкой к развитию новых подходов таргетной терапии злокачественных опухолей.

СОЧЕТАНИЕ ПОЛНОЙ И НЕПОЛНОЙ АНДРОГЕННОЙ БЛОКАДЫ С МЕТОФОРМИНОМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.М. Берштейн, Е.В. Цырлина, А.В. Воробьев, Т.Е. Порошина, А.К. Носов

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

Задача работы. В результате полной или частичной андрогенной депривации, по крайней мере, у части больных раком предстательной железы (РПЖ) возникает симптомокомплекс по типу метаболического синдрома, способный неблагоприятно влиять на течение основного заболевания и смертность от всех причин. Антидиабетический бигуанид метформин, благодаря, в частности, воздействию на инсулинорезистентность и антипролиферативному эффекту, заслуживает в описанной ситуации несомненного внимания, в том числе у больных, не страдающих явным диабетом. **Материал и методы.** К исследованию было привлечено 16 больных РПЖ со средним возрастом в момент выявления новообразования 67,7 $\pm$ 2,5 года, стадией, варьировавшей от T2N0M0 до T4N1Mx (преимущественно, T3NxMx), и исходной гликемией на уровне 6,07 $\pm$ 1,55 мм/л. 6 пациентов подверглись орхэктомии (в 1 случае без дальнейшей гормонотерапии), 9 получили агонисты гонадотропинрилизинг гормона, ГнРГ (преимущественно, золадекс) и 6 лечились антиандрогенами, причем, 3 чел. – в изолированном варианте, т.е. без проведения орхэктомии или назначения ГнРГ. Все больные в среднем через 15,3 $\pm$ 6,5 мес от момента установления диагноза начинали получать метформин (сиофор по 1,5 г/сут в течение 17,3 $\pm$ 1,5 мес). **Результаты.** Помимо регулярного клинического и клинико-инструментального обследования, проводилось изучение индекса массы тела (ИМТ), липидных фракций, глюкозы, инсулина крови, уровня тестостерона и простатспецифического антигена (ПСА), индекса инсулинорезистентности (НОМА). За время наблюдения прогрессирование заболевания отмечено у одного пациента. Приостановить увеличение ИМТ или добиться его снижения удалось в 6 случаях. Из всех перечисленных лабораторных показателей на фоне приема метформина обратила на себя внимание и может быть оценена как важная тенденция к снижению

содержания в циркуляторном русле ПСА, оказавшаяся наиболее выраженной у больных, подвергшихся орхэктомии (3,49 $\pm$ 1,16 нг/мл до назначения бигуанида и 1,39 $\pm$ 0,43 нг/мл по окончании курса).

Выводы. Отсутствие у большей части больных заметных сдвигов в метаболических показателях, как видно, свидетельствует о желательности дополнения приема метформина рекомендациями по диете и физической активности, а, с другой стороны, – о возможности прямого, не опосредованного коррекцией гормонально-метаболических параметров, воздействия этого препарата на ПСА-продуцирующие опухолевые клетки, что нуждается в дальнейшем изучении с привлечением адекватно подобранной группы сравнения.

ПАЛЛИАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.И. Ганов, С.А. Варламов

Алтайский государственный медицинский университет

г. Барнаул

Сейчас активно развивается направление паллиативной медицины, которое направлено на улучшение качества жизни онкологических больных.

Актуальность. В России на долю рака простаты приходится 5,0 % всех злокачественных новообразований у мужчин, а прирост заболеваемости с 1989 по 1999 год составил 60,2%, темп прироста составил 31,4 % (Матвеев Б. П., Матвеев В. Б., 2000г.). Возможности и характер объема медицинской помощи при распространенном раке предстательной железы имеют цель облегчить страдания больного (Карелин М.И., 2001).

Материалы и методы. На основании данных, полученных из канцер-регистра государственного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой онкологический диспансер», отобрана группа – 436 мужчин больных раком предстательной железы с впервые установленным диагнозом в возрасте до 60 лет. Диагнозы злокачественных новообразований у всех 436 больных были морфологически верифицированными.

Результаты. Почти 40,0% пациентов, с впервые выявленным раком предстательной железы в возрасте до 60 лет имели метастазы опухоли и сразу должны получать паллиативную помощь. Основными проблемами больных в четвертой стадии рака предстательной железы на момент установления диагноза явились: метастатические боли — 40-60,0%, почечная недостаточность — 20-30,0%, нарушение оттока мочи — 30-40,0%, анемия — 30-40,0%, депрессия — 90-100,0%, лимфостаз нижних конечностей — 20-30,0%. Пациенты получали паллиативную антиандрогенную терапию и при необходимости паллиативный курс лучевой терапии на костные метастазы. Использование физиотерапевтического комплекса «Магнитор-АМП» в качестве паллиативного метода лечения больных раком предстательной железы четвертой стадии нашло широкое применение. Применение общей магнитотерапии улучшает качество жизни пациентам получающим паллиативную лучевую и антиандрогенную терапию по поводу метастатического рака простаты, снижает выраженность лимфостаза сглаживает выраженность постлучевых осложнений, положительно влияет на общее состояние пациентов улучшает показатели крови обладает обезболивающим эффектом.

Выводы: Таким образом паллиативная медицинская помощь мужчинам с местнораспространенным и метастатическим раком предстательной железы молодого и среднего возраста должна быть назначена сразу при установлении диагноза. Мероприятия паллиативной помощи должны включать воздействия как на опухоль и её метастазы так и на осложнения вызванные заболеванием. Пациентам необходима доступность консультации в противоболевом кабинете. Только при соблюдении всех этих условий мы можем говорить о эффективности помощи мужчинам с четвертой стадией рака предстательной железы.

ВНУТРИКАНЕВАЯ БРАХИТЕРАПИЯ I-125 ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННОМ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОСЛОЖНЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ.

Князев С.М., Панкратов А.Е, Вальков М.Ю.

ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»

БУ ХМАО «Окружная клиническая больница-онкологический центр», г.Ханты-Мансийск

ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск

Введение. Внутритканевая брахитерапия с использованием радионуклидов I-125 (БТ I-125) входит в стандарт лечения локализованных форм рака предстательной железы (РПЖ) и потенциально

является альтернативой хирургическому и дистанционному лучевому лечению. В ГБУЗ СОКОД брахитерапия применяется с 2007 года.

Цель исследования: оценка качества жизни пациентов и осложнений РПЖ методом БТ I-125.

Материалы и методы. Больным локализованным РПЖ перед БТ диагноз устанавливали на основании данных уровня простат-специфического антигена (ПСА), трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ), биопсии простаты с гистологическим исследованием, сцинтиграфии скелета, МРТ малого таза. Все пациенты получали гормонотерапию до или в течение трех месяцев после брахитерапии. Пациентам с явлениями инфравезикальной обструкции назначались α -блокаторы на 3 месяца. Брахитерапию проводили в монорежиме до СОД 140-145 Гр. Для БТ I-125 использовали микрокапсулы I-125 со стандартными заданными характеристиками излучения BEBIG (Германия) с рабочей активностью 0,3 – 0,45 мКи, период полураспада 59,6 дней; УЗИ-сканер ProFokus 2002 производства BK-Medical (Дания); УЗИ биплановый датчик с частотой 4-9 МГц; стабилизатор, пошаговое устройство, система позиционирования и планирования PSID 4.1 (Германия). Контрольное определение уровня ПСА проводили через 3, 6, 9, 12 месяцев, далее каждые 6 месяцев. Урофлоуметрию, ТРУЗИ осуществляли через 6 месяцев после имплантации.

Результаты. С 2007 года методом БТ I-125 в ГБУЗ СОКОД пролечено 66 пациентов, из них стадию заболевания T1 имели 13 (19,7%), T2 – 53 (80,3%). Средний возраст больных составил 67 лет (55-79). У всех пациентов гистологически выявлена мелкоацинарная аденокарцинома, оценка по Глиссону менее 7, 7 и более 7 была у 53 (80,3%), 10 (15,2%) и 3 (4,5%) больных. Медиана времени последующего наблюдения достигла 48 (36-67) месяцев. Ближайшие осложнения в послелучевом периоде представлены в основном различными нарушениями мочеиспускания. У 6 (7,4%) выявлены явления острого лучевого цистита 2 степени. В первые дни после имплантации у 10 (15%) пациентов наблюдалась гематома в области мошонки и гемоспермия. В процессе наблюдения 100% пациентов после имплантации отмечают дизурические явления в течение 4-12 месяцев (рези при мочеиспускании, ослабление струи, учащенное мочеиспускание), которые купируются приемом α -блокаторов. Ни у одного из пациентов не развился острый лучевой ректит более 1 ст. У 5 (7,5%) в постимплантационном периоде развилась острая задержка мочи, что потребовало наложения эпицистостомы, в последующем трем пациентам выполнена трансуретральная резекция (ТУР) простаты с закрытием свища. Семи пациентам потребовалась катетеризация мочевого пузыря. Трех больным выполнена ТУР предстательной железы по поводу стриктуры уретры. Недержания мочи в постимплантационном периоде не наблюдали.

Вывод. Брахитерапия I-125 не сопровождается тяжелыми лучевыми реакциями как в раннем, так и в позднем постимплантационном периоде. Учитывая низкую частоту стриктур и отсутствия случаев недержания мочи, этот метод обеспечивает удовлетворительное качество жизни пациентам и имеет преимущество перед хирургическим лечением.

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА СОСУДИСТО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (VEGF) С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА У ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

Л.Р. Кутлыева, И.Р. Гилязова, А.А. Загидуллин, А.А. Халиуллин, В.Н. Павлов, Э.К. Хуснутдинова Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН (ИБГ УНЦ РАН), г.Уфа
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа

Почечно-клеточный рак (ПКР) – это наиболее частое злокачественное новообразование почки, занимающее третье место среди опухолей мочеполовой системы. Важным условием формирования первичной опухоли является процесс неопластического, в котором участвует сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), обеспечивающий рост новых сосудов.

Задача исследования. Поиск генетических маркеров риска и прогностических критериев ПКР на основе анализа полиморфных вариантов гена VEGF.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили образцы ДНК 191 больных ПКР и 288 здоровых индивидов, проживающих на территории Республики Башкортостан (РБ). Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Для генотипирования

полиморфных вариантов -634C>T(rs2010936), -936C>T(rs3025039), -2549I/D(rs35569394) гена VEGF использовался ПЦР-ПДРФ анализ. Результаты. Сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов -2549I/D, -634C>T, -936C>T гена VEGF между общими группами больных и контроля не выявил статистически достоверных различий ($P>0,05$). При разделении анализируемой выборки по полу обнаружены достоверные различия в распределении частот генотипов полиморфного локуса -2549I/D между больными и контрольной группой женского пола: женщины с генотипом *I/I имели низкий риск развития ПКР ($P=0,02$, $OR=0,41$ (95%CI 1,19-0,90)). Анализ распределения частот аллелей полиморфного варианта -634C>T у больных и контроля различной этнической принадлежности выявил значимые различия: аллель *C являлся маркером повышенного риска развития ПКР у русских ($P=0,04$, $OR=1,72$ (95%CI 1,02-2,93)) и башкир ($P=0,05$, $OR=2,1$ (95%CI 0,98-4,49)). В выборках больных русской этнической принадлежности распределение частот генотипов полиморфного локуса -2549I/D статистически значимо отличалось от контрольной группы русских: генотип *I/I являлся протективным фактором развития ПКР ($P=0,03$, $OR=0,41$ (95%CI 1,19-0,90)). Анализ распределения частот генотипов и аллелей исследуемых локусов с учетом клинико-патологических параметров ПКР не выявил каких-либо статистически значимых ассоциаций ($P>0,05$).

Выводы. Обнаруженные нами ассоциации в этнических группах РБ подтверждают роль сосудисто-эндотелиального фактора роста в патогенезе ПКР.

АДЕНОКАРЦИНОМА ПРОСТАТЫ: СТАТИСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

А.В. Мищенко, Д.Л. Дубицкий, А.К. Носов

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

Цель. Определение возможности МР-спектроскопии в выявлении рака предстательной железы.

Материалы и методы. Ретроспективно изучены данные МР-спектроскопии 147 пациентов (77,4±12,3 лет) с повышенным ПСА (21,2±8,8 нг/мл). Пациентам проводилось комплексное МР-исследование с эндоректальной катушкой, включая МР-спектроскопию. Сопоставлены результаты пункционной биопсии (270 точек) и данные содержания метаболитов: Cho, Cr, Ci и отношение (Cho+Cr)/Ci.

Результаты. Отмечено, что в очаге рака предстательной железы уровень Ci был ниже, чем с противоположной стороны ($0,786\pm0,236$ против $0,207\pm0,131$; $p<0,05$), также как отношение (Cho+Cr)/Ci ($1,711\pm0,614$ против $0,508\pm0,424$; $p<0,05$). Дискриминантная модель реализована на основе переменных Ci ($F=27,89$; $p<0,001$) и (Cho+Cr)/Ci ($F=28,71$; $p<0,001$), которые отражали тип поражения простаты ($F(2;267)=22,56$; $p<0,001$). Получены две функции: $F1 = -1,808 + 1,475 \cdot Ci + 1,027 \cdot (Cho+Cr)/Ci$ – функция рака; $F2 = -2,068 + 0,711 \cdot Ci + 1,852 \cdot (Cho+Cr)/Ci$ – функция отсутствия рака. При этом вероятность события выше у большей функции. Модель проверена при обследовании 44 пациентов с подозрением на рак предстательной железы. Оценена диагностическая значимость модели: чувствительность 89,5%, специфичность 87,9%, эффективность (безошибочность) 88,2%, уровень ложноположительных ответов 10,5%, уровень ложноположительных ответов 12,1%.

Выводы. Данные МР-спектроскопии позволяют эффективно диагностировать рак предстательной железы на основе количественного анализа уровня Ci и отношения (Cho+Cr)/Ci.

РОБОТИЗИРОВАННАЯ ФОКУСИРОВАННАЯ ВЫСОКО-ИНТЕНСИВНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ АБЛЯЦИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: 5 – ЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Шаппагин Л.В., Соловов В.А., Фесенко Д.В., Воздвиженский М.О., Хаметов Р.З.

Самарский областной клинический онкологический диспансер, г. Самара, Россия

Задачи исследования. Оценить результаты лечения рака предстательной железы (РПЖ) методом роботизированной фокусированной высокоинтенсивной ультразвуковой абляции (HIFU).

Материалы и методы. Проведен анализ результатов лечения 756 больных РПЖ, пролеченных HIFU терапией в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере с сентября 2007 по август 2012. Всем пациентам хирургическое лечение было не показано по сопутствующей патологии или отказа от оперативного вмешательства. Средний возраст пациентов составил 70 (52-89) лет, средний объем простаты - 39 (5,5-108) куб.см. Все пациенты разделены на две группы: с локализованным РПЖ – 465, с местнораспространенным – 291. Ультразвуковую абляцию проводили на

Трудности диагностики очень часто обусловлены отсутствием клинических проявлений со стороны опухоли предстательной железы (25,9±8,4%). При наличии симптомов преобладают расстройства мочеиспускания (51,8±9,6%): учащенное (25,9±8,4%), затрудненное (11,1±6,0%), с резью (14,8±6,8%). Симптомы интоксикации (слабость, недомогание, потеря трудоспособности и др.) имеют место у 27,7±3,5% больных.

Из других клинических проявлений опухоли следует отметить пальпаторные данные. Так при пальцевом исследовании предстательной железы через прямую кишку опухоль удалось обнаружить у 42,1±11,3% пациентов. Решающее значение имеет ультразвуковая диагностика и пункционная биопсия с последующим морфологическим исследованием.

При вторых опухолях, локализующихся в желудочно-кишечном тракте, наиболее информативны клинический и эндоскопический методы исследования (67,9±6,1%).

Радикальное лечение произведено почти половине больных (48,3±5,3%) первично-множественными синхронными злокачественными новообразованиями мочеполовой системы. При этом ведущим методом радикального лечения явился хирургический. Оперативное лечение при раке предстательной железы удалось выполнить 41,7±14,2% пациентам. При хирургическом лечении предпочтение отдается одномоментным вмешательствам (47,2±5,2%).

Оперативный доступ следует выбирать индивидуально. Желательно пораженные органы удалять через один доступ. При локализации синхронных полинеоплазий в удаленных друг от друга анатомических областях оперативные вмешательства выполняются из разных разрезов. При невозможности одновременного осуществления оперативных пособий по каким-либо причинам в первую очередь удаляется наиболее прогностически неблагоприятная опухоль.

Лучевая терапия, как самостоятельный метод радикального лечения, предпринимается при раке предстательной железы у 41,7±14,2% пациентов. Комбинированное лечение выполнено 2,7±1,9% больных.

Пятилетняя выживаемость при первично-множественных синхронных злокачественных новообразованиях с одной из локализаций опухолей в предстательной железе составила 30,7±12,4%. Медианы выживаемости равна 1,8 годам.

Выводы. Таким образом, рак предстательной железы имеет место у каждого пятого больного с синхронными полинеоплазиями мочеполовой системы. При этом вторые опухоли чаще локализуются в этой же системе и желудочно-кишечном тракте. Поэтому при обнаружении опухоли предстательной железы необходимо в первую очередь обследовать всю мочевыделительную систему, а также желудочно-кишечный тракт.

ЭКОНОМНЫЕ РЕЗЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ КОСТЕЙ

И.И.Анисеня

ФГБУ НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск

Стандартные радикальные операции при опухолевых поражениях костей требуют удаления не только всей опухоли, но и окружающих тканей с той широтой, которая могла бы обеспечить минимальную вероятность рецидива или продолженного роста новообразования. Такой объем не всегда оказывается возможным по самым различным причинам: расположение в зоне резекции жизненно важных структур, общее состояние пациента, категорический настрой больного на сохранение максимальной функции поврежденного сегмента и др. В этих случаях альтернативой могли бы быть комбинированные виды воздействия, когда удаляется опухоль в пределах псевдокапсулы, а соседние ткани и линия резекции подвергаются цитостатическому воздействию других не уносящих ткани средств.

Цель работы. Изучить возможность и целесообразность выполнения экономных резекций кости (ЭРК) при опухолевых поражениях в сочетании с интраоперационной лучевой терапией (ИОЛТ) или криодеструкцией (КрД).

Материалы и методы: ЭРК выполнялись при первичных и вторичных опухолях костей в сочетании с ИОЛТ однократной дозой 20Гр 32 б-х, с КрД трижды до -50-90 градусов Цельсия 11 б-х по сравнению с радикальными операциями (РО) тех же локализаций 65 б-х. ИОЛТ проводилась на мобильном бетатроне МИБ-6Э через коллиматор 7х11 см, кожа и критические органы выводились за пределы поля облучения. КрД выполнялась открытым методом с экспозицией 1 минута на сухом ложе с термометрией на глубине 5мм от линии резекции, оттаивание спонтанное, троекратный повтор деструкции с интервалом 5 минут.

Результаты: К двухлетнему сроку наблюдения рецидивы выявля-

лись у больных после РО в 31%, ЭРК+ИОЛТ в 21%, ЭРК+КрД в 29%. Осложнения после лечения составили около 14% в обеих группах. Но характер их был различен. При РО чаще отмечался краевой некроз кожи, при ЭРК+ИОЛТ неврологические нарушения после 6 месяцев наблюдения, при ЭРК+КрД периоститы, синовииты, длительное существование послеоперационных сером. Исторический контроль показал, что после ЭРК без дополнительных воздействий во всех случаях отмечается продолженный рост опухоли в зависимости от степени злокачественности исходного новообразования.

Выводы: Достоверной разницы по рецидивированию опухоли после ЭРК в зависимости от примененных цитостатических средств: ИОЛТ, КрД нами не получено. Полученный опыт позволяет улучшить результаты лечения у больных при нерезектабельных процессах, увеличить число функционально-щадящих операций.

РЕКОНСТРУКТИВНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ КИСТИ: КОЖНАЯ ПЛАСТИКА В СОЧЕТАНИИ С ЧРЕСКОСТНЫМ ОСТЕОСИНТЕЗОМ

Балахнин А.Б., Варганов Е.В.

Городская клиническая больница №5, Челябинск

Задача исследования. Доказательство эффективности проведения кожной пластики в сочетании с чрескостным остеосинтезом при лечении пациентов с онкологической патологией кисти.

Материал и методы. В период 1992-2012 гг. в центре хирургии кисти пролечено 387 пациентов, нуждавшихся в проведении кожной пластики после удаления опухолей и опухолевидных образований кисти. Первичная кожная пластика проведена у всех пациентов, 151 из них потребовались дополнительные реконструктивные вмешательства. Чрескостный остеосинтез на этапах лечения применен у 194 из этих больных. В зависимости от состояния тканей кисти и возникших после удаления опухолей дефектов сегментов, мы использовали различное сочетание методик чрескостного остеосинтеза. Выбор конструкции аппарата определялся локализацией и характером дефектов, объемом интраоперационного повреждения мягких тканей. Выделены две группы пациентов со схожей патологией, но различными методологическими подходами к их лечению. В первую группу вошли пациенты, которым проводилась обычная кожная пластика, во вторую группу – пациенты, перенесшие кожную пластику в сочетании с чрескостным остеосинтезом.

Результаты. Анализ ближайших (до 12 месяцев) и отдаленных (до 20 лет) результатов показал, что после применения общепринятых методик кожной пластики положительные результаты получены только у 69,2% пациентов, на фоне применения аппаратов чрескостного остеосинтеза в 91,4% случаев. Использование сочетания кожной пластики и чрескостного остеосинтеза позволило уменьшить число инвалидных исходов в 1,4 раза (20,4% против 29,6% при обычных методиках лечения).

Выводы. Снижение сроков лечения пациентов с опухолями кисти, достигнутое путем проведения первичных реконструктивно-восстановительных операций с применением кожно-пластических вмешательств и чрескостного остеосинтеза доказывает эффективность этого направления хирургии кисти. Чрескостный остеосинтез обеспечивает оптимальные условия не только проведения эффективной фиксации костных фрагментов, но и наиболее полноценное кожно-пластическое закрытие раневых поверхностей, образовавшихся после удаления опухолевого процесса.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АППАРАТОВ ЧРЕСКОСТНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ КОСТЕЙ КИСТИ

Варганов Е.В.

Городская клиническая больница №5, Челябинск

Задача исследования. Разработка и обоснование системы сохранно-восстановительных мероприятий при лечении больных с опухолями костей кисти в условиях чрескостного остеосинтеза.

Материал и методы. В 1992-2012гг. проведено 118 операций с пластическим замещением костных дефектов кисти в сочетании с чрескостным остеосинтезом после удаления опухолей и 69 пособий по замещению дефектов коротких костей на основе управляемого чрескостного остеосинтеза. При резекции (удалении) кости с целью сохранения анатомической длины оперируемого луча (лучей) с проведением остеопластики накладывался аппарат внешней фиксации. При проведении пластики трансплантаты укладывали на место дефекта с последующей умеренной компрессией в аппарате для ускорения репаративных процессов. При замещении дефектов на основе управляемого остеосинтеза проводили абластическую

резекцию кости с фиксацией аппаратом, остеотомией большого костного фрагмента и последующей дозированной дистракцией последнего до достижения плотного устойчивого торцевого контакта фрагментов. На процесс адаптации трансплантата влияет его форма, размеры и метод фиксации к кости. Наиболее приемлемым методом является остеопластика в условиях чрескостного компрессионно-дистракционного остеосинтеза. Рентгенологическая картина полной адаптации кости и трансплантата при этом отмечается на 1 – 1,5 месяца раньше, чем при использовании традиционных методов фиксации (гипсовая повязка, фиксация спицами).

Результаты. Ранние осложнения: воспаление мягких тканей вокруг спиц – 16; прорезывание кожи спицами – 14; деформация регенерата после снятия аппарата – 5; контрактуры суставов – 5. Все осложнения были купированы. Отдаленные результаты в сроки от 1 до 20 лет прослежены у 152 пациентов. Отмечено 9 случаев рецидива злокачественных новообразований, что потребовало повторных вмешательств. 8 больных умерло от генерализации опухолевого процесса. У остальных пациентов отмечено полное восстановление функции оперированной кисти.

Выводы. При сочетании остеопластики и чрескостного остеосинтеза процессы адаптации и сращения на границе кость-трансплантат происходят быстрее, чем при ведении больного в гипсовой повязке. При этом практически не страдает функция лучезапястного сустава и суставов кисти, соответственно, имеются большие перспективы в плане уменьшения сроков и улучшения качества лечения больных с опухолями костей кисти.

ХРЯЩЕОБРАЗУЮЩИЕ ОПУХОЛИ КОСТЕЙ. БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА (ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ).

Соловьев Ю.Н., Булычева И.В., Кушлинский Н.Е.

Российский Онкологический Научный центр им Н.Н.Блохина, РАМН, Москва, Россия.

Задача исследования: Применение дополнительных иммуногистохимических показателей экспрессии ряда маркеров является высокоэффективным методом, помогающим в решении одной из наиболее сложных задач, проведении дифференциальной диагностики между агрессивной (пограничной) хондромой и высокодифференцированной хондросаркомой, и что особенно важно, выделении группы больных с менее агрессивно протекающими хрящобразующими опухолями для которых возможно применение сохраненных хирургических операций с хорошими отдаленными результатами лечения.

Материал и методы: проведен ретроспективный анализ 350 случаев хондросаркомы различной степени дифференцировки опухоли, а также 50 случаев хондромы за период с 2000 по 2011 год. Для дополнительного иммуногистохимического исследования (MMP-1, -2, -9, Bcl-2, COX-2, Bax, estrogen receptors) отобрано 65 случаев высокодифференцированной хондросаркомы и 32 случая агрессивной (пограничной) хондромы, подтвержденных лучевыми и морфологическими методами.

Результаты: в первичной опухоли у преобладающего числа больных хондросаркомой кости выявлена экспрессия матричных металлопротеиназ и их ингибитора 1 типа: MMP-1 (84,6%), MMP-2 (71,8%), MMP-9 (97,4%), TIMP-1 (82,3%), а уровни экспрессии вышеуказанных маркеров колебались от 10 до 60%. Наличие в хондросаркомах экспрессии MMP-1 указывает на неблагоприятное течение заболевания и достоверно связано с показателями безрецидивной и общей выживаемости больных, а Bax- с безрецидивной выживаемостью. Высокий коэффициент соотношения уровня экспрессии металлопротеиназы 1 типа к ее ингибитору является достоверным признаком агрессивного биологического потенциала у больных с пограничными хондромами.

Выводы: Специфичность матричной протеиназы 1 типа к фибриллярному коллагену, а 2 типа к структурам базальных мембран, играет ведущую роль в протеолитической активности и инвазивности опухоли. Соотношение экспрессии металлопротеиназ к их ингибитору может являться прогностическим критерием, определяющим местный инвазивный рост и метастазирование хрящобразующих опухолей с различным биологическим потенциалом

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕСМОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

А.А. Адамян, Т.В. Сидоренко, Е.А. Дубова, А.И. Щёголев

Институт хирургии им. А.В. Вишневского

Минздравсоцразвития РФ, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова
Минздравсоцразвития РФ, Москва

Задача исследования. Сравнительное гистологическое и иммуногистохимическое изучение первичных и рецидивных десмоидных опухолей.

Материал и методы. Работа основана на комплексном морфологическом исследовании операционного материала 16 больных (15 женщин и 1 мужчины в возрасте от 13 до 65 лет) с абдоминальным десмоидом. Выделено три группы наблюдений: первичная десмоидная опухоль, первый рецидив десмоида, второй и последующий рецидив заболевания. Гистологическое изучение ткани опухоли проводили на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. Иммуногистохимические исследования выполняли по стандартной методике с использованием моноклональных мышиных антител к β -катенину, циклооксигеназе-2 (COX-2), APC (Adenomatous Polyposis Coli Protein), сурвивину, Ki-67.

Результаты. В результате проведенного комплексного морфологического исследования установлено, что показатели клеточности (количество клеток в поле зрения) не имеют достоверных отличий в первичных и рецидивных десмоидах. В первичных десмоидах установлена положительная экспрессия β -катенина в 69,7% ядер и 85,8% цитоплазме клеток. В рецидивных опухолях наблюдается прогрессирующее увеличение числа иммунопозитивных ядер и цитоплазмы клеток. Средний уровень экспрессии APC в цитоплазме клеток первичных образований составляет 2,21 балла, при изучении рецидивов отмечается увеличение числа иммунопозитивных клеток на 43,4-47,7%. COX-2 имеет положительную реакцию только в цитоплазме клеток, при этом в первичной опухоли окрашено 45,4% клеток, при рецидивировании установлено прогрессирующее увеличение их количества. Сурвивин выявляется в 31,7% ядер и 59,7% цитоплазмы клеток первичных десмоидов. В наблюдениях первичного рецидива определяется уменьшение числа и выраженности реакции иммунопозитивных ядер.

Выводы. Выявленные особенности иммунофенотипа клеток первичных и рецидивных десмоидов в определенной мере отражают особенности опухолевой трансформации и прогрессии, а соответственно могут использоваться в качестве дополнительных факторов прогноза заболевания.

ЛОКАЛЬНАЯ И СИСТЕМНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИЗОЛИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПЕРФУЗИИ КОНЕЧНОСТЕЙ

Д.В. Мартынов, Т.К. Харатишвили, Б.Я. Наркевич, Ю.В.

Буйденко, А.А. Феденко,

Б.И. Долгушин, М.Д. Алиев

ФГБУ Российский онкологический научный центр им.

Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Цель: оценка токсичности при использовании изолированной регионарной химиотерапевтической перфузии конечностей в РОНЦ РАМН.

Материалы и методы: Изолированная регионарная химиотерапевтическая перфузия, по данным зарубежных исследований, является эффективным методом при метастазах меланомы и саркомах мягких тканей конечностей. На лечении в РОНЦ РАМН в 2010-2012 гг. находилось 20 пациентов. Женщины - 17 (85%), мужчины - 3 (15%). Средний возраст $47 \pm 16,7$ лет, диапазон от 21 до 79 лет. Перфузия нижней конечности на бедренном уровне выполнена у 18 пациентов, верхней конечности на подмышечном уровне - у 2 пациентов. Меланома - 14 случаев (стадии 3В, 3С, 4), саркома мягких тканей - 6 случаев. Контроль утечки химиопрепарата из изолированной конечности в систему общей гемодинамики проводили методом динамической радиометрии. Перфузия выполнялась при умеренной гипертермии. Общий ответ на лечение зарегистрирован у 17 (85%) пациентов, полный ответ - у 5 (25%), частичный ответ - у 12 (60%), стабилизация процесса - у 3 пациентов. Конечность удалось сохранить у 19 пациентов. Уровень сброса в системный кровоток во время операции не превышал 6% (в среднем 1-2%). Оценка степени локальной токсичности проводилась по шкале Wieberdink. При первых двух уровнях отмечается умеренная гиперемия, отек. С третьего уровня нарастает поражение глубоких тканевых структур. При пятом уровне токсичности выполняется ампутация конечности. Оценка системной токсичности проводилась по NCI-CTC.

Результаты: В нашем исследовании наблюдалась локальная токсичность не выше 2 уровня (умеренная гиперемия и отек конечности). Ни у одного из пациентов не было системной токсичности вследствие низкого уровня сброса из изолированной конечности в системный кровоток.

Вывод: При применении изолированной химиотерапевтической перфузии не отмечается значительных локальных и системных побочных эффектов. При этом достигается высокая эффективность

лечения (до 85% общих ответов), возможность сохранения конечности.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ И РЕЦИДИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ ТАЗОВОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ, ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМИРОВАНИЕМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ СВИЩЕЙ

И.П. Костюк, К.Г. Шостка, Д.В. Гладышев, Н.М. Врублевский, А.Н. Павленко, С.С. Крестьянинов, Л.А. Васильев
ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер», главный врач, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, ГУЗ «Городская больница № 40 Курортного района Санкт-Петербурга»

Вовлечение в опухолевый процесс смежных органов наблюдается у 12-15 % больных со злокачественными новообразованиями органов малого таза. Это проявляется как паратуморозной воспалительной инфильтрацией, так и истинным распространением опухоли на соседние органы вплоть до формирования ректо-везикальных, ректо-вагинальных или комбинированных свищей. Кроме того, местно-распространенные злокачественные опухоли тазовой локализации нередко осложняются кишечной непроходимостью, кровотечением и сдавлением мочевых путей. Хирургическая коррекция данной патологии требует комбинированных оперативных вмешательств с удалением единым блоком пораженных опухолью структур, вплоть до выполнения экзисцерации малого таза (ЭМТ).

Цель. Оптимизировать лечебную тактику в отношении больных с местно-распространенными и рецидивными опухолями малого таза, осложненными формированием злокачественных свищей. Представлен анализ хирургического лечения 23 больных местно-распространенными и рецидивными опухолями малого таза, приведшими к формированию толстокишечно-мочепузырных (n=9), мочепузырно-влагалищных (n=6), прямокишечно-влагалищных (n=4) и комбинированных (n=4) свищей. 13 (56,6%) пациентов страдали колоректальным раком, 6 (26,1%) - раком шейки матки, 3 (13%) - раком влагалища и 1 (4,3%) раком тела матки. Первичных опухолей было 12 (52,2%), рецидивных 11 (47,8%).

Посиндромный подход и применение этапной лечебной тактики позволили во всех случаях выполнить комбинированное хирургическое вмешательство. У 14 (60,9%) больных выполнена полная ЭМТ, у 5 (21,7%) - задняя, у 4 (17,4%) - передняя ЭМТ. В 9 (39,1%) случаях вмешательства были паллиативными. Осложнения в раннем послеоперационном периоде развились у 8 (34,8%) пациентов, умер один из них.

Вывод. Разработанная стратегия оказания помощи больным со злокачественными межорганными свищами малого таза показала хорошие результаты ее практической реализации.

ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В РОССИИ (НА МОДЕЛИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА)

А.Ю. Улитин, В.Е. Олюшин, В.Ю. Додонов
Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова (Санкт-Петербург)

Метастазы рака в головной мозг — одно из серьезных осложнений рака. Они выявляются с частотой 20-40/100 тыс. населения в год, а на аутопсии — у 60-70% онкологических больных. Основными методами лечения являются хирургическая резекция очагов и радиотерапия.

Задача исследования. Оценить качество организации медицинской помощи пациентам с метастазами рака в головной мозг в РФ (на модели Санкт-Петербурга).

Материалы и методы. Произведена оценка качества медицинской помощи больным с церебральными метастазами в 2011г., получавшим лечение в Санкт-Петербурге в 2011г.

Результаты. Методом выбора диагностики церебральных метастазов является МРТ, однако в СПб у 90% онкологических пациентов МРТ выполнялась только при появлении симптомов поражения головного мозга, и практически на всех МРТ в городе, работающих в амбулаторном режиме, исследование выполняется на платной основе. Число МРТ-установок на 1 млн. населения в РФ составляет 3,2 — в Центральном ФО, 1,4 — в Южном ФО (для сравнения: в США — 26, в Японии — 43, в Италии — 20) (данные 2008г.). Население Санкт-Петербурга составляет 4953219 (на 1.01.2012г.). В 2011г. в городе состояло на учете 114065 онкологических больных. Пациенты с церебральными метастазами, по самым скромным подсчетам, должны составлять 20% - 23000

человек, из которых 5000 могли бы получить адекватное лечение. В нейрохирургических стационарах города в 2011г. было прооперировано лишь 131 (2,6%) из данного числа. Радиотерапия проведена 126 (2%) больным: на установке «гамма-нож» - 69 человек; на линейных ускорителях и гамма-аппаратах - 57. В городе имеется всего 6 установок для лучевой терапии (стандарт не менее 1 на 250 тыс. населения). В городском онкологическом диспансере очередь на лучевое лечение составляет 3 мес. В нашей стране имеется всего 2 работающие установки «гамма-нож» (обе коммерческие) и всего 5 установок «кибер-нож» (2 коммерческих). Пропускная способность установок в 500-600 чел/год позволяет провести радиохимирургическое лечение сравнительно небольшому числу пациентов. **Выводы.** Уровень организации и качество медицинской помощи больным с метастазами в мозг в нашей стране является крайне неудовлетворительным.

ОЛЬФАКТОРНЫЕ (ЭСТЕЗИОНЕИРОГЕННЫЕ) ОПУХОЛИ.

Алиева С.Б., Ткачев С.И., Мудунов А.М., Оганян И.Р. Задеренко И.А.

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, хирургическое отделение опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей, отделение радиологическое, г. Москва

Задачи исследования: эстезионейробластома является редкой и агрессивной злокачественной опухолью, возникающей из клеток обонятельного эпителия. До сих пор не разработана единая тактика лечения этого заболевания, что объясняется небольшим числом наблюдений и отсутствием единой системы стадирования распространенности опухолевого процесса. Целью исследования является анализ результатов комбинированного и комплексного методов лечения.

Материал и метод. В период с 1968 по 2011 год в ФГБУ РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН госпитализировано 49 больных с диагнозом местно-распространенная эстезионейробластома из которых трое были с рецидивами заболевания после раннее проведенного лечения в других учреждениях. Эти больные исключены из исследования. Анализу подвергнуто 46 пациентов.

Лучевую терапию в самостоятельном варианте получили 10, химиолучевую терапию -15, комбинированное лечение с пред- или послеоперационной лучевой терапией или химиолучевой терапией — 21 больной соответственно.

Результаты. Полный клинический эффект в группе консервативного лечения достигнут у 64%, в группе комбинированного лечения — у 100% больных. Локальные рецидивы заболевания выявлены у 14 больных, среди них в группе консервативного лечения у 28%, в группе комбинированного лечения у 33% больных. Отдаленные метастазы обнаружены у 11 больных (23,9%). Показатели 5 и 10-ти летней выживаемости после комбинированного лечения составили 57,2 и 40,9%, после консервативного лечения — 48,2% и 34,2%. Эти показатели для всей изучаемой группы больных независимо от метода лечения составили 55,3% и 40,5% соответственно.

В группе консервативного лечения среди больных подвергнутых лучевой терапии в самостоятельном варианте 5 и 10 лет прожили 21,1% и 12,6% против 53,7% и 41,9% в группе подвергнутых химиолучевой терапии.

Выводы: Полученные результаты находятся в соответствии с данными литературы, согласно которым 5-10 летняя выживаемость больных с ольфакторными опухолями после консервативного или комбинированного лечения находятся в пределах 40-60%, то есть примерно такие же, как полученные нами результаты исследования

ВЫБОР МЕТОДА КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

О.Н. Давыдова, А.В. Важенин, Т.М. Шарабуря, М.М. Пименова, А.А. Ложков, Е.Я. Мозерова, Ю.В. Галямова, А.В. Турбина
ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», ГБОУ УВПО «Челябинская государственная медицинская академия», Челябинск

Задача исследования заключалась в изучении результатов комплексной терапии рецидивов злокачественных глиом головного мозга для оптимизации выбора метода лечения.

Материалы и методы. Изучены результаты лечения 17 больных с рецидивами злокачественных глиом головного мозга. Медиана времени до прогрессирования после проведенного ранее комбинированного или комплексного лечения составила 5 мес. Общий статус больных превышал 60% по шкале Карновского. Повторно оперированы 7 больных. Всем больным проведено повторное облучение. В 14 случаях проведена конформная лучевая терапия (ЛТ) на уско-

рительном комплексе Elekta Synergy в комбинации с темодалом или без. Суммарная доза повторного облучения составила от 30Гр до 50Гр, подводимых за 15-25 фракций. Трём пациентам проведено стереотаксическое облучение (от 1 до 5 сеансов) на аппарате CyberKnife, в том числе, у одного больного подвергнуты облучению рецидив и 2 метастатических очага. Всем больным проводилась адьювантная системная терапия. 16 больных получили циклы химиотерапии темодалом и 1 пациент получал бевацизумаб до прогрессирования.

Результаты. По завершению курса ЛТ стабилизация отмечена у 14 (82%) больных, положительный эффект - у 3 (18%) больных. Осложнений в процессе повторного облучения не отмечено. В процессе химиотерапии темодалом зафиксирована лейкопения 1-2 ст, анемия и тромбоцитопения 1ст. Общая 6-месячная выживаемость составила 75%. Показатели выживаемости были выше при благоприятных факторах прогноза.

Выводы. Конформная ЛТ расширяет возможности повторного облучения рецидивов злокачественных глиом за счет контроля дозы в критических органах. Стереотаксическая ЛТ имеет преимущества при повторном облучении за счет высокой точности подведения дозы и непродолжительности лечения. Комплексная терапия, включающая хирургическое лечение, ЛТ и системную терапию обеспечивает наиболее высокую выживаемость. Разработан алгоритм выбора варианта повторного облучения рецидивов злокачественных глиом.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОЗОМ ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА ОПУХОЛЕВОЙ ЭТИОЛОГИИ

А.А. Касюк, А.Г. Жуковец

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

Задача исследования. Оценить ближайшие результаты хирургического лечения пациентов со стенозом позвоночного канала опухолевого генеза.

Материал и методы. 20 пациентов были прооперированы по поводу стеноза позвоночного канала, вызванного наличием мягкотканного эпидурального компонента опухоли. В группе было 12 мужчин и 8 женщин. Возраст пациентов варьировал от 29 до 68 лет (медиана составила 52,5 года). У всех пациентов при поступлении в стационар имелся неврологический дефицит различной степени выраженности.

Причиной развития стеноза у 13 пациентов оказалось метастатическое поражение позвоночника, у 7 – первичные опухоли (лимфома – 3 пациента, миелома – 3, ганглиоглиомная опухоль – 1). Всем пациентам была выполнена декомпрессия спинного мозга, из них заднебоковая декомпрессия – 18 пациентам, гемидисцикулярная – 1, циркулярная – 1. При этом у 15 пациентов декомпрессия была произведена на грудном отделе позвоночника, у 3 – на поясничном, у 1 – на крестцовом, у 1 – на шейном.

Непосредственные результаты лечения были оценены на основании визуально-аналоговой шкалы (степень выраженности болевого синдрома) и шкалы Frankel (степень выраженности неврологического дефицита).

Под улучшением в неврологическом статусе понималось уменьшение степени выраженности неврологического дефицита по шкале Frankel.

Результаты. Выполнение операции привело к уменьшению степени выраженности болевого синдрома у 75% пациентов, улучшению неврологического статуса – у 42,9% случаев при исходном неврологическом дефиците Frankel A, в 50% случаев – при Frankel B, в 85,7% случаев – при Frankel C, в 100% случаев – при Frankel D.

Заключение. Хирургическое лечение пациентов со стенозом позвоночного канала опухолевого генеза привело к улучшению качества их жизни. Уменьшение степени выраженности болевого синдрома было отмечено у 75% пациентов, улучшение в неврологическом статусе – у 70%.

ПЛАЗМИН, ПЛАЗМИНОГЕН И ИНГИБИТОРЫ В ТКАНИ ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ МОЗГА И ЛИКВОРЕ

Козлова Л.С., Француз Е.М., Горбунова Т.А.

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

Задача исследования. Изучение активности плазмина (П), содержания плазминогена (ПГ), α -2-макрроглобулина (α -2М) и α -1-протеиназного ингибитора (α -1ПИ) в ткани перифокальной зоны опухоли (ТПЗО) и ликворе в динамике оперативного лечения.

Материал и методы. У 8 оперированных пациентов (T2-3NxMo – все мужчины) контролировали состояние баланса ПГП и ингибиторов в ТПЗО и люмбальном ликворе больных (ЛБ), взятого на 1, 7 и 12 сутки после операции (п/о). Результаты сравнивали с данными контрольной ткани мозга (КТМ) 4 человек, погибших в результате «острой смерти», не связанной с черепно-мозговой травмой и контрольного ликвора (КЛ) 8 больных, у которых исключён злокачественный и/или воспалительный процесс в мозге.

Результаты. Установлено, что в ТПЗО больных баланс ПГП был ниже, чем в КТМ в 2,2 раза, П/а-2М и П/а-1ПИ выше в 3,3 раза и на 50% соответственно. В КЛ активность П не определялась, активность α -2М не превышала ошибку метода (0,06 ИЕ/мл), α -1ПИ составляла – 59,08 ИЕ/мл. В 1 сутки п/о в ЛБ баланс ПГП, П/а-2М и П/а-1ПИ был 1,5; 0,9 и 0,01 соответственно. На 7 сутки п/о баланс ПГП, П/а-2М и П/а-1ПИ уменьшался в 2,1 раза, в 9 и 10 раз соответственно, по отношению к данным 1 суток. На 12 сутки коэффициент ПГП увеличился в 2,6 раза, П/а-2М и П/а-1ПИ – уменьшались в 33,3 раза каждый, по сравнению с предыдущим сроком исследования. Результаты указывают на нарушение равновесия в системах «плазминоген-плазмин» и «протеиназа-ингибитор» в ТПЗО и ЛБ пациентов со злокачественными опухолями мозга, которое сохраняется и после удаления опухоли. Это свидетельствует о патологии процессов активации фибринолитической системы ТПЗО и ЛБ, проникновении тканевых метаболитов в ликворное русло и снижении эффективности ингибиторного контроля в ткани мозга и ликворе. У всех 8 больных наблюдался продолженный рост опухоли в течение 3-5 месяцев после её удаления.

Выводы. При неоплазиях головного мозга резкое увеличение активности плазмина в ткани перифокальной зоны опухоли и появление её в послеоперационном ликворе больных, при недостаточной или извращённой опухолью активности ингибиторов, доказывает его непосредственное участие в деградации тканевых белков и нарушении стабильности межклеточного матрикса, что влечёт за собой усиление процессов пролиферации и миграции клеток в ткани мозга, в том числе злокачественных.

ВЕРИФИКАЦИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ В СТРУКТУРЕ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1 ТИПА

Т.А. Ледящева, А.А. Кинунен

СПб ГМУ им. И.И. Мечникова, СПб ГКУЗ Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург

Нейрофиброматоз 1 типа (НФ1) (синоним: болезнь Реклингхаузена, MIM: 162200) является самым распространенным наследственным заболеванием, предрасполагающим к возникновению опухолей у человека, и обусловлен дефектами онкогенов в виде повреждения генов-супрессоров опухолевого роста, контролирующих различные стадии клеточной пролиферации и дифференцировки. Имеет аутомно-доминантный тип наследования с высокой пенетрантностью, варьирующей экспрессивностью. Частота 1:2500-3000 новорожденных. Ген НФ1 картирован на длинном плече 17 хромосомы (17q11.2).

Задача работы заключалась в изучении частоты встречаемости и верификация опухолей в структуре НФ1, разработке схем обследования для диагностики на доклинической стадии с целью раннего начала адекватной терапии и медико-генетического консультирования, направленного на профилактику рождения детей с предопуховыми состояниями.

Результаты. Комплексное обследование позволило уточнить диагноз НФ1 у 537 пациентов из 338 семей. 32,3% составили семейные случаи. Опухоли обнаружены в 24,9% случаев, то есть 1/4 часть обследованных больных имела различные неоплазии. В 66,7% случаев зарегистрированы множественные новообразования, причем в 22,3% они были диагностированы у детей 5-7 лет. Опухоли ассоциированные с НФ1 были представлены изменениями кожи и подкожной клетчатки в виде интраневральных (плексиформных) нейрофибром (47,1%), спинальных и периферических нейрофибром (69,2%), множественных невроном (12,6%). Внутрочерепные опухоли включали: гамартумы (26,7%), астроцитомы (6,3%), глиомы (16,7%), единичные или множественные менингиомы (7,1%), эпендимомы (6,6%) краниофарингиомы (3,3%). Малигнизация доброкачественных образований составила 8,7%. Злокачественные опухоли: рабдосаркомы (3,3%), нефробластомы – опухоль Вильмса (3,3%), феохромоцитомы (6,6%).

Выводы. Прогресс в области лучевой и молекулярно-генетических технологий способствовал созданию принципиально новых подходов к формированию оптимальных схем обследования больных с НФ1. Обеспечение данной группы пациентов современными методами обследования, направленными на раннюю диагностику нео-

пластических образований, должно относиться к приоритетным направлениям и требует государственных гарантий реализации данной проблемы.

РОЛЬ МОРФО-МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ВЫБОРА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА.

М. В. Мацко, Д. Е. Мацко, Е. Н. Имянитов, Улитин А. Ю., А. Г. Иевлева.

РНХИ им. А. Л. Поленова, Санкт-Петербург, Россия

Санкт-Петербургский Государственный университет, Россия.

Задача исследования. Персонализация лечения больных с опухолями мозга.

Материалы и методы. После морфологической диагностики с использованием иммуногистохимии, производился забор опухолевых клеток для молекулярно-генетического анализа и определения уровня экспрессии ряда генов – TP; beta-tubulinIII; Ercc-1; TOP2A; MGMT и рецепторов роста – VEGFR и PDGFR. Экспрессия мРНК генов определялась методом полимеразной цепной реакции. Последовательности мРНК гена-мишени и гена-рефери (SDHA) амплифицировались с помощью соответствующих праймеров Для оценки уровня экспрессии вычислялось соотношение относительных количеств копий кДНК гена-мишени и гена-рефери. Проанализирован безрецидивный период и общая выживаемость у 19 больных со злокачественными нейроэктодермальными опухолями и у 11 пациентов с супратенториальными примитивными нейроэктодермальными опухолями (ПНЭО).

Результаты. Для больных со злокачественными нейроэктодермальными опухолями с наличием низкого или среднего уровнем экспрессии гена MGMT важное значение имеет назначение Темозоломида и длительность терапии. Показатели общей выживаемости увеличиваются на 3-6 мес, а безрецидивный период на 4-7 месяцев. У пациентов с высоким уровнем экспрессии гена MGMT назначение Темозоломида не приводит к увеличению показателей выживаемости. Степень радикальности оперативного вмешательства увеличивает безрецидивный период, но не общую выживаемость.

Назначение химиотерапии больным с ПНЭО при наличии низкого уровня экспрессии генов MGMT и ERCC1 более чем в три раза увеличивает безрецидивный период (у пациентов, получающих химиотерапию он не достигнут). У пациентов со средним уровнем экспрессии генов MGMT и ERCC1 общая выживаемость не достигнута, а безрецидивный период составил 20-36 месяцев даже без химиотерапии. Выживаемость одного больного с высоким уровнем экспрессии генов MGMT и ERCC1 без химиотерапии составила всего 10,3 месяцев.

Выводы. Низкий уровень экспрессии генов MGMT и ERCC1 у больных со злокачественными опухолями головного мозга, значимо повышает эффект от терапии Темозоломидом и препаратами платины, в то время, как высокий уровень экспрессии этих генов требует назначения иной терапии.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАСТАЗОВ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

Ротин Д.П.

НИИ нейрохирургии им.акад.Н.Н.Бурденко РАМН, Москва

Основные положения лекции: Метастатическое поражение головного мозга (МГМ) – широко распространенное проявление системного онкологического процесса и самая частая опухоль головного мозга. Средняя продолжительность жизни после обнаружения метастазов в головной мозг составляет около 8 месяцев. Большинство пациентов умирают в течение нескольких месяцев от осложнений, связанных с самими метастазами, либо от распространенного онкологического процесса. В настоящее время наблюдается повышение частоты встречаемости МГМ. Очевидно, что для развития и разработки стратегий лечения МГМ требуются более глубокие знания молекулярной патологии, биологии, морфологии и патофизиологии МГМ.

Злокачественные новообразования разных локализаций имеют разную частоту метастазирования в ГМ. Выделяют формы злокачественных опухолей по локализации и гистогенезу, которые чаще других бывают причиной МГМ. Среди новообразований, чаще остальных поражающих ГМ: рак легкого, рак молочной железы, почечноклеточный и колоректальный рак, злокачественная меланома.

В пределах одной локализации одни морфологические варианты опухолей чаще других связаны с возникновением МГМ. Мелкоклеточный рак легкого чаще метастазирует в ГМ, чем немелкоклеточные варианты. В группе немелкоклеточного рака МГМ чаще имеют строение аденокарциномы. У женщин молодого возраста с гормонально-нега-

тивным раком молочной железы (РМЖ) МГМ встречаются чаще, чем у пожилых, или молодых с гормонально-активными опухолями. РМЖ с гиперэкспрессией рецептора HER-2-neu обладает большим МГМ-потенциалом, чем HER-2-негативный вариант. Меланомы с первичной локализацией в области головы и шеи – более частые источники МГМ, чем меланомы других локализаций.

МГМ встречаются в виде одиночных или множественных поражений. РМЖ, колоректальный и почечноклеточный раки имеют тенденцию чаще вызывать одиночные поражения, а рак легкого и меланома – множественные МГМ.

При одиночном поражении ГМ, даже при наличии «онкологического» анамнеза возможны ошибки диагностики. До 11 % пациентов с раком и изолированным паренхиматозным поражением ГМ, имеют глиому или абсцесс, но не метастаз. Другой проблемой является тот факт, что до 20% случаев МГМ проявляются в качестве первого симптома онкологического заболевания, то есть являются метастазом из первичного невыявленного источника. Решающее слово в подтверждении и уточнении диагноза МГМ остается за исследованием операционного материала – морфологическим, иммуногистохимическим (а часто также – молекулярно-биологическим) исследованием.

В частности иммуногистохимия позволяет достоверно установить гистогенез опухоли, выявить предполагаемый первичный источник при его «неизвестности» на момент нейрохирургической операции, выявить экспрессию различных маркеров для таргетной терапии – рецепторы эстрогена, Her-2-neu. Молекулярно-биологическое исследование помогает также в подборе таргетной терапии, в частности – определение мутаций и амплификаций генов KRAS, BRAF, Her-2-neu, EGFR, различных транслокаций и других генетических и эпигенетических нарушений.

Метастаз – динамический процесс, состоящий из множества этапов (рис.1). Важную роль играют две группы факторов: свойства и характеристики опухолевых клеток, и совокупность внешних влияний на орган, в котором развивается метастатический процесс (в данном случае – ГМ.)

Для проявления диссеминированного онкологического процесса должна завершиться цепь сложных и запутанных шагов, которая получила в литературе название "метастатический каскад". Установлены не все механизмы, участвующие в этом процессе, но имеется внушительный список играющих в нем роль факторов роста, рецепторов, цитокинов, медиаторов и т.п. Схематично последовательность событий метастатического каскада включает в себя: открепление, проникновение внутрь сосуда, транспорт или эмболизацию, выход из сосуда, заселение и ангиогенез.

Диагностика и лечение метастатического поражения ГМ представляют собой мультидисциплинарные проблемы, и решаться должны при помощи комплексного подхода команды специалистов.

Применительно к клинической практике, основными направлениями клинко-морфологических и молекулярно-биологических исследований в изучении МГМ могут быть следующие:

1. Изучение клинко-морфологические факторов: размеров, локализации в головном мозге, степени дифференцировки, первичного очага, гистологического варианта МГМ;
2. Разработка дифференциально-диагностического алгоритма с учетом морфологического и иммуногистохимического метода для МГМ без первично выявленного очага;
3. Изучение в клетках МГМ экспрессии маркеров, отражающих пролиферативную активность опухоли, уровень апоптоза и белков-регуляторов клеточного цикла, интенсивности и факторов ангиогенеза в МГМ, экспрессию и локализацию матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов.
4. Изучение наличие и выраженность экспрессии рецепторов Her-2-neu, PTEN, EGFR и т.п. в клетках МГМ и их взаимосвязь с прогнозом.

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ИМУНОТЕРАПИЯ НА ОСНОВЕ АУТОЛОГИЧНЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА: МЕТОД И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В.Е.Олюшин, М.В. Филатов, А.Ю. Улитин, С.П. Бажанов, Т.Н. Фадеева, Д.М. Ростовцев, Л.Н. Маслова

ФГБУ РНХИ им.проф.А.Л. Поленова, Санкт-Петербурга

Задачи исследования. Оценить эффективность применения противоопухолевой иммунотерапии на основе аутологичных дендритных клеток в комплексном лечении больных злокачественными глиомами головного мозга.

Материалы и методы. Изучены ближайшие и отдаленные результаты лечения 141 больного с глиобластомами и анапластическими

астроцитомами. Основную группу составили 73 больных, которым проведено удаление опухоли с последующими химиотерапией и лучевой терапией, и иммунотерапией, основанной на аутологических дендритных клетках. Контрольная группа состояла из 68 больных, репрезентативных по гистологическому диагнозу, возрасту, полу, тяжести состояния и объему резекции опухоли, которым проведено только хирургическое, химио- и лучевое лечение.

В предлагаемом методе иммунотерапии антигены опухоли представлялись дендритным клеткам, которые получали из моноцитов крови больного. Для индукции созревания дендритных клеток использовали ростковые факторы. Антигенный материал вводили внутрь полученных дендритных клеток с помощью электропорации. Параллельно с приготвлением дендритных клеток активировали лимфоциты больных к пролиферации с помощью фитогемагглютина. Аутологичные дендритные клетки, нагруженные опухолевыми антигенами в количестве 5×10^5 – 10^7 , и активированные лимфоциты в количестве 10^7 вводили внутрикожно паравerteбрально в межлопаточной области в количестве 1 – 2 мл. Курс лечения составлял 21 день и включал 3 инъекции. Повторные курсы повторялись каждые 2 – 3 мес. Отмечены реакции на введение вакцины в виде локальной болезненности, гиперемии кожи и субфебрильной гипертермии в день инъекции.

Результаты. Медиана безрецидивного периода больных, получавших иммунотерапию, была достоверно выше и составила 12 мес (у больных контрольной группы – 8 мес). Средняя продолжительность жизни достоверно увеличивается до 3 мес при проведении 3-х и более курсов иммунотерапии.

Выводы. Можно заключить, что иммунотерапия на основе аутологических дендритных клеток имеет терапевтическую ценность и позволяет улучшить отдаленные результаты лечения больных со злокачественными глиомами.

ВАКЦИНОТЕРАПИЯ КОСТНОМОЗГОВЫМИ ДЕНДРИТНЫМИ КЛЕТКАМИ (ДК) В СОЧЕТАНИИ С ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ БОЛЬНЫХ С ДИССЕМИНИРОВАННЫМИ СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

И.А. Балдуева, А.В. Новик, В.М. Моисеенко, М.Л. Гельфонд, Т.Л.

Нехаева, А.Б. Данилова, А.О. Данилов, С.А. Проценко, А.И.

Семёнова, Г.М. Телетаева, А.И. Вааль

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; ЛДЦ МИБС им. С.М. Березина; ГБОУ ВПО СПбГПМА, Санкт-Петербург, Россия

Задача исследования. Оценить клиническую и иммунологическую эффективность вакцинотерапии аутологичными несенсибилизированными костномозговыми ДК, введенными в опухоль, сенсибилизированную с помощью фотосенсибилизатора Фотодитазин, и лазерного облучения аппаратом «Латус-2» у больных диссеминированными солидными опухолями, резистентных к стандартным методам лечения.

Материал и методы. В исследование включено 14 больных (8 женщин и 6 мужчин) с гистологически верифицированной меланомой кожи (11), раком полового члена (1), меланомой слизистой влагалища (1), саркомой мягких тканей (1), получавших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2007 по 2012 год. Все больные подвергались ранее хирургическому лечению и только двое пациентов не получали лекарственное лечение. Технология приготовления ДК-вакцины заключалась в: 1) мобилизации предшественников ДК из костного мозга в периферическую кровь с помощью G-CSF; 2) операции афереза гемопоэтических стволовых клеток периферической крови; 3) дифференцировки ДК в присутствии GM-CSF (800 U/ml) и IL-4 (500 U/ml) в течение 5 дней; 4) программированной криоконсервации и хранения (-196°C) до использования. Незрелые ДК (3×10^6 клеток/кг веса пациента) вводили через 6 часов после сеанса ФДТ по периферии ФДТ-сенсибилизированной опухоли и последующих вакцинаций в течение 5 дней. Проведено от 1 до 5 курсов ДК-ФДТ терапии. Интервал между курсами – 14 дней.

Результаты. Токсичность лечения проявлялась умеренными местными реакциями в виде гиперемии, отека и болезненности в зоне непосредственного лечебного воздействия у всех больных. Системные реакции проявлялись в виде гриппоподобного синдрома 1-2 ст. у 12 (86%) пациентов. Оценка эффекта проведена у 12 больных. У 1 больной зарегистрирован частичный регресс длительностью 218 дней, у 3 – стабилизация процесса: 32+, 108 и 239 дней. Медиана общей выживаемости больных составила 256 дней (95% ДИ 54–457 дней).

Выводы. Вакцинотерапия костномозговыми ДК в сочетании с ФДТ после второй и последующих линий противоопухолевой терапии

хорошо переносится больными, сопровождается клиническим и иммунологическим эффектом.

ШКОЛА ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ ДЛЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В АЛТАЙСКОМ КРАЕ

Ж.Ю. Бутрина, С.А. Лазарев, В.Д. Петрова, А.А. Матвейкин

КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»,

г. Барнаул, Россия

«Школа паллиативной помощи» в поликлинике «Надежда» КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» была создана с целью повышения доступности и, тем самым, улучшения качества жизни паллиативным онкологическим больным и их семьям.

Задачи:

- непрерывное обучение среднего медицинского персонала;
- обучение родственников принципам ухода;
- снятие стрессовых ситуаций, избавление от психологической усталости, чувства вины и беспомощности, созданию атмосферы покоя и взаимоподдержки в семье;
- знакомство с основными необходимыми юридическими вопросами пациентов и их родственников;
- тесная взаимосвязь с представителями религиозных структур.

Материал и методы. Штаты включают руководителя – главную медицинскую сестру, консультанта – врача кабинета противоболевой терапии и врачей поликлиники. Работа в школе проводится на безвозмездной основе, согласно расписанию, утвержденному главным врачом. Форма обучения: групповые занятия: лекции, презентации, мастер-классы, форумы; - индивидуальные занятия и консультации (по телефону, on line - через сайт: <http://hospice-home.ru>); видео-письма (e mail в режиме видео).

Результаты. За 2011 год групповые занятия посетили более трёхсот медицинских сестёр; более пятисот пациентов и их родственников. В результате работы Школы уменьшилось количество жалоб пациентов и их родственников, связанных с особенностями ухода паллиативными больными на дому.

Увеличилось количество волонтеров из числа родственников онкологических больных.

Уменьшилось количество случаев госпитализации по неотложной помощи паллиативных онкологических больных.

Значительно сократился приём пациентов и их родственников по вопросам паллиативного ухода.

Таким образом, работа «Школы паллиативной помощи» увеличила доступность помощи тяжёлой категории онкологических больных; оправдала применение различных психотерапевтических методов, которые позволили более эффективно справиться с болезнью, уменьшить негативные побочные эффекты от лечения; оказала необходимую поддержку родственникам и семьям пациентов; значительно повысила уровень знаний и практических навыков медицинского персонала.

ВОЗМОЖНОСТИ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ АБДОМИНАЛЬНОГО ОТДЕЛЕНИЯ ГОМЕЛЬСКОГО ОБЛАСТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСERA

В.М. Бондаренко, В.А. Кудряшов, Н.Н. Подгорный,

В.И. Старинчик, С.В. Довидович, С.В. Новак, А.В. Атаманенко,

Г.М. Шимановский

Гомельский областной клинический онкологический диспансер,

Гомель, Беларусь

Численность населения Беларуси старше 80 лет составляет около 300 тысяч человек. Заболеваемость раком и тяжесть сопутствующей патологии у пациентов старческого возраста выше, чем у других возрастных групп.

Цель работы. Определить возможность выполнения сложных, комбинированных оперативных вмешательств пациентам этой возрастной группы, оценить степень риска оперативного вмешательства.

Материалы и методы. Проанализированы оперативные вмешательства, выполненные в абдоминальном хирургическом отделении Гомельского областного клинического онкологического диспансера (ГОКОД) за 11 лет. Выполнены операции 245 пациентам с различной локализацией первичной опухоли. Средний возраст пациентов составил 81,5 год. Опухоли ЖКТ встречались в 216 случаях, гепатопанкреатодуоденальной зоны – в 28, внеорганные опухоли огромных размеров – 1. Осложнения опухоли при поступлении были у 63 пациентов (25,7% от всех). Из них: механическая желтуха – 26, стеноз – 12, кишечная непроходимость – 11, тяжелая анемия – 10.

Результаты. Выполнено 186 радикальных и 59 паллиативных вмешательств. В структуре радикальных операций преобладали

резекции желудка – 50; гемиколэктомии – 37 (справа – 28, слева – 9), сфинктеросохраняющих операций выполнено – 53, операций Гартмана – 17, БПЭ прямой кишки – 14, экстирпаций желудка – 4, прочих операций – 11. Обходные билиодигестивные анастомозы выполнены 16 пациентам, обходные анастомозы при опухолях ЖКТ – 18, колостомии – 12, наружное дренирование желчных протоков под УЗ-контролем – 7, прочие паллиативные операции – 6. Комбинированные операции выполнены 23 больным, первично-множественные опухоли удалены 3 пациентам. Койко-день проведённый в стационаре после операции составил 12,6.

Послеоперационные осложнения развились у 21 пациента (8,6%), Послеоперационная летальность составила 3,7% (9 человек). В её структуре преобладала полиорганная недостаточность на фоне тяжёлой сопутствующей патологии, осложнений опухолевого процесса, ТЭЛА -3 случая.

Вывод. Низкие послеоперационная летальность, частота осложнений свидетельствуют о необходимости выполнения сложных и комбинированных операций пациентам старческого возраста со злокачественной опухолевой патологией.

ВЛИЯНИЕ ЛЕГКОЙ ВОДЫ НА ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Зрелых Л.В.

Черкасский областной онкологический диспансер

Вступление. Обычная вода содержит 0,015 атомных процентов дейтерия (^2H). В организме человека ^2H составляет 0,015 атомов на 100 атомов водорода. Легкая вода – это вода с пониженной концентрацией дейтерия (ниже 0,015 атомных %).

Цель работы. Изучить влияние легкой воды на пациентов с опухолевой патологией.

Материалы и методы. Информационный поиск и анализ данных современной зарубежной и отечественной литературы.

Результаты. По данным исследования Кремпелс К. и др. (2008г.) у 4 пациентов с первичным раком легких и метастатическим поражением головного мозга, которых каждый день на протяжении 3 месяцев наряду с традиционными методами лечения поили водой с пониженной концентрацией дейтерия (в пределах 10-20 ppm) общая выживаемость составила 34,1 мес. У двоих пациентов с метастазами был отмечен полный ответ на лечение, у одного пациента – частичный ответ, еще у одного процесс стабилизировался. В двоих случаях наблюдался полный ответ первичной опухоли, в остальных – частичный.

По данным исследования Сомляй Г. и др. (2010г.). на протяжении 4 месяцев 22 пациентам, страдающим раком простаты, давали пить легкую воду, в качестве контроля использовалась группа из 22 пациентов, получавших обычную воду. В результате у 7 человек из 22 исследуемых был выявлен частичный ответ опухоли по сравнению с такими же результатами только у 1 человека из контрольной группы (тест Армитажа, $p=0,027$). Одногодичная выживаемость была значительно выше у исследуемой группы (Лог-ранк тест, $p=0,029$). У 74 женщин с метастатическим раком молочной железы, ежедневно получавших легкую воду в комплексе с традиционными методами лечения, наблюдался регресс или остановка прогрессирования опухоли в 74,3% случаев, увеличение среднего времени выживаемости до 47,7 месяцев.

Выводы. Вода с пониженной концентрацией дейтерия обладает противоопухолевой активностью, что подтверждается проведенными клиническими исследованиями. Дальнейшие исследования влияния легкой воды на пациентов с опухолевой патологией являются перспективным направлением современной онкологии.

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АВТОМАТИЧЕСКИХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ АНАЛИЗАТОРОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ИСТИННОГО И ПЕРЕРАСПРЕДЕЛИТЕЛЬНОГО (ФУНКЦИОНАЛЬНОГО) ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С АНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Матвеева И.И.

ФБГУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» РАМН, Москва

Задача исследования. Оценить значение показателей, получаемых с помощью высокоточных гематологических анализаторов крови, в диагностике истинного и перераспределительного дефицита железа у онкологических больных с анемическим синдромом (АС).

Материалы и методы. Обследовано 102 больных с АС. Клинический анализ крови (гемограмма) проводили на гематологическом анализаторе Sysmex XE-2100-1 (РОШ, Москва) по 45 параметрам с определением гемоглобина в ретикулоцитах (RET-He). Метабо-

лизм железа оценивали методом иммуноферментного анализа (ИФА), определяли содержание ферритина (Ферр) наборами фирмы Orgentec Diagnostika GmbH (Германия), растворимых рецепторов трансферрина (pРТФ) фирмы BioVendor (Чехия).

Результаты. По вариантам АС больные распределились следующим образом: микроцитарная (MCV <80 фл) гипохромная (MCH < 27 пг) – МГ 51, микроцитарная нормохромная (МН) – 4, нормоцитарная гипохромная (НГ) – 18 и нормоцитарная нормохромная (НН) – 29. У 52 (51%) больных уровень Ферр был ниже 50 нг/мл (28 – менее 20 нг/мл, 9 – менее 50 нг/мл), в 71% случаев (37 чел.) выявлялся при МГ анемии и сочетался с высоким содержанием pРТФ (33 наблюдения), низкими показателями RET-He, что свидетельствовало о дефиците железа. У 50 больных, в основном НН анемией, содержание Ферр было высоким (60-1106 нг/мл), что характерно для анемии хронических заболеваний (АХЗ). У 14 больных высокие значения Ферр (60-375 нг/мл) с низкими показателями pРТФ (0,45-1,7 мкг/мл) и RET-He (2 чел.) выявлены при МГ анемии, что можно охарактеризовать как АХЗ с функциональным дефицитом железа.

Выводы. Сопоставление гемограмм с уровнем Ферр и pРТФ показало, что дефицит железа чаще выявляется при МГ анемии и сочетается с низким содержанием RET-He (97%). Окончательное заключение об истинном дефиците железа при анемии у онкологических больных можно сделать на основании исследования уровня Ферр и содержания pРТФ.

ОПТИМИЗАЦИЯ СКРИНИНГА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ПЕРСОНАЛА ПРЕДПРИЯТИЙ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Д.Е. Калинкин, А.Б. Карпов, Р.М. Тахауов,

Ю.А. Самойлова, И.В. Ширяева, Д.Б. Бульдочич, Е.В. Кострыкина
Северского биофизического научного центра ФМБА России, Северск

Задача исследования. Определить пути совершенствования скрининга злокачественных новообразований (ЗНО) у персонала предприятий атомной промышленности, подвергающихся в процессе профессиональной деятельности долговременному воздействию ионизирующего излучения низкой интенсивности (на примере Сибирского химического комбината (СХК) – крупнейшего в мире комплекса предприятий атомной промышленности).

Материал и методы. Для достижения поставленной цели были определены локализации ЗНО, стандартизованный относительный риск (COP) развития которых у работников СХК, подвергавшихся профессиональному облучению, достоверно повышен по сравнению с персоналом, работающим вне контакта с рассматриваемой производственной вредностью. Источником информации являлась база данных регионального медико-дозиметрического регистра персонала СХК, в которой содержится информация о 3 069 случаях заболевания ЗНО (МКБ-10, код C00-C97), зарегистрированных в период с 01.01.1970 г. по 31.12.2005 г. среди работников СХК, нанятых на производство в период с 01.01.1950 г. по 31.12.2004 г.

Результаты. Среди мужчин был выявлен повышенный COP развития ЗНО костей и суставов (4,16 [1,03-11,44]) а также мезотелия и мягких тканей (3,28 [1,07-5,80]).

У женщин был выявлен достоверно более высокий COP развития ЗНО органов дыхания (2,72 [1,84-8,46]), мочевых путей (2,72 [1,84-8,46]), гениталий (1,92 [1,49-7,22]), кожи (1,96 [1,47-7,29]) и молочной железы (1,48 [1,19-6,52]).

Выводы. Полученные фактические данные целесообразно использовать для совершенствования скрининговых диагностических мероприятий, направленных на раннее выявление ЗНО среди персонала предприятий атомной отрасли. Так, при проведении периодических медицинских осмотров работников, подвергающихся воздействию ионизирующего излучения, мероприятия, предусмотренные приказом Минздравсоцразвития России №302н от 12.04.2011 г. следует дополнить исследованием уровня антигена рака яичников (CA-125) в крови, а также УЗИ почек, мочевого пузыря, половых органов и молочных желез.

ИССЛЕДОВАНИЕ МОРФОЛОГИИ ТИМУСА ЧЕРЕЗ 5 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ КУРСА ВВЕДЕНИЯ КАНЦЕРОГЕНА НА ФОНЕ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА

Е.В. Москвичев, Г.Ю. Стручко, Л.М. Меркулова, М.Н. Михайлова,

Е.Г. Драндрова, О.М. Рузавина

ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им.

И.Н. Ульянова», Чебоксары

Задача исследования. Изучить цитоархитектонику тимуса после

введения 1,2-диметилгидразина на фоне предварительного удаления селезенки.

Материал и методы. Эксперименты проводились на белых беспородных крысах, которые были разделены на 2 группы: 1 – животные с изолированным введением канцерогена (1,2-диметилгидразин дегидрохлорид) из расчета 20 мг/кг 1 раз в неделю в течение 4-х недель (n=25); 2 – спленэктомизированные крысы, которым вводился канцероген в той же дозе (n=25).

Результаты. Выявлено, что через 5 месяцев в первой группе масса тимуса уменьшается на 21,3%, толщина коркового вещества снижается на 28,3%, диаметр мозгового вещества – на 16,2%. Во второй группе масса тимуса снижается почти на 25%, толщины коркового – на 38%, диаметра мозгового вещества – на 26%, площади мозгового вещества – на 12,7%. После введения канцерогена наблюдается увеличение количества клеток во всех зонах тимуса, особенно во внутренней кортикальной зоне в основном за счет дендритных клеток (в 1,8 раза) и макрофагов (в 2,6 раз). Во второй группе количество дендритных клеток увеличивалось почти в 3 раза, количество макрофагов возрастало в 2,5 раза. Кроме того, у этих же крыс определяется густая сеть эпителиальных клеток в сохраненных долях, которая занимает 20,3% площади коркового и 22% площади мозгового вещества.

Установлено, что изолированное введение канцерогена приводит к увеличению количества CD3+-лимфоцитов в паренхиме тимуса более, чем в 2 раза, в то время как CD5+-клетки снижаются в 2,1 раза. Во второй группе количество CD3-тимфоцитов в корковом веществе заметно возрастает, а в мозговом – снижается в 2,8 раза. Экспрессия CD45RO+-лимфоцитов увеличивается в обеих группах более чем на 20%, а CD12+- и CD30-клеток – в 1,7-1,8 раза.

Выводы. Полученные нами данные свидетельствуют о развитии острой атрофии тимуса на фоне роста злокачественной опухоли, особенно после удаления селезенки. Следует отметить, что рост опухоли приводит к нарушению функционирования клеток макрофагально-моноцитарной системы, дендритных клеток, натуральных киллеров, которые через систему цитокинов влияют на клеточный и гуморальный иммунитет.

Работа выполнена при поддержке Гранта Президента РФ МД-2936.2011.7

СИНДРОМ ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫХ РАКОВЫХ КЛЕТОК НА РАНЫ БРЮШНОЙ СТЕНКИ С РАЗВИТИЕМ “ПОРТ-САЙТ” МЕТАСТАЗОВ: РУССКАЯ РУЛЕТКА В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Мынбаев О.А.

НИМСИ МГМСУ, Москва, Россия

Актуальность проблемы и цель исследования: В настоящее время отсутствует единый общепринятый механизм трансплантации, адгезии, пролиферации и инвазии раковых клеток в область раны брюшной стенки и развития порт-сайт метастазов после лапароскопических операций, несмотря на активные научные поиски и разработки ученых в этой области. Взяв за основу, что CO₂-пневмоперитонеум приводит к гипоксии, а дефляция во время хирургических манипуляций – реперфузии, которая сопровождается оксидативным стрессом и образованием реактивных форм кислорода, как рабочую гипотезу, мы задались целью изучить влияние острой гипоксии и реперфузии с оксидативным стрессом на адгезивные, пролиферативные и инвазивные свойства клеток рака на *in vitro* модели экспериментов.

Дизайн и материалы исследования: Смоделировали 2 ситуации с инсуфлированием различных газов в культуры раковых клеток: 1). модель стандартной гипоксии (МСГ) во время CO₂-пневмоперитонеума – путем непрерывной инсуффляции CO₂ или гелия в течение 60 минут при 20 см рт. ст.; 2). модель оксидативного стресса (МОС) – путем инсуффляции CO₂ или гелия в течение 75 мин с трехкратной через каждые 15 мин остановкой инсуффляции этих газов в течение 5 минут и инсуфлирования воздуха при аналогичном значении инсуффляторного давления, скорости потока газа и температуры (37°C). В итоге в течение 60 мин инсуффлировали гипоксический газ и 15 мин – воздух для реперфузии. Клеточные линии (человеческие, крысиные и мышиные) рака кишечника (C26, CC531s, CX-2, HCT-8/E11, HT-29, SW1222), яичника (SCOV3), шейки матки (HeLa) и молочных желез (MCF-7/AZ) были использованы.

Методы исследования: Адгезивные, пролиферативные и инвазивные свойства раковых клеток были изучены с помощью МТТ, SRB и “Matrigel invasion” методов с трехкратными повторениями каждого этапа экспериментов со всеми линиями клеток и типа газа (CO₂, гелий и воздух). Адгезивные свойства клеток оценивали сразу после инсуффляции газами (CO₂, гелий и воздух), пролиферативные свойства клеток через каждые 24 ч в течение 72 ч, а инва-

зивные свойства клеток спустя 48 ч инкубации в 5 и/или 10% CO₂ инкубаторе. Результаты различных моделей инсуфлирования сравнивались между собой (МСГ versus МОС) и с показателями контрольной группы – клеточной культурой, не подвергнутой инсуффляции газами, но обработанной и инкубированной аналогичным образом.

Статистическая обработка результатов – выполнена с помощью two-way ANOVA with the Bonferroni post-tests.

Результаты: Инсуфлирование CO₂ газом раковых клеток сопровождалось существенным снижением всех изученных параметров (адгезивные, пролиферативные и инвазивные свойства) по сравнению с аналогичными показателями интактных клеток. При этом драматическое снижение показателей отмечено особенно после применения МСГ и умеренное снижение после МОС, по сравнению с такими же свойствами интактных клеток (p<0.001) и (p<0.05) соответственно. В свою очередь, параметры адгезии, пролиферации и инвазии после МСГ оказались существенно низкими, по сравнению с аналогичными данными МОС (p<0.05).

Заключение: Результаты экспериментов свидетельствуют, что *in vitro* модель оксидативного стресса способствует усилению инвазивной способности раковых клеток по сравнению с аналогичным показателем гипоксической модели CO₂-пневмоперитонеума. Оксидативный стресс, возникающий вследствие гипоксии и реперфузии во время лапароскопических операций, из-за дефляции, может служить спусковым механизмом инвазии и трансплантации раковых клеток в рану брюшной стенки и развития метастазов в области порт-сайтов. На основе результатов данного эксперимента и систематического обзора литературы, предложена новая гипотеза механизма адгезии, пролиферации, инвазии и трансплантации раковых клеток в рану брюшной стенки и развития метастазов в области порт-сайтов.

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СЕРДЦА: НОВЫЕ АСПЕКТЫ КОНКУРИРУЮЩЕЙ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ

Т.В. Яценко, В.А. Ерёмин, М.Е. Евсеева, и К.В. Хурцев

Ставропольская государственная медицинская академия,

краевой клинический онкологический диспансер, Ставрополь

Задача исследования. Оценить особенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных с различной онкологической патологией в зависимости от принадлежности к трудоспособному и пенсионному возрасту с целью определения оптимальной поддерживающей терапии в пред- и послеоперационные периоды ведения указанного контингента. **Материал и методы.** Исследованы 232 пациента краевого онкодиспансера, из которых 125 страдали раком желудка и толстого кишечника, 67 – раком лёгких и 40 – раком молочной железы. Возраст колебался от 32 до 78 лет (Ж 80,М 152). Оценивались данные комплексного обследования (ЭхоКГ с доплер режимом, разовое и мониторинговое исследование ЭКГ и АД, липидограмма, внутриклеточный магний и пр.). Специальное внимание уделено выявлению так называемой диспластико-зависимой патологии внутренних органов, которая ассоциирована с локальными проявлениями генетически детерминированных нарушений соединительной ткани (СТ) по типу её недостаточности в виде коллагенопатии. **Терапевтами** она обозначается, как дисплазия СТ. Доказана её связь с дефицитом магния, активно участвующим в метаболизме СТ. **Результаты.** Среди лиц пенсионного возраста доминировали ССЗ атеросклеротического генеза по типу ИБС стенокардии различных типов, постинфарктного кардиосклероза, гипертонической болезни, осложнённых декомпенсацией кровообращения и различными аритмиями, чаще всего мерцанием предсердий. У лиц трудоспособного возраста, особенно до 50 лет, доминировали проявления т.н. малых аномалий сердца, включая пролапсы клапанов с их миксоматозной дегенерацией, клапанной регургитацией и ремоделированием камер сердца. При этом случаи различных СС осложнений в пред- и послеоперационном периодах имели место не только среди пациентов-пенсионеров, но также среди лиц активного возраста. Средства же, оптимизирующих метаболизм СТ сердца по типу магний-содержащих препаратов, больные не получали.

Выводы. Т.к. результаты различных видов лечения онкологических больных нередко зависят от характера конкурирующей сопутствующей патологии, которая чаще всего является сердечно-сосудистой даже у лиц активного возраста, то необходима оптимизация дифференцированной диагностики этой патологии с возрастными позициями. Часто встречающиеся у трудоспособных пациентов малые аномалии сердца требуют проведения своевременной поддерживающей магний-заместительной терапии с целью коррекции метаболизма СТ миокарда и предупреждения развития разнообразных

осложнений, включая различные аритмии сердца.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫХ ИНФЕКЦИЙ И ТРОМБОЗОВ КАТЕТЕРОВ В ОНКОПЕДИАТРИИ

Ю. В. Буйденко, М. Ю. Рыков

НИИ Детской онкологии и гематологии ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Цель: снизить количество инфекционных и тромботических осложнений у детей с центральными венозными системами длительного применения.

Методы: с июля 2010 г. по мая 2012 года нами наблюдались 217 больных в возрасте от 6 месяцев до 17 лет, из которых у 97 были имплантированы венозные порт-системы, у 120 – традиционные подключичные катетеры. Оценивались следующие критерии: местные проявления инфекции, развитие катетер-ассоциированных инфекций кровотока и случаи тромбозов катетеров. У больных, которым были имплантированы подкожные венозные порты, инфицирование перипортальных тканей было отмечено в 3-х случаях (3,09 %). Развития катетер-ассоциированных инфекций кровотока отмечено не было. Тромбозы катетеров порта были отмечены в 7 случаях (7,2 %), что проявлялось снижением скорости инфузий и невозможностью ретроградного тока крови. У больных с подключичными катетерами инфицирование места пункции было отмечено в 73 случаях (60,8 %). Развитие катетер-ассоциированных инфекций кровотока было отмечено в 15 случаях (12,5 %). Тромбоз катетеров отмечался в 44 случаях (36,6 %). Лечение местных инфекционных процессов проводилось антибактериальными мазями, при подозрении системной инфекции – антибактериальной терапией. В случаях тромбозов портов использовалось введение в систему препарата Урокиназа 25000 МЕ с экспозицией 15 минут. При лечении тромбозов подключичных катетеров в 32 случаях (72,7 %) из 44 потребовалась их замена, что сопровождалось общей анестезией и риском развития осложнений. В качестве растворов для закрытия венозных систем в промежутках между использованием нами использовался раствор гепарина или препарат, содержащий циклотауридин.

Результаты: с момента имплантации все венозные порт-системы работают удовлетворительно. Все случаи тромбоза и инфицирования были успешно пролечены.

Заключение: применение в качестве РЗК препарата, содержащего циклотауридин, предотвращает инфицирование венозных систем. В случае развития катетер-ассоциированных инфекций их лечение более эффективно комбинацией препаратов, содержащих циклотауридин и урокиназу, поскольку происходит лизис возможных микротромбов в катетере и камере порта, служащих источником бактерий. Частота развития осложнений значительно выше у больных с подключичными катетерами, причем для их лечения часто требуется замена катетера, что травматично, требует применения общей анестезии, а так же нарушает сроки лечения.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПЕРВИЧНО-РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Л.В. Филатова, М.Л. Гершанович, А.А. Плотнокова, Т.Ю. Семиглазова

ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург

Задача исследования. Определение факторов риска, неблагоприятных факторов прогноза первично-рефрактерных форм лимфомы Ходжкина (ЛХ) и выделение групп высокого риска для оптимизации лечебной тактики.

Материалы и методы. За период с 1990 по 2007 гг. в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова пролечено 428 первичных пациентов ЛХ II/IV стадиями с неблагоприятным прогнозом. В этой группе выявлен 61 пациент (14%) с первично-рефрактерными формами ЛХ с медианой наблюдения 57 мес (2-179 мес). II стадии ЛХ отмечены у 19 пациентов (31%), IV стадии – у 42 пациентов (69%); Б симптомы – у 45 пациентов (74%). Прогрессирование ЛХ чаще (62%) возникало на фоне проводимой терапии, в течение трёх месяцев после окончания лечения – у 23 пациентов (38%). Прогрессирование ЛХ на фоне проведения 2-х циклов химиотерапии выявлено у 20 пациентов (53%). При первично-рефрактерных формах ЛХ нодальные поражения выявлены у 50 пациентов (82%), экстранодальные локализации – у 48 (79%): поражения костей у 47 пациентов (77%), легких/плевры – у 27 (44%), костного мозга – у 13 (21%), селезенки – у 12 (20%), печени – у 3 (5%).

Результаты. Дискриминантный анализ определил факторы риска первично-рефрактерного течения ЛХ: массивное опухолевое поражение ($p < 0,001$), проведение химиотерапии по сравнению с химио-

лучевой терапией в первой линии ($p < 0,001$), наличие Б симптомов ($p < 0,001$), $IPS \geq 3$ ($p < 0,001$), уровень ЛДГ выше $1,5 \times BГН$ ($p < 0,001$), позднее (более 12 мес от первых симптомов ЛХ) начало специфического лечения ($p < 0,001$), поражение 5 и более областей лимфатических узлов ($p < 0,001$), возраст старше 45 лет ($p = 0,002$), повышение СОЭ выше 30 мм/ч при Б стадии и выше 50 мм/ч при А стадии ($p = 0,005$), IV стадия ЛХ ($p = 0,005$), уровень лейкоцитов выше $15 \times 10^9/л$ ($p = 0,007$), наличие более 1 экстранодальной локализации ($p = 0,011$). По данным однофакторного и многофакторного анализов неудачи терапии второй линии ($p = 0,002$), уровень ЛДГ выше $1,5 \times BГН$ при прогрессировании ($p = 0,014$), проведение более двух линий терапии ($p = 0,033$), поражение костей при прогрессировании ($p = 0,035$) неблагоприятно влияли на показатели общей выживаемости (ОВ). У пациентов с первично-рефрактерной ЛХ при наличии 1,2 неблагоприятных факторов прогноза показатели 5-летней ОВ составили 80% и 72%, 3,4 неблагоприятных факторов – только 24% и 8% ($p < 0,001$).

Выводы. Неблагоприятные факторы прогноза важно учитывать при выборе оптимального лечения и прогнозировании успеха планируемой терапии.

МЕНЕДЖМЕНТ КАЧЕСТВА ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ: ДЕФЕКТЫ КАЧЕСТВА ПОМОЩИ В СИСТЕМЕ ОМС

Тарасова О.В., Старченко А.А., Комарец С.А., Гончарова Е.Ю., Сергеева Л.А., Яковлева С.Я., Макарова И.Г.

Общественный совет по защите прав пациентов при Росздравнадзоре; Росгосстрах-Медицина; МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Цель: упорядочение терминологии по проблеме качества медицинской помощи в онкологии в системе ОМС. I. Дефекты порядка оказания медицинской помощи онкологическим больным, утв. приказом МЗ и СР РФ от 3.12.09 г. N 944н: 1. Отсутствие в документации плана радиотерапевтического, химиотерапевтического или хирургического лечения. 2. Отсутствие в документации решения консилиума с участием врачей-специалистов по проведению различных видов противоопухолевого лечения (хирургического, лекарственного, радиотерапевтического). 3. Отсутствие в документации оценки эффективности и переносимости проведенного лечения с использованием лабораторных и инструментальных методов. 4. Отсутствие в документации протокола наличия побочных эффектов и/или проведения восстановительной и корригирующей терапии, связанной с возникновением побочных реакций на фоне высокотоксичного лекарственного лечения. 5. Невыполнение показаний и/или несоблюдение условий госпитализации больных в отделение паллиативной помощи (наличие подтвержденного диагноза прогрессирования опухолевого процесса у онкологических больных; развитие тяжелого хронического болевого синдрома, ухудшающего качество жизни онкологических больных). 6. Отсутствие анализа причин каждого случая позднего выявления злокачественных новообразований, отсутствие или ненадлежащее качество оформления «Протокола на случай выявления у больного запущенной формы злокачественного новообразования». II. Невыполнение Методических рекомендаций МЗ и СР РФ от 27.12.07 г. N 9588-ВС «Выявление злокачественных новообразований и оказание медицинской помощи онкологическим больным». III. Невыполнение правил оказания специализированной онкологической помощи, утвержденных письмом МЗ и СР РФ от 16.01.06 г. № 110-ВС «Об онкологической специализированной медицинской помощи»: 1. Отсутствие лицензии на осуществление медицинской деятельности по специальности онкология. 2. Отсутствие сертифицированных специалистов. 3. Отсутствие специальной договоренности с онкологическим диспансером об оказании помощи в учреждениях неонкологического профиля. 4. Отсутствие в медицинской документации больного согласования, протокола консилиума или консультации с обязательным участием соответствующих специалистов онкологического диспансера субъекта РФ.

НОВОЕ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО ОБ ОХРАНЕ ЗДОРОВЬЯ ГРАЖДАН: КАТЕГОРИЯ КАЧЕСТВА ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В СИСТЕМЕ ОМС

Старченко А.А., Тарасова О.В., Комарец С.А., Гончарова Е.Ю., Сергеева Л.А., Макарова И.Г., Яковлева С.Я., Комарец Ю.Н.

Общественный совет по защите прав пациентов при Росздравнадзоре, МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского; ООО «Росгосстрах-Медицина», г. Москва

Цель: создание единого подхода к оценке качества онкологической помощи. Для системы экспертизы в рамках системы ОМС предла-

гается алгоритм принятия экспертных решений. 1. Пункт 21 статьи 3 Закона РФ от 21.11.11 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» является отправным, т.к. вводит в оборот характеристики качества медицинской помощи (КМП): своевременность оказания; правильность выбора методов диагностики и лечения; - степень достижения запланированного результата. Из этого следует, что невыполнение показанной медицинской услуги, включенной в стандарт, утвержденный нормативным актом МЗ и СР РФ, является ненадлежащим КМП, по признаку неправильности выбора методов диагностики и лечения. 2. Статья 10 Закона РФ № 323-ФЗ устанавливает: «Доступность и качество медицинской помощи обеспечиваются: 5) предоставлением медицинской организацией гарантированного объема медицинской помощи в соответствии с программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи». Таким образом, гарантированным объемом услуг для правильной диагностики и правильного лечения в системе ОМС является набор медицинских услуг – стандарта, без которых невозможно исполнить требование к качеству о правильности диагностики и лечения, т.е. услуг с частотой предоставления - 100%. 3. Статья 87 Закона РФ № 323-ФЗ устанавливает: «Контроль качества и безопасности медицинской деятельности осуществляется путем: 3) соблюдения объема, сроков и условий оказания медицинской помощи в соответствии с законодательством РФ об ОМС». Из этого следует, что ТФОМС и СМО обязаны контролировать КМП, исходя из принципа соблюдения объемов оказания медицинской помощи, т.е. набора медицинских услуг - стандарта, без которых невозможно исполнить требование о правильности выбора диагностики и лечения застрахованного лица, т.е. медицинских услуг с частотой предоставления 100%. 4. Дефекты протоколирования в медицинской документации выполнения реанимационных мероприятий или отказа от них (ст. 66 Закона РФ № 323-ФЗ): 1) несоблюдение временного интервала проведения реанимационных мероприятий – 30 минут или отсутствие протоколирования времени их начала и окончания; 2) отказ от выполнения реанимационных мероприятий в отсутствие записи решения консилиума онкологов о наличии достоверно установленного неизлечимого заболевания.

ЯДРЫШКОВЫЙ БЕЛОК НУКЛЕОФОЗМИН И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

И.А. Букаева, Н.Т. Райхлин, Н.А. Пробатова, М.А. Шабанов, Е.А. Смирнова, М.В. Пономарев

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Задача исследования. Изучение экспрессии нуклеофозмина в клетках двух вариантов анапластической крупноклеточной лимфомы (АКЛЛ): экспрессирующей слитный белок ALK (ALK+АКЛЛ) и ALK- негативной (ALK-АКЛЛ), которые характеризуются разным клиническим течением и чувствительностью к лекарственной терапии.

Материал и методы. Изучено 20 АКЛЛ, среди которых на основании исследования экспрессии слитного белка ALK выявлено 12 ALK+АКЛЛ и 8 ALK-АКЛЛ. Оценку иммуногистохимической реакции при исследовании нуклеофозмина проводили с учетом интенсивности окрашивания и количества антигенпозитивных клеток. Также определяли индекс апоптоза по количеству клеток с его морфологическими признаками.

Результаты. Высокая экспрессия нуклеофозмина наблюдалась в 89,5 % клеток ALK+АКЛЛ, а в ALK-АКЛЛ регистрировалась в 60,2%. Индекс апоптоза в ALK+АКЛЛ составлял $9,1 \pm 0,39$ %, а в ALK-АКЛЛ $3,8 \pm 0,17$ %.

Выводы. Показано, что в ALK+АКЛЛ высокая экспрессия нуклеофозмина встречалась в большем количестве клеток, чем в ALK-АКЛЛ. Апоптоз в ALK+АКЛЛ был в 2,4 раза выше, чем в ALK-АКЛЛ ($p < 0,05$). Выявленная более высокая интенсивность апоптоза в клетках ALK+АКЛЛ может быть связана со статусом митохондриального пути апоптоза, в механизмы регуляции которого, как известно, вовлекается нуклеофозмин. Нуклеофозмин является молекулярной мишенью противоопухолевых препаратов, которые изменяют его специфическую ядрышковую локализацию, вызывая транслокацию нуклеофозмина в цитоплазму. Локализованный в цитоплазме нуклеофозмин вступает во взаимодействие с проапоптотическим белком Вах, активирует его и направляет в митохондрии, что приводит к стимуляции апоптогенных молекул, реализующих гибель опухолевых клеток. Уровень экспрессии нуклеофозмина в клетках ALK+АКЛЛ и интенсивность его транслокации в цитоплазму под действием противоопухолевых препаратов обеспечивают более эффективный митохондриальный путь апоп-

тоза, что объясняет высокую чувствительность этого варианта АКЛЛ к проводимой терапии и соответственно более благоприятный прогноз, чем в случаях ALK-АКЛЛ.

ВЛИЯНИЕ КОНДИЦИОННЫХ СРЕД, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ ДИПЛОИДНЫХ КЛЕТОК ПЛАЦЕНТЫ ЧЕЛОВЕКА, НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЧЕЛОВЕКА

К.Э. Зубарева, О.П. Хрипко, И.Ф. Радаева

ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», наукоград Кольцово, Новосибирск

Задача исследования. Мезенхимальные клетки и фибробласты играют важную роль в формировании стромы опухоли и устойчивости опухолей к химиотерапии. Таким образом, цель исследования - изучение влияния диплоидных фибробластов, как клеток мезенхимального происхождения, на пролиферацию опухолевых клеток. В связи с поставленной целью задача исследования - оценить влияние кондиционных сред, полученных от диплоидных клеток плаценты человека (DKP-7), на пролиферацию клеток аденокарциномы печени человека (Нер-2).

Материалы и методы. Для оценки возможного влияния кондиционных сред, полученных от диплоидных клеток плаценты человека, а также клеток аденокарциномы печени на уровень пролиферации опухолевых клеток культивировали в 96 луночной планшете (50000 клеток/луноку) в 0,2 мл полной среды (ПС) Игла MEM, 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 200 мМ L-глутамин с последовательными разведениями кондиционных сред (100, 50, 25 %). В качестве контроля использовали клетки, культивируемые в полной питательной среде. Для каждой точки проводили 3 параллельные пробы. Клетки инкубировали 72 часа, клетки окрашивали 1% раствором кристалл фиолетового в течение 20 минут, после растворяли 10% уксусной кислотой для определения пролиферации клеток колориметрическим способом. Оптическое поглощение измеряли на приборе «Sunrise» (Tecan, США) при $\lambda = 595$ нм.

Результаты. В результате проведенных исследований показано, что добавление 100 % и 25 % кондиционной среды диплоидных клеток плаценты к культуре клеток Нер-2 стимулирует пролиферацию клеток в 1,5 раза по сравнению с контролем. При добавлении 50 % кондиционной среды клеток DKP-7 наблюдается увеличение пролиферации опухолевых клеток в 1,2 раза по сравнению с контролем. Использование кондиционных сред от культуры клеток Нер-2 не оказывало влияния либо ингибировало пролиферацию.

Выводы. Выявлено, что кондиционная среда, полученная от диплоидных клеток, усиливает пролиферацию клеток аденокарциномы. Такая среда содержит множество различных цитокинов и ростовых факторов (фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста, IL-6), которые регулируют пролиферацию и функциональную активность клеток, что и могло стимулировать рост эпидермоидной карциномы.

СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫЕ МОЛЕКУЛЫ MICA В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Клибанова А.В., Коваленко Е.И., Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г., Неприна Г.С. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Москва

Федеральное государственное бюджетное учреждение Медицинский радиологический научный центр Минздрава России, Обнинск

Стресс-индуцированные молекулы MICA появляются на поверхности клеток при опухолевой трансформации и могут быть обнаружены в сыворотке крови больных.

Цель исследования было оценить уровень стресс-индуцированных молекул MICA в сыворотке крови онкологических больных при различных лимфопролиферативных заболеваниях.

Материал исследования. В работе использовали периферическую кровь онкологических больных с лимфопролиферативными заболеваниями (85 чел. с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) и 26 чел. с лимфомой Ходжкина (ЛГМ)) и здоровых доноров (59 чел.). Среди пациентов с НХЛ было выделено 6 групп: хронический лимфолейкоз – 21 чел., диффузная В-крупноклеточная лимфома – 22 чел., лимфоплазмодитомы – 17 чел., фолликулярная лимфома – 14 чел., Т-клеточная лимфома – 5 чел. и беркиттоподобная лимфома – 6 чел.

Результаты. По данным иммуноферментного анализа, в сыворотках крови людей группы контроля растворимые молекулы MICA (sMICA) обнаруживаются в минимальных концентрациях (медиана 20 пг/мл, среднее значение 37 пг/мл). В группе ЛГМ показатели

уровня sMICA оказались близки к контрольной группе (медиана 56 пг/мл, среднее значение 50 пг/мл). У пациентов с НХЛ наблюдался значительный разброс в количестве sMICA в сыворотке крови, максимальное значение составило 1456 пг/мл (медиана 240 пг/мл). Во всех группах НХЛ, за исключением пациентов с беркиттоподобной лимфомой (медиана 30 пг/мл), выявлены достоверные отличия средних значений концентраций sMICA от группы контроля ($P < 0.05$). Средние значения концентрации sMICA в достоверно отличающихся группах НХЛ превышали контрольный уровень в 5-17 раз. В сыворотках пациентов с Т-клеточной лимфомой концентрация растворимых опухолеассоциированных молекул MICA многократно превышала контрольные значения и составила в среднем 643 пг/мл.

Заключение. Среди больных НХЛ была выявлена группа пациентов с повышенным сывороточным уровнем стресс-индуцированных молекул MICA. Возможно, резкое увеличение содержания сывороточных форм стресс-индуцированных молекул может являться неблагоприятным фактором прогноза заболевания.

ИНВАГИНАЦИОННЫЙ ПИЩЕВОДНО-ТОНКОКИШЕЧНЫЙ АНАСТОМОЗ КАК АНТИРЕФЛЮКСНЫЙ МЕХАНИЗМ.

В.А.Порханов, В.А.Левашов, В.В.Половинкин, Г.Н.Охотина, П.С.Принь.

Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В.Очаповского, г. Краснодар

Предпосылкой создания анастомоза явились интраоперационная недостаточная длина петли тонкой кишки для формирования конце-петлевого анастомоза, послеоперационная несостоятельность конце-концевых анастомозов, и различные диспепсические явления у оперированного контингента с применением известных модификаций.

Задачи исследования. Снизить количество несостоятельности пищеводно-тонкокишечных анастомозов, оптимизировать антирефлюксный механизм пищеводно-тонкокишечного анастомоза «конец в конец» при операциях по поводу рака желудка.

Материал и методы. Под наблюдением за период с 2005-2012 г. находилось 70 пациентов с диагнозом рак желудка T1-4 N0-3 M0-1. Всем выполнены стандартные, расширенные и комбинированные гастрэктомии с применением методики дубликатурно-инвагинационного анастомозирования.

За период с 2005 по 2006 г. формировали дубликатурно-инвагинационный пищеводно-тощекишечный анастомоз «конец в конец» с межкишечным соустьем «конец в бок» типа Roux. У 2 из 6 пациентов в первые 3 месяца сформировалась рубцовая стриктура пищеводно-тощекишечного анастомоза, потребовавшая повторного оперативного вмешательства, заключающегося в виде энтеротомии дистальнее указанного соустья, эвагинации анастомоза через рану и циркулярного иссечения стриктуры. Указанное осложнение явилось необходимостью выполнить модификацию анастомоза.

С 2006 г по 2012 г оперировано 64 пациента с использованием оригинальной методики формирования передней и задней губы с сохранением инвагината. Так же данная методика предполагает пересечение тощекишечных сосудов на уровне 2-й ветви, что позволяет отводящую петлю анастомоза провести как вперед, так и позадиобочно на уровне до 8-10 см выше пищевода отверстия диафрагмы.

В послеоперационном периоде назоинтестинальный зонд для декомпрессии и питания не устанавливался. Кормление через рот осуществляется со вторых суток послеоперационного периода. Для контроля арефлюксного механизма использовали рентгеноскопию пассажа бария на 4-5 сутки по периода и эзофагоэнтероскопию на 10-е сутки по периода и в отдаленном периоде через 3, 6 месяцев, 1-5 лет.

Результаты: Несостоятельности анастомоза не было ни у одного пациента с момента применения данной методики. Умер 1 больной на 10-е сутки от ТЭЛА.

Выводы: Методика формирования дубликатурно-инвагинационного пищеводно-тонкокишечного анастомоза позволяет избежать несостоятельности анастомоза, отказаться от применения пищеводно-тонкокишечного зонда. В отдаленные сроки диспепсические явления, связанные с кишечно-пищеводным рефлюксом, не наблюдались, включая постгастрэктомическую диарею.

ВЫСОКОДОЗНАЯ РАДИОНУКЛИДНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ДИФУЗНО-ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ.

Н.В.Подольхова, Д.К. Фомин., О.А.Борисова, Тарахурина О.Б.

ФГБУ Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России, Москва

Задачи: Обосновать эффективность и безопасность высокодозной

радионуклидной терапии при тиреотоксикозе.

Материалы и методы: Анализировались результаты обследования, лечения и динамического наблюдения 80 больных диффузным токсическим зобом и токсической аденомой щитовидной железы, получивших радиоiodотерапию высокими активностями в отделении радионуклидной терапии и диагностики ФГБУ РНЦРР.

Результаты: Применение высоких активностей I-131 позволило достичь положительного эффекта лечения, подтвержденного анализами крови на гормоны, УЗИ щитовидной железы, при отсутствии осложнений у 94,2% больных через 6 месяцев наблюдения.

Выводы:

1. Состояние эутиреоза с учетом патогенеза заболевания не является положительным результатом лечения болезни Грейвса.
2. Применение радиоактивного йода у больных с диффузно-токсическим зобом и с токсической аденомой высокими фиксированными дозами является радикальным методом лечения, позволяющим с минимальным риском осложнений добиться положительного эффекта лечения (состояние гипотиреоза) у 94,8% больных.
3. В выборе терапевтической активности следует учитывать не баланс между величиной вводимой активности и клиническим эффектом, а лишь отсутствие лучевых осложнений.
4. Амбулаторный этап обследования снижает число дней пребывания пациента на радиологической койке, что позволяет снизить затраты на лечение больного и рационально использовать радиологическую койку.

ПОЛИМЕРНЫЕ ИМПЛАНТЫ В РЕКОНСТРУКЦИИ ЛИЦЕВОГО ЧЕРЕПА.

Барышев В.В.

ФГБУ Медицинский радиологический научный центр.

Министерство здравоохранения РФ.

На сегодняшний день основными методиками восстановления средней зоны лицевого черепа после удаления злокачественных опухолей являются костнопластические методы, использование металлоконструкций с винтовым креплением, сетчатые импланты из никелидтитановой нити. Более сложный способ — изготовление индивидуального прецизионного имплантата из биосовместимого полимера никелида титана.

Нами разработан и применен метод одномоментной функциональной реконструкции нижней стенки глазницы с помощью сетчатого полимерного импланта. Сущность предлагаемого метода заключается в том, что после удаления верхней челюсти с полной резекцией нижней стенки орбиты, выкраивают фрагмент сетчатого полимерного импланта, соответствующего по форме дефекту. Затем имплант укладывают под клетчатку глазного яблока и фиксируют рассасывающимся шовным материалом. Медиально имплант фиксируют к оставшимся клеткам решетчатого лабиринта, либо носовой перегородке, либо носовым костям и латерально — к оставшимся фрагментам скуловой кости, либо к порциям височной мышцы. В результате создается каркас глазницы, препятствующий смещению ее тканей вместе с глазным яблоком. В послеоперационном периоде сетчатый имплант быстро прорастает соединительной тканью и эпителизируется, формируя надежный каркас для тканей глазницы. Этим достигается сохранение бинокулярного зрения. Имплант не препятствует обзору послеоперационной полости на предмет выявления возможных рецидивов опухоли.

С помощью данной методики произведена пластика орбиты у 9 больных. В ходе динамического наблюдения, у 7 пациентов отмечалось сохранение бинокулярного зрения, быстрая эпителизация послеоперационной полости и хорошее приживление импланта. У одного больного, через 3 недели после операции, развился некроз клетчатки орбиты — имплант пришлось удалить. Невыясненными остались причины воспаления мягких тканей в области импланта спустя год после операции еще у одной больной. Срок наблюдения за оперированными пациентами составляет от 1 до 32 месяцев.

Таким образом, простота освоения и выполнения метода, относительная его дешевизна позволит, на наш взгляд, решить один из главных вопросов реабилитации больных злокачественными новообразованиями лицевого черепа в широкой сети профильных лечебных учреждений.

ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ МОЛЕКУЛЫ MICA В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Коваленко Е.И., Абакушина Е.В., Клиникова А.В., Кузьмина Е.Г., Каневский Л.М.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской
академии наук, Москва

Федеральное государственное бюджетное учреждение

Медицинский радиологический научный центр

Минздравсоцразвития, Обнинск

Задача исследования. Оценить уровень стресс-индуцированных молекул MICA, лигандов активирующего рецептора цитотоксических лимфоцитов NKG2D, в сыворотке крови больных при различных онкологических заболеваниях.**Материалы и методы.** В исследование вошли 211 пациентов, у которых были диагностированы злокачественные онкологические заболевания, в том числе меланома – 15, неходжкинская лимфома (НХЛ) – 85, лимфогранулематоз (ЛГМ) – 26, рак молочной железы – 11, щитовидной железы – 19, предстательной железы – 6, гортаноглотки – 11, шейки матки – 7, мочевого пузыря – 10, почки – 5, толстого кишечника – 16 человек. Контрольную группу составляли 59 здоровых доноров. Для определения растворимой формы белка MICA (sMICA) в сыворотках крови использовали иммуноферментный анализ. У ряда пациентов в популяции периферических мононуклеаров анализировали экспрессию рецептора NKG2D.**Результаты.** В сыворотках крови здоровых доноров sMICA обнаруживался в минимальных количествах (среднее значение 37 пг/мл). В группах сравнения наименьшее количество циркулирующего sMICA было выявлено при раке щитовидной железы, раке толстого кишечника, раке мочевого пузыря, ЛГМ и раке предстательной железы, среднее значение sMICA в этих группах не превышало 76 пг/мл. По сравнению с контрольной группой достоверные отличия количества sMICA были выявлены в следующих группах: НХЛ ($P < 0.001$, среднее 291 пг/мл), рак гортаноглотки ($P = 0.002$, среднее 184 пг/мл), рак молочной железы ($P < 0.001$, среднее 186 пг/мл) и рак шейки матки ($P = 0.004$, среднее 140 пг/мл), что согласуется с данными литературы. В то же время, в данных группах наблюдался значительный разброс концентраций sMICA, максимальные значения (более 1000 пг/мл) были зарегистрированы в группах пациентов с меланомой и НХЛ. При статистической обработке полученных данных была выявлена отрицательная корреляция сывороточной концентрации sMICA с уровнем поверхностной экспрессии рецептора NKG2D ($r = -0.425$, $P < 0.05$).**Выводы.** Количество молекул sMICA в циркуляции возрастает при определенных онкологических заболеваниях. В определенных случаях это может приводить к подавлению функциональной активности цитотоксических лимфоцитов за счет снижения экспрессии активирующего рецептора NKG2D и способствовать усугублению течения заболевания.**ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОСТХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ.**

Холодова Н.Б., Добровольская Н.Ю., Сотников В.М., Понкратова Ю. А.

ФГБУ РНЦРР Минздравсоцразвития России

Задачи исследования: изучение особенностей проявления постхимиотерапевтической энцефалопатии.**Материалы и методы:** обследовано 12 пациентов, 7 мужчин и 5 женщин, получавших химиотерапию в РНЦРР. Возраст пациентов варьировал от 24 до 56 лет. Распределение больных по нозологиям было следующим: лимфома Ходжкина – 5, В-клеточная лимфома – 1, рак молочной железы – 2, рак лёгкого – 1, рак предстательной железы – 2, рак яичников – 1. Для лечения основного заболевания использовались различные схемы химиотерапии, включающие препараты, обладающие нейротоксическим действием: прокарбазин, винбластин, карбоплатин, оксалиплатин, доцетаксел, капецитабин.**Результаты.** Пациенты предъявляли жалобы на выраженную общую слабость, снижение памяти, замедление мыслительных процессов. Умеренно выраженная головная боль отмечалась у 4 из обследованных больных. При оценке неврологического статуса наблюдалась рассеянная органическая неврологическая симптоматика разной степени выраженности.

При проведении МРТ головного мозга у 3 пациентов выявлены единичные очаги, а у 7 - пациентов множественные очаги глиоза, обычно наблюдающиеся при хронически протекающих очаговых или диффузных поражениях нервной системы. Кроме того, у 4 пациентов наблюдался лейкоареоз. У 2 пациентов при МРТ головного мозга патологии не выявлено.

Выводы. Постхимиотерапевтическая энцефалопатия характеризуется рядом клинических особенностей: при умеренно выраженном цефалгическом синдроме определяется выраженная церебрастения и рассеянная органическая неврологическая симптоматика. При МРТ головного мозга выявляются единичные и множественные очаги глиоза в белом веществе головного мозга.

Полученные результаты требуют дальнейшего изучения проблемы постхимиотерапевтической энцефалопатии на большем количестве пациентов с исследованием результативности различных схем лечения и использованием данных нейровизуализации для оценки эффекта терапии.

КАК ИММУНОГИСТОХИМИЯ ПОМОГАЕТ ПАТОМОРФОЛОГУ ПОСТАВИТЬ ДИАГНОЗ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ

Петров С.В., Мазитова Ф.М., Балатенко Н.В., Баранова О.А., Сабиров А.Г., Хасанов Р.Ш.

Республиканский клинический онкологический диспансер,

Казанский государственный медицинский университет, г.

Казань

Применяемые в современной онкологической клинике методы лечения опухолей требуют точной морфологической верификации новообразования в соответствии со стандартами ВОЗ. В настоящее время диагностика злокачественных опухолей основывается на комплексном клинко-морфологическом анализе с привлечением (при необходимости) результатов ряда современных молекулярно-генетических методов исследования (показаны в таблице).

Таблица: МИШЕНИ ДЛЯ АНАЛИЗА МОЛЕКУЛЯРНО- ГЕНЕТИЧЕСКИХ АНОМАЛИЙ В ОПУХОЛЯХ ЧЕЛОВЕКА

Мишень:	Метод исследования:
ДНК:	PCR, SOUTHERN-BLOT, FISH, ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ, СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГЕНОМНАЯ ГИБРИДИЗАЦИЯ и др.
РНК:	NORTHERN-BLOT, DOT-BLOT, RT-PCR и др.
БЕЛКИ	ИММУНОГИСТОХИМИЯ, WESTERN-BLOT и др.

Морфологический диагноз примерно 25% солидных злокачественных новообразований требует иммуногистохимического (ИГХ) или молекулярно-цитогенетического подтверждения. ИГХ обязательна при диагностике лимфом, мягкотканых сарком, в том числе т. н. "мелко-кругло-синеклеточных", метастазах без выявленного очага, герминогенных и многих других опухолях. ИГХ применяется в значительном числе случаев новообразований центральной нервной системы, забрюшинных, меланотканевых и хрящевых новообразований.

С появлением в последние годы новых антител, маркирующих ряд цито-, ткане- и органоспецифических антигенов, иммуногистохимическая (ИГХ) диагностика опухолей человека существенно улучшилась. К новым антителам следует отнести, прежде всего, высокоспецифичные маркеры факторов транскрипции и ряда рецепторов. С их помощью стало возможным решать не только вопросы цитогенеза опухолей, но и осуществлять первичную диагностику злокачественности процесса, а также предсказывать эффективность будущего лечения. Усилиями D. Dabbs появились даже термины «тераностика» и «геномная иммуногистохимия», означающие патоморфологическую оценку новообразования для целей индивидуализированной терапии.

Райхлин Н.Т., Петров С.В. Способность опухолевых клеток к специфической дифференцировке как основа для иммуногистохимической диагностики опухолей человека. Вестник ОНЦ им. Н.Н.Блохина, 1998, № 3, с. 3-10.

Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. 4-е изд., под ред. С.В.Петрова и Н.Т. Райхлина. - Казань, 2012.-624 стр.

Dabbs D. J. (Ed.) Diagnostic immunohistochemistry. Theranostic and genomic applications.-Edinburgh: Churchill Livingstone, 2010-3rd Ed..**ИЗМЕНЕНИЕ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО И РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

А.С.Кудрявцев, О.Ю. Аникиев, Е.А. Самойлова, Т.Г. Воробьева,

А.Н. Шилова, Н.А.Кармадонова, О.Г.Дзюмидович

Институт патологии кровообращения, Новосибирск

Задача исследования: Установить степень нарушения гемостаза у больных раком легкого и раком предстательной железы перед проведением специальных методов лечения.**Материал и методы:** Для выяснения механизма формирования тромбофилического статуса у онкобольных изучался ряд пара-

метров коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у 20 больных 60 – 75 лет со злокачественными опухолями легкого и предстательной железы. Критерии исключения: инфекционные заболевания в недавнем прошлом; сердечная недостаточность II Б – III стадии; мерцательная аритмия; инсульт и/или инфаркт миокарда в недавнем прошлом (менее чем за 6 месяцев до включения в исследование); обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; наличие любого кровотечения или геморрагического диатеза.

Результаты: Гипертромбинемия была выявлена у 80% больных. Повышение уровня D-димера было выявлено у 50% пациентов, тромбоцитоз – у 14%, гиперфибриногенемия – у 50%. Дефицита физиологических антикоагулянтов (протейн С и антитромбин III) обнаружено не было. Уровень плазминогена у всех пациентов находился в пределах нормы. У 30% пациентов наблюдалось повышение активности фактора Виллебранда. У 60% больных – повышение АДФ-индуцированной и/или адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов, у 30% пациентов происходило повышение ристомин-агрегации, что свидетельствует об изменении антитромботического потенциала сосудистой стенки на тромбогенный. Стоит отметить, что наиболее значимые нарушения, как по средним показателям, так и по частоте выявления были определены по содержанию растворимого фибрина в плазме, как показателя повышенного содержания в ней тромбина.

Выводы: Проведенное исследование подтвердило, что у онкологических больных уже до проведения специальных методов лечения в большинстве случаев имеется тромбогенный сдвиг, характеризующийся гипертромбинемией и гиперфибриногенемией, а в части случаев повышением активности фактора Виллебранда, повышением индуцированной агрегации тромбоцитов и тромбоцитозом. В связи с этим применение антикоагулянтов и дезагрегантов должно стать неотъемлемой частью лекарственной коррекции нарушений гемостаза у онкологических, что приведет не только к уменьшению риска возникновения тромботических осложнений, но и повысит выживаемость онкологических больных.

СМЕРТНОСТЬ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКОГО ГОРОДСКОГО И СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ (2001– 2010 ГГ.)

И.Н. Одинцова, Л.Ф. Писарева, О.А. Ананина, В.А. Воробьев
ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск

Задачи исследования: Эпидемиологический анализ смертности от рака легкого (РЛ) городского и сельского населения Томской области.

Материалы и методы. Использованы данных официальной учетно-отчетной медицинской документации и территориального органа федеральной службы государственной статистики. Рассчитывались показатели, применяемые в онкологии.

Результаты: За исследуемый период из общего числа умерших от РЛ 2 696 (63,4%) человек, проживали в городских поселениях. У мужчин из общего числа умерших удельный вес горожан составил 62,1%, у женщин – 69,3%. В структуре онкологической смертности сельского и городского мужского населения области рак легкого занимает 1-е место. У женского сельского населения области рак легкого (3-е место в структуре онкологической смертности), его удельный вес выше, чем у городского населения (4-е место). Стандартизованный показатель смертности от РЛ населения сельских поселений ($32,2 \pm 0,8$) статистически значимо выше, чем жителей городских поселений ($29,3 \pm 0,6$) ($p < 0,05$) (2001–2010 гг.). Погодовые показатели в динамике изменений не претерпели, но наметилась тенденция роста ($r=0,4$) интенсивных показателей у сельских жителей. Среди основных локализаций злокачественных опухолей показатели смертности от РЛ у мужского населения, проживающего как в городах, так и в сельской местности, имели наибольшие значения: $65,4 \pm 1,4$ и $67,6 \pm 1,9$ соответственно. У женского населения они составили $8,2 \pm 0,4$ и $7,4 \pm 0,5$ соответственно. Средний возраст умерших от РЛ сельских жителей (62,9 года) меньше, чем у городских (63,9 года). Риск умереть от рака легкого в течение жизни (0–74 года) в 2010 г. был выше у жителей сельских поселений (4,08% и 3,38% соответственно). В динамике у мужчин, проживающих в городах, он имел тенденцию к снижению (2001 г. – 8,04%, 2010 г. – 7,65%), у сельчан – к росту (2001 г. – 6,80%, 2010 г. – 8,3%). Кумулятивный риск умереть от РЛ у женщин как в городской, так и в сельской местности, имел тенденцию роста (городские поселения: 2001 г. – 0,74%, 2010 г. – 0,80%, сельские поселения: 2001 г. – 0,87%, 2010 г. – 0,96%).

Выводы. Показатели смертности и риск умереть от злокачественных новообразований легкого выше у населения сельских поселений Томской области. Необходима разработка и внедрение

программы «Онкология» на территории области, включающей мероприятия по профилактике и раннего выявления данной патологии.

ИНВАГИНАЦИОННЫЙ ПИЩЕВОДНО-ТОНКОКИШЕЧНЫЙ АНАСТОМОЗ КАК АНТИРЕФЛЮКСНЫЙ МЕХАНИЗМ.

В.А.Порханов, В.А.Левашов, В.В.Половинкин, Г.Н.Охотина, П.С.Прянь.

Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В.Очаповского, г. Краснодар

Предпосылкой создания анастомоза явились интраоперационная недостаточная длина петли тонкой кишки для формирования концевой петлевой анастомоза, послеоперационная несостоятельность концевых анастомозов, и различные диспепсические явления у оперированного контингента с применением известных модификаций.

Задачи исследования. Снизить количество несостоятельности пищеводно-тонкокишечных анастомозов, оптимизировать антирефлюксный механизм пищеводно-тонкокишечного анастомоза «конец в конец» при операциях по поводу рака желудка.

Материал и методы. Под наблюдением за период с 2005-2012 г. находилось 70 пациентов с диагнозом рак желудка T1-4 N0-3 M0-1. Всем выполнены стандартные, расширенные и комбинированные гастрэктомии с применением методики дубликатурно-инвагинационного анастомозирования.

За период с 2005 по 2006 г. формировали дубликатурно-инвагинационный пищеводно-тощечный анастомоз «конец в конец» с межкишечным соустьем «конец в бок» типа Roux. У 2 из 6 пациентов в первые 3 месяца сформировалась рубцовая стриктура пищеводно-тощечного анастомоза, потребовавшая повторного оперативного вмешательства, заключающегося в виде энтеротомии дистальнее указанного соустья, эвагинации анастомоза через рану и циркулярного иссечения стриктуры. Указанное осложнение явилось необходимостью выполнить модификацию анастомоза.

С 2006 г по 2012 г оперировано 64 пациента с использованием оригинальной методики формирования передней и задней губы с сохранением инвагината. Так же данная методика предполагает пересечение тощечных сосудов на уровне 2-й ветви, что позволяет отводящую петлю анастомоза провести как вперед, так и позадиобочно на уровень до 8-10 см выше пищевода отверстия диафрагмы.

В послеоперационном периоде назоинтестинальный зонд для декомпрессии и питания не устанавливался. Кормление через рот осуществляется со вторых суток послеоперационного периода.

Для контроля арефлюксного механизма использовали рентгеноскопию пассажа бария на 4-5 сутки по периода и эзофагоэнтероскопию на 10-е сутки по периода и в отдаленном периоде через 3, 6 месяцев, 1-5 лет.

Результаты: Несостоятельности анастомоза не было ни у одного пациента с момента применения данной методики. Умер 1 больной на 10-е сутки от ТЭЛА.

Выводы: Методика формирования дубликатурно-инвагинационного пищеводно-тонкокишечного анастомоза позволяет избежать несостоятельности анастомоза, отказаться от применения пищеводно-тонкокишечного зонда. В отдаленные сроки диспепсические явления, связанные с кишечно-пищеводным рефлюксом, не наблюдались, включая постабдоминальную диарею.